I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg nivolumaba (*nivolumab*).
Viens 4 ml flakons satur 40 mg nivolumaba.
Viens 10 ml flakons satur 100 mg nivolumaba.
Viens 12 ml flakons satur 100 mg nivolumaba.
Viens 24 ml flakons satur 240 mg nivolumaba

Nivolumabs ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu šūnām ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 0,1 mmol (jeb 2,5 mg) nātrija.

Katrs 4 ml koncentrāta flakons satur 0,94 mg polisorbāta 80.

Katrs 10 ml koncentrāta flakons satur 2,14 mg polisorbāta 80.

Katrs 12 ml koncentrāta flakons satur 2,6 mg polisorbāta 80.

Katrs 24 ml koncentrāta flakons satur 5,0 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz gaišas daļiņas. Šķīduma pH ir aptuveni 6,0, un tā osmolalitāte ir aptuveni 340 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts kā adjuvanta terapija pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar IIB vai IIC stadijas melanomu vai arī melanomu ar limfmezglu iesaistīšanos, vai metastāstisku slimību, kuriem veikta pilnīga rezekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ipilimumabu indicēts progresējušas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Attiecībā pret nivolumaba monoterapiju dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival,* OS) nivolumaba kombinācijai ar ipilimumabu ir pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

OPDIVO kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicēts kā neoadjuvanta terapija pieaugušiem pacientiem ar rezecējamu nesīkšūnu plaušu vēzi un augstu recidīva risku, ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

OPDIVO kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju, kam seko monoterapija ar OPDIVO kā adjuvantu terapiju, ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar rezecējamu nesīkšūnu plaušu vēzi un augstu recidīva risku, ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu un 2 platīnu saturošiem ķīmijterapijas cikliem ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi, ja audzējam nav sensibilizējošas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas.

OPDIVO monoterapijas veidā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas pieaugušajiem.

Ļaundabīga pleiras mezotelioma (ĻPM)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar vidēja/augsta riska progresējošu nieru šūnu karcinomu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts progresējošas nieru šūnu karcinomas ārstēšanai pēc iepriekš veiktas terapijas pieaugušajiem.

Klasiska Hodžkina limfoma (kHL)

OPDIVO kombinācijā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu (AVD) ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar iepriekš neārstētu III vai IV stadijas klasisku Hodžkina limfomu.

OPDIVO kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu ir indicēts recidivējošas vai refraktāras klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai bērniem no 5 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem līdz 30 gadu vecumam pēc vienas iepriekšējas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā indicēts recidivējušas vai refraktāras klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc autologu cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT) un ārstēšanas ar brentuksimaba vedotīnu.

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis (GKPŠV)

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu recidivējošu vai metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kas progresē pēc terapijas uz platīna savienojumu bāzes vai šādas terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Urotēlija karcinoma (UK)

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts kā adjuvanta terapija muskuļus invadējušas urotēlija karcinomas (*muscle invasive urothelial carcinoma* – MIUC) ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir liels recidīva risks pēc radikālas MIUC rezekcijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku urotēlija karcinomu.

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku urotēlija karcinomu pēc neveiksmīgas platīnu saturošas terapijas.

Kolorektālais vēzis (KRV) ar neatbilstības labošanas deficītu (*mismatch repair deficient* - dMMR) vai augstu mikrosatelītu nestabilitāti (*microsatellite instability-high* - MSI-H)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem ar kolorektālo vēzi, kam ir gēnu, kuriem jānodrošina nepāra atlikumu korekcija, deficīts vai ļoti izteikta mikrosatelītu nestabilitāte, šādos gadījumos:
- pirmās izvēles terapija nerezecējama vai metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanai;
- metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana pēc jau saņemtas kombinētas ķīmijterapijas uz fluorpirimidīna bāzes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu karcinomu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%.

OPDIVO kombinācijā ar ķīmijterapiju uz fluorpirimidīnu grupas un platīna savienojumu bāzes ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu karcinomu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%.

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu vēzi pēc iepriekšējas kombinētas fluorpirimidīnu un platīnu saturošas ķīmijterapijas.

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža (BV vai GES) adjuvanta terapija

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem ar barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēzi, kuriem pēc iepriekšējas neoadjuvantas ķīmijradioterapijas ir palikusi patoloģiska slimība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

OPDIVO kombinācijā ar kombinētu ķīmijterapiju, kuras pamatā ir fluoropirimidīns un platīns, ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar HER2 negatīvu progresējošu vai metastātisku kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomu, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar kombinētu pozitīvu punktu skaitu (CPS) ≥ 5.

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu vai progresējošu hepatocelulāru karcinomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi vēža ārstēšanā.

PD-L1 testēšana

Ja indikācijā norādīts, pacientu atlase ārstēšanai ar OPDIVO, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, jānovērtē ar CE marķētu *in vitro* IVD medicīnas ierīču testu. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejams, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

MSI/MMR testēšana

Ja indikācijā norādīts, pacientu atlase ārstēšanai ar OPDIVO, pamatojoties uz MSI-H/dMMR audzēja statusu, jānovērtē, izmantojot ar CE zīmi marķētu IVD, kas atbilst paredzētajam mērķim. Ja ar CE marķēts IVD nav pieejams, jāizmanto alternatīvs validēts tests (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

OPDIVO monoterapija
OPDIVO ieteicamā deva ir vai nu 240 mg nivolumaba ik pēc 2 nedēļām, **vai** 480 mg ik pēc 4 nedēļām atkarībā no indikācijas un populācijas (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva un infūzijas laiks intravenozai nivolumaba lietošanai monoterapijas veidā

Indikācija*	**Ieteicamā deva un infūzijas laiks**
Melanoma (progresējoša vai adjuvanta** terapija)	Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg): 240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā vai 30 minūšu laikā (adjuvanta melanoma, skatīt 5.1. apakšpunktu)
	Pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg): 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā
Nieru šūnu karcinoma Muskuļus invadējusi urotēlija karcinoma jeb MIUC (adjuvanta** terapija)	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā
Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēzis (adjuvanta** terapija)	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai pirmās 16 nedēļas 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā, pēc tam 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā
Nesīkšūnu plaušu vēzis Recidivējoša vai refraktāra klasiska Hodžkina limfoma Galvas un kakla plakanšūnu vēzis Urotēlija karcinoma Barības vada plakanšūnu karcinoma	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā

*Saskaņā ar 4.1. apakšpunktā minētajām monoterapijas indikācijām.
**Adjuvantās terapijas maksimālais ārstēšanas ilgums ar OPDIVO ir 12 mēneši.

Ja melanomas vai NŠK, BV, GES vai MIUC (adjuvanta terapija) pacientiem jāmaina terapijas shēma 240 mg ik pēc 2 nedēļām uz terapijas shēmu 480 mg ik pēc 4 nedēļām, pirmā 480 mg deva jāievada divas nedēļas pēc pēdējās 240 mg devas. Savukārt, ja pacientiem jāmaina terapijas shēma 480 mg ik pēc 4 nedēļām uz terapijas shēmu 240 mg ik pēc 2 nedēļām, pirmā 240 mg deva jāievada četras nedēļas pēc pēdējās 480 mg devas.

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu

Melanoma

2. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko nivolumaba monoterapija, melanomas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze**
Nivolumabs	Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem: (neatkarīgi no ķermeņa masas) 1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg): 240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā Pirmā deva jāievada: • 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 240 mg ik pēc 2 nedēļām; vai • 6 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 480 mg ik pēc 4 nedēļām Pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg): 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā Pirmā deva jāievada: • 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām; vai • 6 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām
Ipilimumabs	Pieaugušie un pusaudži vecumā no 12 gadiem (neatkarīgi no ķermeņa masas): 3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

Ļaundabīga pleiras mezotelioma (ĻPM)

3. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu ĻPM gadījumā

	Kombinācijas terapija*
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā
Ipilimumabs	1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām 30 minūšu laikā

*Ārstēšanu turpina līdz 24 mēnešiem pacientiem bez slimības progresēšanas.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

4. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko nivolumaba monoterapija, NŠK gadījumā

	Kombinācijas fāze 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze**
Nivolumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā. Pirmā deva jāievada: • 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 240 mg ik pēc 2 nedēļām; vai • 6 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 480 mg ik pēc 4 nedēļām.
Ipilimumabs	1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis (KRV)

5. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko nivolumaba monoterapija, dMMR vai MSI-H KRV gadījumā

		Kombinācijas fāze līdz 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze**
Nivolumabs	Pirmās izvēles terapija	240 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.
	Ārstēšana pēc jau saņemtas kombinētas ķīmijterapijas uz fluorpirimidīna bāzes	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas.
Ipilimumabs		1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

6. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu BVPŠK gadījumā

	Kombinācijas terapija*
Nivolumabs	3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā
Ipilimumabs	1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām 30 minūšu laikā

*Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)

7. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko nivolumaba monoterapija, HCK gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze līdz 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze***
Nivolumabs	1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas.
Ipilimumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus.

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

8. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar kabozantinibu iekšķīgai lietošanai NŠK gadījumā

	Kombinācijas terapija*
Nivolumabs	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā
Kabozantinibs	40 mg vienu reizi dienā iekšķīgi

*Lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, OPDIVO terapija jāturpina līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai maksimāli 24 mēnešus pacientiem, kuriem nav vērojama slimības progresēšana. Kabozantiniba lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu (ZA).

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

9. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam seko nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu, NSŠPV gadījumā

	Kombinācijas fāze platīnu saturošas ķīmijterapijas 2 cikliem	**Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas fāze***
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā
Ipilimumabs	1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām 30 minūšu laikā	1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām 30 minūšu laikā
Platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 3 nedēļām	-

*Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

OPDIVO kombinācijā ar ķīmijterapiju

Neoadjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

10. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju NSŠPV gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	Kombinācijas terapija 3 cikliem
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā
Platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 3 nedēļām

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

11. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju, kam seko nivolumaba monoterapija kā adjuvanta terapija, NSŠPV gadījumā

	Kombinācijas fāze Neoadjuvanta fāze 4 cikliem	**Monoterapijas fāze* Adjuvanta fāze**
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā
Platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 3 nedēļām	-

*Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai vai recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 13 cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

12. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju BVPŠK gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)*

	Kombinācijas terapija
Nivolumabs	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā
Fluoropirimidīnu un platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 4 nedēļām

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

13. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju kuņģa, GES vai barības vada adenokarcinomas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)*

	Kombinācijas terapija
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā vai 240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā
Fluoropirimidīnu un platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 2 nedēļām vai ik pēc 3 nedēļām atkarībā no dozēšanas shēmas

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

Urotēlija karcinoma (UK)

14. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu, kam seko nivolumaba monoterapija, UK gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze, līdz 6 cikliem	**Monoterapijas fāze***
Nivolumabs	360 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 30 minūšu laikā
Cisplatīns un gemcitabīns	Ik pēc 3 nedēļām	-

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pēc pirmās devas ievadīšanas atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

Iepriekš neārstēta III vai IV stadijas klasiska Hodžkina limfoma (kHL)

15. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju iepriekš neārstētas kHL gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

		Kombinācijas fāze 6 devu cikliem*
Nivolumabs	Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 80 kg)	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā
Nivolumabs	Pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 80 kg)	3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā
Doksorubicīns, vinblastīns un dakarbazīns (AVD)		Ik pēc 2 nedēļām

*Viens devas lietošanas cikls nivolumaba kombinācijai ar AVD ir 28 dienas

OPDIVO kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu

Recidivējoša vai refraktāra kHL

16. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki nivolumaba intravenozai lietošanai kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu recidivējošas vai refraktāras kHL gadījumā

	Kombinācijas terapija*
Nivolumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā Tikai 1. ciklā nivolumabs jāievada cikla 8. dienā. 2.-6. ciklā nivolumabs jāievada tajā pašā dienā, 30 minūtes pēc brentuksimaba vedotīna ievadīšanas beigām.
Brentuksimaba vedotīns	1,8 mg/kg līdz maksimāli 180 mg, ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā 1.–6. ciklā brentuksimaba vedotīns jāievada cikla 1. dienā.

*Ārstēšana tiek noteikta, ņemot vērā riska pakāpi, un pielāgota atbilstoši atbildes reakcijai. Informāciju par riska stratifikāciju skatīt 5.1. apakšpunktā. Pacientiem audzēja novērtējums jāveic ik pēc 2 cikliem un ārstēšana jāpārtrauc progresējošas slimības gadījumā jebkurā novērtējuma brīdī:

- zems recidīva risks: līdz 6 kombinētās terapijas cikliem, jāpāriet uz konsolidācijas terapiju, ja tiek sasniegta pilnīga atbildes reakcija;
- standarta recidīva risks: līdz 4 kombinētās terapijas cikliem, jāpāriet uz konsolidācijas terapiju, ja tiek sasniegta pilnīga atbildes reakcija.

Ja atbildes reakcija uz 4 kombinētās terapijas cikliem nav optimāla, pirms konsolidācijas terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic terapijas intensifikācija, līdz ir sasniegta pilnīga atbildes reakcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar OPDIVO monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu vai citām zālēm jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai kamēr pacients vairs nepanes ārstēšanu (un līdz maksimālajam terapijas ilgumam, ja konkrētajai indikācijai tāds ir noteikts).

Ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t. i., sākotnēja pārejoša audzēja palielināšanās vai dažu jaunu bojājumu rašanās dažu pirmo mēnešu laikā, kam seko audzēja apjoma samazināšanās). Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem slimības progresēšanas simptomiem ir ieteicama nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas terapijas turpināšana, līdz slimības progresēšana tiek apstiprināta.

Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama, OPDIVO lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības zāļu lietošana var būt jāatliek vai jāpārtrauc. Norādījumi par pilnīgu devu ievadīšanas pārtraukšanu vai lietošanas apturēšanu sniegti 17. tabulā. Sīkāki norādījumi par ar imunitāti saistītu blakusparādību novēršanu sniegti 4.4. apakšpunktā. Ja nivolumabu lieto kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, tad informāciju par devām skatīt šo citu kombinēto terapeitisko līdzekļu zāļu aprakstā.

17. tabula. Ieteikumi par terapijas pielāgošanu gadījumos, kad tiek lietots OPDIVO vai tā kombinācija

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas izmaiņas
Ar imunitāti saistīts pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd, mazinās radiogrāfiskās novirzes un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes pneimonīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imunitāti saistīts kolīts	2. pakāpes caureja vai kolīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. pakāpes caureja vai kolīts - OPDIVO monoterapija	Devu ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	- OPDIVO un ipilimumaba kombinācija[a]	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
	4. pakāpes caureja vai kolīts	OPDIVO lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistīts hepatīts bez HCK **PIEZĪME**: pacientiem ar NŠK, kuri ārstēti ar **OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu** ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, norādījumus par devām skatīt tekstā zem tabulas.	2. pakāpes aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojušās sākotnējās laboratoriskās vērtības un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. vai 4. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistīts hepatīts ar HCK	Ja AsAT/AlAT sākotnēji ir normas robežās un palielinās līdz > 3 reizēm un ≤ 10 reizēm virs NAR vai sākotnēji AsAT/AlAT pārsniedz NAR > 1 un ≤ 3 reizes un palielinās līdz > 5 un ≤ 10 reizēm virs NAR, vai sākotnēji AsAT/AlAT pārsniedz NAR > 3 reizes un ≤ 5 reizes un palielinās līdz > 8 un ≤ 10 reizēm virs NAR	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojušās sākotnējās laboratoriskās vērtības un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	AsAT/AlAT pārsniedz NAR > 10 reizes vai kopējais bilirubīna līmenis paaugstinās > 3 reizes virs NAR	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas izmaiņas
Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi	2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Devu ievadīšana jāatliek, līdz kreatinīna līmenis sasniedzis sākotnējo līmeni un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstinājums	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas	Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipotireoze, hipertireoze vai hipofizīts 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes diabēts	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem (ja nepieciešama akūtu iekaisuma simptomu gadījumā). Zāļu ievadīšana jāturpina, ja tiek veikta hormonaizstājterapija[b], līdz nav nekādu simptomu
	4. pakāpes hipotireoze 4. pakāpes hipertireoze 4. pakāpes hipofizīts 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes diabēts	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas	3. pakāpes izsitumi	Devas ievadīšana jāatliek, līdz simptomi ir izzuduši un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes izsitumi	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
	Stīvensa-Džonsona sindroms (SDžS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ar imunitāti saistīts miokardīts	2. pakāpes miokardīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu devas (-u) ievadīšana līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem[c]
	3. vai 4. pakāpes miokardīts	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Citas ar imunitāti saistītās nevēlamās blakusparādības	3. pakāpes (pirmoreiz)	Devu ievadīšana jāatliek
	4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes un nepārejošas 2. vai 3. pakāpes, lai gan ir mainīta shēma, vai arī nav iespējams kortikosteroīdu dienas devu samazināt līdz tādai, kas atbilst 10 mg prednizona vai līdzvērtīgai	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[d]	2. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms	Devu ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam

Piezīme. Toksicitātes smaguma pakāpes norādītas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versijai (NCI-CTCAE v4).

[a] Terapijas otrās fāzes (nivolumaba monoterapijas) ordinēšanas laikā pēc kombinācijas terapijas, zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam, ja parādās 3. pakāpes caureja vai kolīts.

[b] Ieteikumi par hormonaizstājterapijas lietošanu sniegti 4.4. apakšpunktā.

[c] Nivolumaba vai nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu lietošanas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis ar imunitāti saistīts miokardīts, nav zināms.

[d] Izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās. Jāņem vērā atsevišķu notikumu vissmagākā pakāpe atbilstoši CTCAE, lai noteiktu rekomendējamās ārstēšanas izmaiņas.

OPDIVO, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, pavisam jāpārtrauc lietot, ja:

- rodas 4. pakāpes vai recidivējošas 3. pakāpes blakusparādības;
- nepārejošas 2. vai 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, neskatoties uz ārstēšanu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar OPDIVO, jāiedod pacientiem paredzētā kartīte un jāinformē par riskiem, kas saistīti ar OPDIVO lietošanu (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Ja OPDIVO un ipilimumaba kombinācijas lietošanas laikā ir jāatliek viena līdzekļa devas ievadīšana, jāatliek arī otra līdzekļa ievadīšana. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta devu ievadīšana, jāatsāk vai nu kombinēta terapija, vai OPDIVO monoterapija, pamatojoties uz pacienta stāvokļa individuālu novērtējumu.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, par devām skatīt citu kombinēto terapijas līdzekļu zāļu aprakstus. Ja kāda līdzekļa lietošana tiek atlikta, pārējos līdzekļus var turpināt lietot. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta devu ievadīšana vai nu kā kombinētā terapija, vai OPDIVO monoterapijas veidā vai tikai ķīmijterapija, to var atsākt, pamatojoties uz pacienta stāvokļa individuālu novērtējumu.

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu NŠK gadījumā
Lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, iepriekš minētās 17. tabulas ārstēšanas modifikācijas attiecas arī uz OPDIVO komponentu. Turklāt aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumā pacientiem ar NŠK, kuri tiek ārstēti ar OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu:

- Ja ALAT vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR, bet ≤ 10 reizes NAR, vienlaikus nesasniedzot kopējo bilirubīna līmeni ≥ 2 reizes virs NAR, gan OPDIVO, gan kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, līdz šīs blakusparādības mazinās līdz 0.-1. pakāpei. Var apsvērt kortikosteroīdu terapiju. Pēc atveseļošanās var domāt par atkārtotu vienu zāļu lietošanas uzsākšanu, vai atkārtotu abu zāļu lietošanas uzsākšanu. Ja atsākat lietot kabozantinibu, skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu.
- Ja ALAT vai ASAT > 10 reizes virs NAR vai > 3 reizes virs NAR vienlaikus ar kopējo bilirubīna līmeni ≥ 2 reizes virs NAR, gan OPDIVO, gan kabozantiniba lietošana jāpārtrauc pavisam un var apsvērt kortikosteroīdu terapiju.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem (≥65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pamatojoties uz populāciju farmakokinētikas (FK) rezultātiem, devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

Aknu darbības traucējumi
Pamatojoties uz populāciju FK rezultātiem, devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija > 3 x pārsniedz NAR un jebkāda AsAT vērtība) OPDIVO jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

OPDIVO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, izņemot pusaudžiem ar melanomu vai iepriekš neārstētu kHL vecumā no 12 gadiem un pediatriskiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru kHL vecumā no 5 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati par OPDIVO lietošanu monoterapijā, kombinācijā ar ipilimumabu, kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu vai kombinācijā ar AVD ir aprakstīti 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

OPDIVO paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 vai 60 minūšu laikā atkarībā no devas (skatīt 1. līdz 16. tabulu). Infūzijai jāizmanto infūzijas sistēma ar sterilu, apirogēnu filtru, kuram ir zema olbaltumvielu saistīšanas spēja, un poru izmērs ir 0,2–1,2 μm.

OPDIVO nedrīkst ievadīt intravenoza spiediena vai *bolus* injekcijas veidā.

Kopējo OPDIVO devu infūzijas veidā var ievadīt kā 10 mg/ml šķīdumu vai atšķaidīt ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu un/vai ķīmijterapiju, OPDIVO jāievada vispirms, kam seko ipilimumabs (ja piemērojams) un tad ķīmijterapija tajā pašā dienā, izņemot ievadīšanai kombinācijā ar AVD pacientiem ar iepriekš neārstētu kHL. Lietojot kombinācijā ar AVD, doksorubicīns, vinblastīns un dakarbazīns jāievada vispirms, pēc tam seko OPDIVO tajā pašā dienā. Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu, 1. ciklā brentuksimaba vedotīns jāievada 1. dienā un OPDIVO 8. dienā. 2.–6. ciklā OPDIVO jāievada vismaz 30 minūtes pēc brentuksimaba vedotīna infūzijas pabeigšanas tajā pašā dienā. Katrai infūzijai jāizmanto atsevišķi infūziju maisi un filtri.

Norādījumus par sagatavošanu un rīkošanos ar zālēm pirms to ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

PD-L1 statusa novērtējums

Veicot PD-L1 audzēja statusa novērtēšanu, svarīgi ir izvēlēties labi pārbaudītu un robustu metodi.

MSI/MMR statusa novērtējums

Veicot MSI-H un dMMR audzēja statusa novērtēšanu, svarīgi ir izvēlēties labi pārbaudītu un robustu metodi.

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības

Ja nivolumabu lieto kombinācijā, pirms terapijas uzsākšanas skatīt citu kombinētās terapijas līdzekļu ZA. Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības radās biežāk nekā pēc nivolumaba lietošanas monoterapijas veidā. Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības ir bijušas līdzīgā biežumā, lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu vai kombinācijā ar AVD, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju. Tādēļ tālāk sniegtie norādījumi par ar imūno sistēmu saistītām blakusparādībām attiecas uz OPDIVO kā kombinācijas sastāvdaļu, izņemot gadījumus, kas īpaši norādīti. Visbiežāk sastopamās ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda pēc atbilstošas ārstēšanas, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas un terapijas shēmas pielāgošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu orgānu sistēmu, var rasties vienlaikus.

Lietojot kombinēto terapiju, ir ziņots arī par nevēlamām reakcijām, kas saistītas ar sirdi un plaušām, tai skaitā plaušu emboliju. Pacienti nepārtraukti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas reakcijas, kas saistītas ar sirdi un plaušām, turklāt pirms terapijas uzsākšanas un periodiski arī tās laikā jākontrolē, vai nerodas klīniskās pazīmes, simptomi un novirzes laboratoriskos izmeklējumos, kas norāda uz elektrolītu līdzsvara traucējumiem un dehidratāciju. Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc dzīvībai bīstamu vai atkārtotu smagu sirds vai plaušu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti pastāvīgi jānovēro (vismaz līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās devas lietošanas), jo nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu blakusparādības var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā vai pēc tās beigām.

Ja ir aizdomas par blakusparādību, kas saistīta ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz blakusparādības smaguma pakāpi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un jāievada kortikosteroīdi. Ja blakusparādību terapijai izmanto imūnsupresiju ar kortikosteroīdiem, tad, blakusparādībām mazinoties, jāsāk pakāpeniska, vismaz 1 mēnesi ilga kortikosteroīdu devas samazināšana. Strauja devas samazināšana var izraisīt blakusparādības pastiprināšanos vai recidīvu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpievieno imūnsupresīva terapija ar citiem līdzekļiem, kas nav kortikosteroīdi.

Novērojumu pētījumu dati liecina, ka pacientiem ar iepriekšēju autoimūnu slimību (*autoimmune disease -AID*) imūnās sistēmas izraisītu blakusparādību risks pēc kontrolpunktu inhibitoru terapijas var paaugstināties, salīdzinot ar risku pacientiem bez *AID*. Turklāt pamatā esošās *AID* uzliesmojumi bija bieži, taču vairumā gadījumu tie bija viegli un ārstējami.

Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu nedrīkst atsākt, kamēr pacients lieto imūnsupresīvas kortikosteroīdu devas vai citu imūnsupresīvu terapiju. Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, profilaktiski jālieto antibiotikas, lai novērstu oportūnistiskas infekcijas.

Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas ievadīšana jāpārtrauc pavisam, ja smaga, ar imunitāti saistīta blakusparādība atkārtojas vai rodas jebkāda dzīvībai bīstama, ar imunitāti saistīta blakusparādība.

Ar imunitāti saistīts pneimonīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu ir novērots smags pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, radioloģiskas izmaiņas (piemēram, perēkļveida matēta stikla tipa apēnojumi, plankumveida infiltrāti), dispnoja un hipoksija. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Trešās vai 4. pakāpes pneimonīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās pakāpes (simptomātiska) pneimonīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā, un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts kolīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu ir novērota smaga caureja vai kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas caureja un

citi kolīta simptomi, piemēram, vēdersāpes un gļotas vai asinis izkārnījumos. Ir ziņots par citomegalovīrusu (CMV) infekciju/reaktivāciju pacientiem ar kortikosteroīdu refraktoru ar imunitāti saistītu kolītu. Jāizslēdz infekciozas un citas etioloģijas caureja, tādēļ jāveic atbilstoši laboratorijas testi un papildu pārbaudes. Ja tiek apstiprināta kortikosteroīdu refraktīva ar imūno sistēmu saistīta kolīta diagnoze, jāapsver kortikosteroīdu terapijai alternatīva imūnsupresīvu līdzekļu pievienošana vai terapijas ar kortikosteroīdiem aizstāšana.

Ceturtās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Trešās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba monoterapija jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba monoterapiju. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, nivolumaba monoterapija jāpārtrauc pavisam. Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas novērotās 3. smaguma pakāpes caurejas vai kolīta dēļ terapija ir pilnībā jāpārtrauc un jāsāk lietot kortikosteroīdu devas, kas atbilst 1–2 mg/kg lielām metilprednizolona dienas devām.

Otrās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek. Ja traucējumi neizzūd, jāsāk terapija ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu var atsākt. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts hepatīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērots smags hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi, piemēram, transamināžu un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā jāatliek nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana. Pastāvīga šo laboratorisko vērtību paaugstināšanās jāārstē ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5–1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpalielina deva līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērots smags nefrīts vai nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas nefrīta vai nieru darbības traucējumu pazīmes un simptomi. Vairumam pacientu ir asimptomātiska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Jāizslēdz ar slimību saistīta etioloģija.

Ceturtās pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā gadījumā jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pavisam un jāsāk kortikosteroīdu terapija devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā gadījumā jāatliek nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana un jāsāk terapija ar kortikosteroīdiem devā no 0,5 līdz 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpalielina deva līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērotas smagas endokrinopātijas, piemēram, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja (arī sekundāra virsnieru dziedzeru mazspēja), hipofizīts (arī hipopituitārisms), cukura diabēts un diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas endokrinopātijas klīniskās pazīmes un simptomi un hiperglikēmija, kā arī vairogdziedzera darbības izmaiņas (terapijas sākumā, periodiski terapijas laikā un atkarībā no indikācijām, ņemot vērā klīnisko izmeklējumu rezultātus). Pacientiem var būt nespēks, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, vēdera sāpes, neparasta vēdera izeja un hipotensija vai nespecifiski simptomi, kas var līdzināties citiem cēloņiem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs vai pamatslimībai. Ja vien nav pierādīta cita etioloģija, endokrinopātijas pazīmes vai simptomi jāuzskata par saistītiem ar imunitāti.

Simptomātiskas hipotireozes gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk vairogdziedzera hormonaizstājterapija. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk antitireoīdu līdzekļu lietošana. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Jāturpina kontrolēt vairogdziedzera darbību, lai nodrošinātu atbilstošu hormonaizstājterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstama hipertireoze vai hipotireoze, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Simptomātiskas virsnieru dziedzeru 2. pakāpes mazspējas gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk fizioloģiska kortikosteroīdu aizstājterapija. Ja rodas smaga vai dzīvībai bīstama (attiecīgi 3. vai 4. pakāpes) virsnieru dziedzeru mazspēja, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc. Jāturpina kontrolēt virsnieru darbību un hormonu līmeni, lai nodrošinātu atbilstošu kortikosteroīdu aizstājterapiju.

Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk hormonaizstājterapija. Ja ir aizdomas par akūtu hipofīzes iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja rodas dzīvībai bīstams (4. pakāpes) hipofizīts, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc. Jāturpina kontrolēt hipofīzes darbību un hormonu līmeni, lai nodrošinātu atbilstošu hormonaizstājterapiju.

Simptomātiska diabēta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk insulīna aizstājterapija. Jāturpina glikozes kontrole asinīs, lai nodrošinātu atbilstošu insulīnterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstams diabēts, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas
Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas, kā arī (retāk) pēc nivolumaba lietošanas monoterapijas veidā ir novēroti ļoti izteikti izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 3. pakāpes

izsitumi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek, bet ja rodas 4. pakāpes izsitumi, tā jāpārtrauc pavisam. Smagi izsitumi jāārstē ar lielu kortikosteroīdu devu, kas līdzvērtīga 1 – 2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Retos gadījumos ir novērots SDžS un TEN, un daži no gadījumiem ir bijuši letāli. Ja pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas rodas SDžS vai TEN simptomi vai pazīmes, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc un pacients izmeklēšanai un ārstēšanai jānosūta uz specializētu nodaļu. Ja pēc nivolumaba vai tā kombinācijas ar ipilimumabu lietošanas pacientam ir attīstījies SDžS vai TEN, ieteicams pilnībā pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientam, kuram iepriekš bijusi smaga vai dzīvībai bīstama ādas reakcija citu imunitāti stimulējošu pretvēža līdzekļu terapijas laikā, tiek apsvērta nivolumaba lietošana, jāievēro piesardzība.

Citas ar imunitāti saistītas nevēlamas blakusparādības
Mazāk nekā 1% pacientu, kas klīniskos pētījumos ārstēti ar dažādām monoterapijas veidā lietotām nivolumaba devām vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un kuriem bija dažāda veida audzēji, ziņots par šādām ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām: pankreatīts, uveīts, demielinizācija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas un sestā nerva parēze), Gijēna-Barē sindroms, *myasthenia gravis*, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms, miastēniskais sindroms, aseptiskais meningīts, encefalīts, gastrīts, sarkoidoze, duodenīts, miozīts, miokardīts, rabdomiolīze un mielīts. Pēcreģistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindromu, hipoparatireozi un neinfekciozu cistītu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Ņemot vērā blakusparādības smaguma pakāpi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek vai jānozīmē kortikosteroīdi. Ja blakusparādība mazinās, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja ir jebkādas smagas ar imunitāti saistītas blakusparādības, kas atkārtojas, kā arī ja ir jebkādas dzīvībai bīstamas, ar imunitāti saistītas blakusparādības.

Pēc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ir ziņots par miotoksicitātes gadījumiem (miozītu, miokardītu un rabdomiolīzi), kas dažkārt ir bijuši letāli. Ja pacientam attīstās miotoksicitātes pazīmes un simptomi, jāsāk rūpīga novērošana, un viņš nekavējoties jānosūta pie speciālista izmeklēšanai un ārstēšanai. Atkarībā no miotoksicitātes smaguma nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana ir uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Lai apstiprinātu miokardīta diagnozi, nepieciešams augsts pierādījumu indekss. Pacientiem ar sirds vai kardiopulmonāriem simptomiem jāizvērtē miokardīta iespējamība. Ja ir aizdomas par miokardītu, jāuzsāk tūlītēja lielas steroīdu devas (prednizons no 1 līdz 2 mg/kg dienā vai metilprednizolons no 1 līdz 2 mg/kg dienā) lietošana un neatliekama kardiologa konsultācija ar diagnostiku atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Tiklīdz ir apstiprināta miokardīta diagnoze, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Agrīna atpazīšana un agresīva ārstēšana ir būtiskas, lai mazinātu ar to saistīto saslimstību un mirstības risku.

Pie 3. vai 4. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāuzsāk kortikosteroīdu terapija atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pie 2. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāaptur un jāuzsāk kortikosteroīdu terapija

atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc uzlabošanās var apsvērt ārtēšanas ar nivolumabu atsākšanu pēc kortikosteroīdu terapijas beigām. Ja pēc kortikosteroīdu uzsākšanas stāvoklis pasliktinās vai nav novērojama uzlabošanās, kortikosteroīdu deva jāpielāgo atbilstoši klīniskām indikācijām, un ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāpārtrauc pavisam.

Pēcreģistrācijas laikā pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar nivolumabu var paaugstināt norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas risku. Attiecībā uz šiem pacientiem ir jāapsver ieguvumi no ārstēšanas ar nivolumabu pret iespējamo orgāna atgrūšanas risku.

Lietojot nivolumabu monoterapijā un lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Jāievēro piesardzība, lietojot nivolumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu. Ja ir apstiprināta HLH, ir jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pēc nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu vai citiem terapeitiskiem līdzekļiem lietošanas klīniskajos pētījumos ir ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām, tajā skaitā smagām, ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu vai citu terapeitisku līdzekli infūzija jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu, ar infūziju saistītu reakciju, nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu vai citiem terapeitiskiem līdzekļiem var ievadīt stingrā kontrolē, izmantojot premedikāciju saskaņā ar vietējām vadlīnijām par infūziju izraisītu reakciju profilaksi.

Slimībai specifiski brīdinājumi

Progresējoša melanoma
Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits ≥ 2, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes, autoimūna slimība, kā arī pacienti, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, tika izslēgti no nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pivotāliem klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem bija acu/acu asinsvadu apvalka melanoma, tika izslēgti no melanomas pivotāliem klīniskajiem pētījumiem. Turklāt no CA209037 pētījuma bija izslēgti pacienti, kuriem bija 4. pakāpes ar anti-CTLA-4 terapiju saistītas blakusparādības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits ≥ 2, ārstētas leptomeningeālas metastāzes, acu/acu asinsvadu apvalka melanoma, autoimūna slimība, vai pacienti, kuriem bija 3.-4. pakāpes ar iepriekšēju anti-CTLA-4 terapiju saistītas blakusparādības, tika iekļauti CA209172 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā datu par pacientiem, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, kā arī par pacientiem ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Attiecībā pret nivolumaba terapiju PFS pagarināšanās pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ir novērota tikai pacientiem ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju. OS uzlabošanās bija līdzīga starp nivolumaba terapiju kombinācijā ar ipilimumabu un nivolumaba monoterapiju pacientiem ar augstu audzēja PD-L1 ekspresiju (PD-L1 ≥ 1%). Pirms sākt kombinētu terapiju, ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt konkrētā pacienta un viņa audzēja īpatnības, ņemot vērā arī novēroto kombinācijas radīto ieguvumu un toksicitāti salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nivolumaba lietošana melanomas pacientiem ar strauji progresējošu slimību
Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir strauji progresējoša slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sāksies vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Melanomas adjuvantā terapija
Nav datu par adjuvanto terapiju pacientiem ar melanomu, kuriem ir šādi riska faktori (skatīt 4.5 un 5.1. apakšpunktu):

- pacienti ar iepriekš esošu autoimūnu slimību un jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm;
- pacienti ar iepriekšēju melanomas terapiju (izņemot pacientus, kuriem ir bijusi ķirurģiska iejaukšanās, adjuvanta staru terapija pēc neiroķirurģiskās centrālās nervu sistēmas bojājumu rezekcijas un iepriekšēja adjuvanta interferona lietošana, kas pabeigta ≥ 6 mēnešus pirms randomizācijas);
- pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti CTLA-4 antivielām (tai skaitā ipilimumabu vai jebkuru citu antivielu vai zālēm, kas īpaši vērsta uz T šūnu stimulēšanu vai kontrolpunktu ceļiem);
- pacienti līdz 18 gadu vecumam

Tā kā datu nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)
NSŠPV pirmās izvēles terapija
Pivotālajā pētījumā par pirmās izvēles terapiju NSŠPV ārstēšanai neiekļāva pacientus ar aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, aktīvām (neārstētām) metastāzēm galvas smadzenēs, pacientus, kuri iepriekš saņēma sistēmisku terapiju progresējušas slimības ārstēšanai, vai pacientus, kuriem bija sensibilizējošas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādiem pacientiem nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju jālieto piesardzīgi, katram pacientam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo risku un ieguvumu.

NSŠPV ārstēšana pēc iepriekšējas ķīmijterapijas
Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits ≥ 2, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai autoimūna slimība, simptomātiska intersticiāla plaušu slimība, kā arī pacienti, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, tika izslēgti no NSŠPV pivotāliem klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits 2, tika iekļauti CA209171 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā datu par pacientiem ar autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un pacientiem, kuri pirms iekļaušanās pētījumā saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.
Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sākas vēlāk. Ārstējot neplakanšūnu NSŠPV, nivolumaba grupā triju mēnešu laikā novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks nekā docetaksela grupā. Ar agrīnu nāvi bija saistīti sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība apvienojumā ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Neoadjuvanta terapija NSŠPV gadījumā
Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, ar nerezecējamu audzēju vai metastātisku slimību, pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža terapiju rezecējama audzēja ārstēšanai, un pacienti, kuriem bija noteiktas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas, tika izslēgti no pivotālā pētījuma par neoadjuvanta terapiju rezecējama NSŠPV gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā
Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, 2. vai augstākas smaguma pakāpes perifēru neiropātiju, aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību,

medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, ar nerezecējamu audzēju vai metastātisku slimību, pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža terapiju rezecējama audzēja ārstēšanai, un pacienti, kuriem bija noteiktas EGFR mutācijas vai zināmas ALK translokācijas, vai pacienti, kuriem bija metastāzes smadzenēs, tika izslēgti no pivotālā pētījuma par neoadjuvantu un adjuvantu terapiju NSŠPV gadījumā (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Ļaundabīga pleiras mezotelioma
Pacienti ar primitīvu peritoneālo, perikarda, sēklinieku vai tunica vaginalis mezoteliomu, intersticiālu plaušu slimību, aktīvu autoimūnu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, un smadzeņu metastāzēm (ja vien ķirurģiski nav veikta rezekcija vai ārstēšana ar stereotaksisku staru terapiju un nav evolūcijas 3 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā) tika izslēgti no pivotālā pētījuma ĻPM pirmās līnijas ārstēšanas (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)
Nivolumabs vai nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu
Pacienti, kuriem anamnēzē ir jebkādas metastāzes galvas smadzenēs, aktīva autoimūna slimība vai patoloģija, kas jāārstē ar sistēmiskiem imūnsupresantiem no klīniskajiem pētījumiem ar nivolumabu vai nivolumaba un ipilimumaba kombināciju tika izslēgti (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācija jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu
Pacienti ar jebkādām aktīvām smadzeņu metastāzēm, autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no nivolumaba kombinācijā ar kabozantinibu klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Datu trūkuma dēļ nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Lietojot nivolumabu kopā ar kabozantinibu, ziņots par biežāku 3. un 4. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju pacientiem ar progresējošu NŠK (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski visā ārstēšanas laikā jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Jāievēro abu zāļu medicīniskās aprūpes vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu un skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu).

Klasiska Hodžkina limfoma
Nivolumabs monoterapijas veidā

Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību vai simptomātisku intersticiālu plaušu slimību tika izslēgti no kHL klīniskajiem pētījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācija jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Nivolumabs kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju
Pacienti ar aktīvu autoimūnu saslimšanu, kam bija nepieciešama sistēmiska ārstēšana pēdējo 2 gadu laikā, pacienti ar > 2. pakāpes perifērisku neiropātiju, CNS limfomu un pacienti ar aktīvu intersticiālu pneimonītu vai intersticiālu plaušu slimību tika izslēgti no klīniskā pētījuma par nivolumaba lietošanu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju. Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Lietojot nivolumabu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju pacientiem ar klasisku Hodžkina limfomu, biežāk tika ziņots par 3. un 4. pakāpes neitropēniju. Pirms katra cikla uzsākšanas, kā arī atkarībā no klīniskām indikācijām jānosaka pilna asins aina. Pacienti ar paaugstinātu febrilas neitropēnijas risku,

ieskaitot gados vecākus cilvēkus, rūpīgi jānovēro un jāapsver granulocītu koloniju slimulējošo faktoru (G-KSF) lietošana profilaksei saskaņā ar vietējām klīniskām vadlīnijām.

Nivolumabs kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu
Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, ar nodulāru limfocītu dominējošu HL, kā arī tie pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši anti-PD1, anti-PDL1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti-CTLA-4 antivielas vai jebkuras citas antivielas vai zāles, kas īpaši vērstas uz T šūnu kopējo stimulēšanu vai kontrolpunktu ceļiem, tika izslēgti no nivolumaba kombinācijas ar brentuksimaba vedotīnu klīniskā pētījuma kHL ārstēšanā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Allogēnu hematopoētisko cilmes šūnu transplantāta (HCŠT) komplikācijas klasiskas Hodžkina limfomas gadījumā
Pacientiem ar allogēnu HCŠT kHL gadījumā, kas iepriekš ārstēti ar nivolumabu, novēroja akūtas transplantāta atgrūšanas slimības (TAS) un ar transplantātu saistītas mirstības (ATSM) gadījumus. Katrā gadījumā rūpīgi jāizvērtē iespējamais ieguvums no HCŠT un iespējamais ar transplantātu saistīto komplikāciju paaugstinātais risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kurus ārstēja ar nivolumabu pēc allogēnas HCŠT, pēcreģistrācijas periodā ziņoja par akūtu un smagu TAS, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Ārstēšana ar nivolumabu var paaugstināt smagu TAS un nāves risku pacientiem, kuriem iepriekš bija allogēna HCŠT, galvenokārt pacientiem, kuriem iepriekš bija TAS. Šiem pacientiem jāapsver ārstēšanas ar nivolumabu ieguvums, salīdzinot ar iespējamo risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Galvas un kakla vēzis
No GKPŠV klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, vai pacienti, kuriem primārais audzējs bija degunā, rīklē vai siekalu dziedzerī (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sākas vēlāk. Ārstējot galvas un kakla vēzi, nivolumaba grupā triju mēnešu laikā novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks nekā docetaksela grupā. Ar pāragru nāvi saistītie faktori bija funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas, strauja slimības progresēšana iepriekš saņemtās platīna terapijas laikā un liela audzēja slodze.

Urotēlija karcinoma
Progresējošas urotēlija karcinomas ārstēšana
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no urotēlija karcinomas klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Urotēlija karcinomas adjuvanta ārstēšana
No klīniskā pētījuma par adjuvantu urotēlija karcinomas ārstēšanu tika izslēgti pacienti, kam sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija ≥2 (izņemot pacientus ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu 2, kas nebija saņēmuši neoadjuvantu cisplatīnu saturošu ķīmijterapiju un tika uzskatīti par nepiemērotiem adjuvantai cisplatīna ķīmijterapijai), kam pēc operācijas bija slimības pazīmes, pacienti, kam bija aktīvas autoimūnas slimības, vai kam bija patoloģijas, kuru dēļ ir nepieciešama sistēmiska imūnsupresija (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no dMMR vai MSI-H metastātiska KRV klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu šajās populācijās jālieto piesardzīgi, un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Barības vada plakanšūnu karcinoma
BVPŠK pirmās izvēles terapija
No klīniskā pētījuma par BVPŠK ārstēšanu tika izslēgti pacienti, kam sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija ≥2, kam anamnēzē bija jebkādas vienlaicīgas metastāzes galvas smadzenēs, kam bija aktīva autoimūna slimība, kam bija slimības, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, vai kam bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu vai ķīmijterapiju jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pētījumā par BVPŠK pirmās izvēles terapiju nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā četru mēnešu laikā tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits nekā ķīmijterapijas grupā. Pirms uzsākt tādu pacientu ārstēšanu, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīva slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas iedarbība sākas vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

BVPŠK ārstēšana pēc pirmās kārtas ķīmijterapijas
Lielākā daļa klīnisko datu, kas pieejami par barības vada plakanšūnu karcinomu, ir par Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, metastāzēm galvas smadzenēs, kas bija simptomātiskas vai kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšana, acīmredzamu audzēja invāziju orgānos, kas atrodas blakus barības vadam (piemēram, aorta vai elpošanas trakts), aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no BVPŠK klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar BVPŠK ārstiem jāņem vērā nivolumaba iedarbības aizkavēšanās iespēja. Lietojot nivolumabu, 2,5 mēnešu laikā pēc randomizācijas, novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Nevarēja noteikt konkrētu(-us) faktoru(-us), kas saistīts(-i) ar pāragru nāvi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvanta ārstēšana
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, kuri pirms operācijas nesaņēma vienlaicīgu ķīmijradioterapiju (ĶRT), ar IV pakāpes rezecējamu slimību, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no barības vada un gastroezofageālā savienojuma vēža klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinoma
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, neārstētām centrālās nervu sistēmas metastāzēm, aktīvu, zināmu autoimūnu slimību vai aizdomām par to vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no kuņģa, GES vai barības vada adenokarcinomas klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pacienti ar zināmu HER2 pozitīvu statusu tika izslēgti no CA209649 pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar nenoteiktu statusu, un tie bija 40,3% no pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hepatocelulāra karcinoma
Pacienti, kuriem sākotnēji novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija ≥ 2, iepriekš veikta aknu transplantācija, bija aknu slimības C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, vienlaicīgas metastāzes smadzenēs anamnēzē, aknu encefalopātija anamnēzē (12 mēnešu laikā pirms randomizācijas), klīniski nozīmīgs ascīts, HIV infekcija vai aktīva blakusinfekcija ar B hepatīta vīrusu (HBV) un C hepatīta vīrusu (HCV), vai HBV un D hepatīta vīrusu (HDV), aktīva autoimūna slimība vai medicīniski stāvokļi, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no HCK klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Dati par HCK pacientiem ar B klasi pēc *Child-Pugh* ir ierobežoti. Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma/riska attiecības izvērtēšanas.

Lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu HCK gadījumā, 6 mēnešu laikā tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits, salīdzinot ar lenvatinibu vai sorafenibu. Lielāks nāves gadījumu skaits var būt saistīts ar sliktiem prognostiskiem faktoriem. Pirms ārstēšanas ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju ārstiem jāapsver šis risks pacientiem ar sliktiem prognostiskiem faktoriem.

Pacienti, kuriem jākontrolē nātrija daudzums uzturā
Viens mililitrs šo zāļu satur 0,1 mmol (jeb 2,5 mg) nātrija. Šīs zāles satur 10 mg nātrija 4 ml flakonā, 25 mg nātrija 10 ml flakonā, 30 mg nātrija 12 ml flakonā vai 60 mg nātrija 24 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi attiecīgi 0,5%, 1,25%, 1,5% vai 3% PVO ieteicamās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Uzņemtā nātrija daudzums var atšķirties, ja atšķaidīšanai izmanto nātrija hlorīdu.

OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)
Šīs zāles satur 0,94 mg polisorbāta 80 katrā 4 ml flakonā; 2,14 mg polisorbāta 80 katrā 10 ml flakonā; 2,6 mg polisorbāta 80 katrā 12 ml flakonā un 5.0 mg polisorbāta 80 katrā 24 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienta kartīte

Visiem ārstiem, ordinējot OPDIVO, jāiepazīstas ar ārstiem paredzēto informāciju un lietošanas norādījumiem. Ārstam ar pacientiem jāpārrunā OPDIVO terapijas lietošanas riski. Pacientiem kartīte tiks nodota kopā ar katru recepti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nivolumabs ir cilvēka monoklonālā antiviela, tāpēc farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā monoklonālo antivielu metabolismā nav iesaistīti citohroma P450 (CYP) vai citi zāļu metabolisma enzīmi, nav paredzams, ka vienlaicīgi lietotu zāļu izraisītā šo enzīmu inhibīcija vai inducēšana varētu ietekmēt nivolumaba farmakokinētiku.

Citi mijiedarbības veidi

Sistēmiska imūnsupresija
Sākotnēji, pirms nivolumaba lietošanas uzsākšanas ir jāvairās no sistēmisko kortikosteroīdu un citu imūnsupresantu lietošanas, jo ir iespējama to ietekme uz farmakodinamisko aktivitāti. Taču sistēmiskos kortikosteroīdus un citus imūnsupresantus var lietot pēc nivolumaba lietošanas uzsākšanas, lai ārstētu ar imunitāti saistītas blakusparādības. Pagaidu rezultāti liecina, ka sistēmiska imūnsupresija pēc nivolumaba terapijas uzsākšanas nekavē atbildes reakciju uz nivolumabu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par nivolumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku iedarbību uz embriju un augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG4 šķērso placentāro barjeru, un nivolumabs ir IgG4, tāpēc no mātes nivolumabs var nonākt augļa organismā.

Nivolumabu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams, ja vien klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku. Vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās nivolumaba devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nivolumabs izdalās cilvēka pienā. Daudzas zāles, arī antivielas, var izdalīties cilvēka pienā, tāpēc nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar nivolumabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu nivolumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tāpēc nivolumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nivolumabs vai nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu vai citiem terapeitiskiem līdzekļiem var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamo blakusparādību, piemēram, nespēka, dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, ja vien viņi nav pārliecinājušies, ka nivolumabam nav nevēlamas ietekmes uz šīm aktivitātēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nivolumabs monoterapijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Drošuma profila kopsavilkums
Nivolumaba lietošanas monoterapijā apvienotajā datu kopā dažādiem audzēju veidiem (n = 4 646), ar minimālo novērošanas perioda laiku no 2,3 līdz 28 mēnešiem, visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija nespēks (44%), muskuļu un kaulu sāpes (28%), caureja (26%), izsitumi (24%), klepus (22%), slikta dūša (22%), nieze (19%), samazināta ēstgriba (17%), artralģija (17%), aizcietējums (16%), dispnoja (16%), sāpes vēderā (15%), augšējo elpceļu infekcija (15%), drudzis (13%), galvassāpes (13%), anēmija (13%) un vemšana (12%). Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpes). Ar pētījuma zālēm saistītu 3.–5. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 44%, un 0,3% blakusparādību bija letālas. NSŠPV pacientus novērojot vismaz 63 mēnešus, jauni drošuma signāli nav konstatēti.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Nevēlamās blakusparādības, kas saskaņā ar apvienotajiem datiem novērotas nivolumaba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem (n = 4 646), ir norādītas 18. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100, < 1/10); retāk (≥ 1/1 000, < 1/100); reti (≥ 1/10 000, < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

18. tabula. Nivolumaba monoterapijas nevēlamās blakusparādības

	Nivolumaba monoterapija
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija[a], bronhīts
Reti	aseptisks meningīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Reti	histiocītisks nekrotizējošais limfadenīts (*Kikuchi* limfadenīts)

	Nivolumaba monoterapija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	limfopēnija[b], anēmija[b,i], leikopēnija[b], neitropēnija[a,b], trombocitopēnija[b]
Retāk	eozinofilija
Nav zināms	hemofagocītiska limfohistiocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms), paaugstināta jutība (tai skaitā anafilaktiska reakcija)
Retāk	sarkoidoze
Nav zināms	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana[f]
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	hipotireoze, hipertireoze, tireoidīts
Retāk	virsnieru mazspēja[j], hipopituitārisms, hipofizīts, cukura diabēts
Reti	diabētiska ketoacidoze, hipoparatireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b]
Bieži	dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās, hipoglikēmija[b]
Retāk	metabola acidoze
Nav zināms	audzēja sabrukšanas sindroms[g]
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	perifēriska neiropātija, reibonis
Retāk	polineiropātija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas un *n. abducens* parēze), miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[m]
Reti	Gijēna-Barē sindroms, demielinizācija, miastēniskais sindroms, encefalīts[a,k], redzes nerva neirīts
Nav zināms	mielīts (ieskaitot transversālo mielītu)
Acu bojājumi	
Bieži	neskaidra redze, sausa acs
Retāk	uveīts
Nav zināms	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms[f]
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana,
Retāk	miokardīts[a], perikarda bojājumi[h], aritmija (tai skaitā ventrikulāra aritmija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipertensija
Reti	vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	dispnoja[a], klepus
Bieži	pneimonīts[a], izsvīdums pleiras dobumā
Retāk	plaušu infiltrācija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums
Bieži	kolīts[a],stomatīts, sausa mute
Retāk	pankreatīts, gastrīts
Reti	divpadsmitpirkstu zarnas čūla, aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	hepatīts, holestāze

	Nivolumaba monoterapija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi[c], nieze
Bieži	*vitiligo*, sausa āda, eritēma, alopēcija
Retāk	psoriāze, rozācija, *erythema multiforme*, nātrene
Reti	toksiska epidermas nekrolīze[a, d], Stīvensa-Džonsona sindroms[a]
Nav zināms	*lichen sclerosus*[g] vai citi *lichen* veida ādas bojājumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes[e], artralģija
Bieži	artrīts
Retāk	reimatiskā polimialģija
Reti	Šēgrena sindroms, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts)[a], rabdomiolīze[a,d]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums)[a]
Reti	tubulointersticiāls nefrīts, neinfekciozs cistīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nespēks, drudzis
Bieži	sāpes, sāpes krūšu kurvī, tūska[l]
Izmeklējumi[b]	
Ļoti bieži	paaugstināts AsAT līmenis, hiponatrēmija, hipoalbuminēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts AlAT līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, hiperkaliēmija, paaugstināts amilāzes līmenis, hipokalcēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hiperkalcēmija
Bieži	paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, hipernatrēmija, hipermagnēmija

18. tabulā norādīto nevēlamo blakusparādību biežums var nebūt pilnībā attiecināms tikai uz nivolumabu, bet tas var būt saistīts ar pamatslimību.

[a] Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ir ziņots par nāves gadījumiem.

[b] Laboratorisko rādītāju noviržu biežums atspoguļo pacientu īpatsvaru, kuriem pasliktinājās laboratoriskie rādītāji, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Skatīt turpmāk "Atsevišķu blakusparādību raksturojums; laboratorisko rādītāju novirzes".

[c] Izsitumi ir salikts termins, kas ietver makulopapulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, masalu izsitumiem līdzīgus izsitumus,` papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, atopisku dermatītu, bulozu dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, psoriātisku dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un pemfigoīdu.

[d] Ziņota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz lietošanu visas programmas laikā.

[e] Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūšu kurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūtu, mialģiju, starpribu mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.

[f] Ziņots pēcreģistrācijas laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

[g] Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā.

[h] Perikarda bojājumi ir salikts termins, kas ietver perikardītu, izsvīdumu perikardā, sirds tamponādi un *Dressler* sindromu.

[i] Anēmija ir salikts termins, kas cita starpā ietver hemolītisko anēmiju un autoimūnu anēmiju, pazemināts hemoglobīna līmenis, dzelzs deficīta anēmija un samazināts sarkano asins šūnu skaits.

[j] Ietver virsnieru mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju un sekundāru virsnieru garozas mazspēju.

[k] Ietver encefalītu un limbisko encefalītu.

[l] Tūska ir salikts termins, kas ietver ģeneralizētu tūsku, perifēro tūsku, perifēro tūsku un pietūkumu.

[m] Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nivolumabs kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Drošuma profila kopsavilkums

Ja nivolumabu lieto kombinācijā, pirms ārstēšanas uzsākšanas papildu informāciju par drošuma profilu skatīt citu terapeitisko līdzekļu ZA.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)
Apkopotajos datos par nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), ārstējot dažādas audzēju formas (n = 2626), vismaz 6–47 mēnešus ilgas novērošanas laikā visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija nespēks (47%), caureja (35%), izsitumi (37%), slikta dūša (27%), nieze (29%), skeleta un muskuļu sāpes (26%), pireksija (23%), samazināta ēstgriba (22%), klepus (21%), sāpes vēderā (18%), vemšana (18%), aizcietējums (18%), artralģija (18%), dispnoja (17%), hipotireoze (16%), galvassāpes (15%), augšējo elpceļu infekcija (13%), tūska (13%) un reibonis (10%). 3.–5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības, lietojot nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (kopā ar ķīmijterapiju vai bez tās), radās 66% pacientu, un 1,0% blakusparādību bija letālas. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, tika ziņots par ≥ 10% lielāku nespēka (62%), izsitumu (57%), caurejas (52%), sliktas dūšas (42%), niezes (40%), pireksijas (36%) un galvassāpju (26%) sastopamību nekā nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā. Starp pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 360 mg devas un ipilimumaba 1 mg/kg devas kombināciju un ķīmijterapiju NSŠPV gadījumā, tika ziņots par ≥ 10% lielāku anēmijas (32%) un neitropēnijas (15%) sastopamību nekā nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju
Saskaņā ar apvienoto datu kopu par nivolumaba lietošanu pa 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai pa 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju, ārstējot dažādu veidu audzējus (n = 1800), vismaz 7,4–23,6 mēnešu ilgas novērošanas laikā, vai pēc 3 ciklu ārstēšanas rezecējama NSŠPV gadījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10% pacientu) bija slikta dūša (48%), nespēks (40%), perifēra neiropātija (33%), samazināta ēstgriba (31%), aizcietējums (31%), caureja (28%), vemšana (24%), izsitumi (19%), sāpes vēderā (18%), stomatīts (18%), skeleta muskuļu un kaulu sāpes (18%), drudzis (16%), klepus (13%), tūska (tajā skaitā perifēra tūska) (12%) un nieze (11%). 3.–5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija 69% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā, un 1,2% letālo blakusparādību gadījumu bija saistīti ar nivolumaba un ķīmijterapijas kombināciju. Terapijas ilguma mediāna bija 6,14 mēneši (95% TI: 5,78–6,60) nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā. Rezecējama NSŠPV ārstēšanai deviņdesmit trīs procenti (93%) pacientu saņēma 3 ārstēšanas ciklus ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Nivolumabs kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju
Apkopotajos datos par nivolumaba lietošanu 240 mg vai 3 mg/kg in pēc 2 nedēļām kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju kā pirmās izvēles terapiju kHL gadījumā (n = 490) ar vismaz 30,4 mēnešu ilgu novērošanas periodu visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija slikta dūša (70,4%), neitropēnija (61%), nespēks (59,0%), anēmija (52%), aizcietējumi (49,2%), leikopēnija (45,1%), skeleta un muskuļu sāpes (42,7%), paaugstināts transamināžu līmenis (41,2%), perifēriska neiropātija (41%), vemšana (33,5%), stomatīts (30,6%), hiperglikēmija (29,8%), caureja (27,6%), limfopēnija (25,9%), klepus (25,7%), izsitumi (24,7%), galvassāpes (23,9%), alopēcija (22,7%), sāpes vēderā (21,8%), dispnoja (21,6%), pireksija (21,6%), dispepsija (20,4%), hipoalbuminēmija (18%), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (17,6%), nieze (17,6%), hipertensija (16,3%), samazināta ēstgriba (16,3%), sāpes (15,7%), hipokalcēmija (13,3%), trombocitopēnija (12%), hiponatriēmija (12%), reibonis (12%), hipokaliēmija (11%), tahikardija (10,8%), sāpes krūtīs (10,8%) un disgeizija (10%). Ar nivolumaba un AVD kombināciju saistītu 3.-5. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 71,2%, un 0,6% blakusparādību bija letālas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu

Apkopotajos datos par 240 mg nivolumaba ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar 40 mg kabozantinibu vienu reizi dienā NŠK gadījumā (n = 320) ar vismaz 16,0 mēnešu uzraudzību, visbiežāk novērotās blakusparādības (≥ 10%) bija caureja (64,7%), nespēks (51,3%), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (40,0%), stomatīts (38,8%), skeleta-muskuļu sāpes (37,5%), hipertensija (37,2%), izsitumi (36,3%), hipotireoze (35,6%), samazināta ēstgriba (30,3%), slikta dūša (28,8%), sāpes vēderā (25,0%), disgeizija (23,8%), augšējo elpceļu infekcija (20,6%), klepus (20,6%), nieze (20,6%), artralģija (19,4%), vemšana (18,4%), disfonija (17,8%), galvassāpes (16,3%), dispepsija (15,9%), reibonis

(14,1%), aizcietējumi (14,1%), pireksija (14,1%), tūska (13,4%), muskuļu spazmas (12,2%), dispnoja (11,6%), proteinūrija (10,9%) un hipertireoze (10,0%). Ar pētījuma zālēm saistītu 3.–5. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 78%, un 0,3% blakusparādību bija letālas.

Nivolumabs kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu
Nivolumaba 3 mg/kg lietošanas ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu 1,8 mg/kg ik pēc 3 nedēļām datu kopā visiem ārstētajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru kHL (n = 72), kuru minimālais novērošanas periods bija 40,7 mēneši, visbiežāk novērotās blakusparādības (≥ 10%) bija slikta dūša (50,0%), izsitumi (29,2%), pireksija (26,4%), galvassāpes (25,0%), caureja (25,0%), muskuļu un kaulu sāpes (25,0%), sāpes vēderā (22,2%), paaugstināta jutība (20,8%), ar infūziju saistīta reakcija (18,1%), vemšana (18,1%), nogurums (18,1%), paaugstināts transamināžu līmenis (13,9%) un aizcietējums (11,1%). 3.-5. pakāpes blakusparādību sastopamības biežums bija 36,1%. Netika ziņots par letālām ar zālēm saistītām blakusparādībām.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā
Blakusparādības, kas ziņotas apvienotajā datu kopā par pacientiem, kas ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) (n = 2 626), nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 1 800) un nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu (n = 320), ir attēlotas 19. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežums ir definēts kā: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

19. tabula. Nevēlamās blakusparādības, nivolumabu lietojot kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Infekcijas un infestācijas			
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija		augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija, bronhīts, konjunktivīts	augšējo elpceļu infekcija, pneimonija[a]	pneimonija
Reti	aseptisks meningīts		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	anēmija[b,j], trombocitopēnija[b], leikopēnija[b], limfopēnija[b], neitropēnija[b]	neitropēnija[b], anēmija[b,j], leikopēnija[b], limfopēnija[b], trombocitopēnija[b]	anēmija[b], trombocitopēnija[b], leikopēnija[b], limfopēnija[b], neitropēnija[b]
Bieži	eozinofilija	febrila neitropēnija[a]	eozinofilija
Retāk	febrila neitropēnija	eozinofilija	
Nav zināms	hemofagocītiska limfohistiocitoze		
Imūnās sistēmas traucējumi			
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms), paaugstināta jutība	paaugstināta jutība, ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms)	paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaktisko reakciju)
Retāk			ar infūziju saistīta paaugstinātas jutības reakcija
Reti	sarkoidoze		
Nav zināms	norobežota orgāna transplantāta treme[g]		

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	hipotireoze		hipotireoze, hipertireoze
Bieži	hipertireoze, tireoidīts, virsnieru mazspēja, hipofizīts, hipopituitārisms, cukura diabēts	hipotireoze, hipertireoze, cukura diabēts	virsnieru mazspēja
Retāk	diabētiskā ketoacidoze	virsnieru mazspēja, tireoidīts, hipopituitārisms, hipofizīts	hipofizīts, tireoidīts
Reti	hipoparatireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b], hipoglikēmija[b]	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b], hipoglikēmija[b]	samazināta ēstgriba, hipoglikēmija[b], hiperglikēmija[b], samazināta ķermeņa masa
Bieži	dehidratācija, hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija, samazināta ķermeņa masa	hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija	dehidratācija
Retāk	metaboliska acidoze		
Reti		audzēja sabrukšanas sindroms	
Nav zināms	audzēja sabrukšanas sindroms[h]		
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriska neiropātija	disgeizija, reibonis, galvassāpes
Bieži	reibonis, perifēriska neiropātija	parestēzija, reibonis, galvassāpes	perifēriska neiropātija
Retāk	polineiropātija, peroneālā nerva parēze, autoimūna neiropātija (tostarp sejas *(N. facialis)* un atvilcējnerva (N. *abducens*) parēze), encefalīts, *myasthenia gravis*, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]	Gijēna-Barē sindroms	autoimūns encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, miastēniskais sindroms
Reti	Gijēna-Barē sindroms, neirīts, mielīts (ieskaitot transversālo mielītu), redzes nerva neirīts	encefalīts, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]	
Nav zināms		mielīts (ieskaitot transversālo mielītu), redzes nerva neirīts	miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]
Ausu un labirinta bojājumi			
Bieži			troksnis ausīs (*tinnitus*)

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Acu bojājumi			
Bieži	neskaidra redze, acs sausums	acs sausums, neskaidra redze	acs sausums, neskaidra redze
Retāk	uveīts, episklerīts	uveīts	uveīts
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms		
Sirds funkcijas traucējumi			
Bieži	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana	priekškambaru mirdzēšana, tahikardija
Retāk	miokardītsa, aritmija (tai skaitā ventrikulāra aritmija)a, bradikardija	miokardīts	miokardīts
Nav zināms	perikarda slimības[i]		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			hipertensija
Bieži	hipertensija	tromboze[a, k], hipertensija, vaskulīts	tromboze[k]
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	klepus, dispnoja	klepus	disfonija, dispnoja, klepus
Bieži	pneimonītsa, plaušu embolijaa, šķidrums pleiras dobumā	pneimonītsa, dispnoja	pneimonīts, plaušu embolija, šķidrums pleiras dobumā, deguna asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums	caurejaa, stomatīts, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums	caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts, sāpes vēderā, dispepsija
Bieži	kolītsa, pankreatīts, stomatīts, gastrīts, sausa mute	kolīts, sausa mute	kolīts, gastrīts, sāpes mutē, sausa mute, hemoroīdi
Retāk	duodenīts	pankreatīts	pankreatīts, tievās zarnas perforācijaa, glosodīnija
Reti	zarnas perforācijaa, aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija		
Nav zināms		aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija	aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Bieži	hepatīts		hepatīts
Retāk		hepatīts	

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	izsitumi[c], nieze	izsitumi[c], nieze	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi[c], nieze
Bieži	alopēcija, vitiligo, nātrene, ādas sausums, eritēma	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ādas hiperpigmentācija, alopēcija, ādas sausums, eritēma	alopēcija, ādas sausums, eritēma, matu krāsas maiņa
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma (*erythema multiforme*), psoriāze, citi *lichen* veida ādas bojājumi[d]		psoriāze, nātrene
Reti	toksiska epidermas nekrolīze[a,c], *lichen sclerosus*		
Nav zināms			*lichen sclerosus*, citi *lichen* veida ādas bojājumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes[f], artralģija	skeleta un muskuļu sāpes[f]	skeleta un muskuļu sāpes[f], artralģija, muskuļu spazmas
Bieži	muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artrīts	artralģija, muskuļu vājums	artrīts
Retāk	reimatiskā polimialģija, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts)[a]		miopātija, žokļa osteonekroze, fistula
Reti	spondiloartropātija, Šēgrena sindroms, rabdomiolīze[a]		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			proteinūrija
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums)[a]	nieru mazspēja[a]	nieru mazspēja, akūts nieru bojājums
Retāk	tubulointersticiāls nefrīts, nefrīts	neinfekciozs cistīts, nefrīts	nefrīts
Reti	neinfekciozs cistīts		neinfekciozs cistīts[h]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Ļoti bieži	nespēks, pireksija, tūska (tai skaitā perifēriska tūska)	nespēks, pireksija, tūska (tai skaitā perifēriska tūska)	nespēks, pireksija, tūska
Bieži	sāpes krūšu kurvī, sāpes, drebuļi	savārgums	sāpes, sāpes krūšu kurvī

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	Kombinācija ar ķīmijterapiju	Kombinācija ar kabozantinibu
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], paaugstināts ASAT līmenis[b], paaugstināts ALAT līmenis[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts amilāzes līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hiponatrēmija[b], hiperkaliēmija[b], hipokaliēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipokalcēmija[b], hipomagnēmija[b]	hipokalcēmija[b], paaugstināts ASAT[b] līmenis, paaugstināts ALAT[b] līmenis, hiponatrēmija[b], paaugstināts amilāzes līmenis, hipomagnēmija[b], paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], hipokaliēmija[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hiperkaliēmija[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b]	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], paaugstināts ALAT līmenis[b], paaugstināts ASAT līmenis[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts amilāzes līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hipokaliēmija[b], hipomagnēmija[b], hiponatrēmija[b], hipokalcēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipofostatēmija[b], hiperkaliēmija[b], hipermagnēmija[b] hipernatrēmija[b]
Bieži	hipernatrēmija[b], hipermagnēmija[b], palielināts tireotropā hormona līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	hipernatrēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipermagnēmija[b]	paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hipertrigliceridēmija

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 19. tabulā, var nebūt saistīts tikai ar nivolumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, bet to var ietekmēt gan pamatslimība, gan kombinācijā lietotās zāles.

[a] Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ir ziņots par letāliem gadījumiem.

[b] Laboratorisko atražu biežums atspoguļo to pacientu īpatsvaru, kuriem laboratoriskā izmeklējuma rezultāts pasliktinājās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību. Skatīt turpmāk "Atsevišķu blakusparādību raksturojums; laboratorisko rādītāju novirzes".

[c] Izsitumi ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "makulopapulozi izsitumi", "eritematozi izsitumi", "niezoši izsitumi", "folikulāri izsitumi", "makulāri izsitumi", "masalu izsitumiem līdzīgi izsitumi", "papulozi izsitumi", "pustulozi izsitumi", "papuloskvamozi izsitumi", "vezikulāri izsitumi", "ģeneralizēti izsitumi", "eksfoliatīvi izsitumi", "dermatīts", "aknei līdzīgs dermatīts", "alerģisks dermatīts", "atopisks dermatīts", "bulozs dermatīts", "eksfoliatīvs dermatīts", "psoriātisks dermatīts", "zāļu izraisīti izsitumi" un "pemfigoīds".

[d] *Lichen* tipa ādas bojājumi ir salikts termins, kas iekļauj *lichen keratosis* un *lichen planus*.

[e] Ziņota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz lietošanu visas programmas laikā.

[f] Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "muguras sāpes", "kaulu sāpes", "ar skeleta un muskuļu sistēmu saistītas sāpes krūšu kurvī", "skeleta un muskuļu diskomforts", "mialģija", "starpribu mialģija", "spranda sāpes", "sāpes ekstremitātēs" un "mugurkaulāja sāpes".

[g] Ziņots pēcreģistrācijas laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

[h] Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā.

[i] Perikarda slimības ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "perikardīts", "izsvīdums perikardā", "sirds tamponāde" un "Dreslera (*Dressler*) sindroms".

[j] Anēmija ir salikts termins, kas papildus citiem cēloņiem ietver arī hemolītisku anēmiju un autoimūnu anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, dzelzs deficīta anēmiju un samazinātu eritrocītu skaitu.

[k] Tromboze ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "vārtu vēnu tromboze", "plaušu vēnu tromboze", "plaušu tromboze", "aortas trombozr", "artēriju tromboze", "dziļo vēnu tromboze", "mazā iegurņa vēnu tromboze", "dobās vēnas tromboze", "vēnu tromboze", "ekstremitāšu vēnu tromboze".

[l] Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu (n = 72) un nivolumabu kombinācijā ar AVD (n = 490), ir norādītas 20. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100).

20. tabula. Nevēlamās blakusparādības, nivolumabu lietojot kombinācijā ar citām zālēm

	Kombinācija ar brentuksimaba vedotīnu	**Kombinācija ar AVD**
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija	
Bieži		augšējo elpceļu infekcija, pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		neitropēnija[a], anēmija, leikopēnija[b], limfopēnija[c], trombocitopēnija
Bieži	neitropēnija, anēmija, limfopēnija, febrila neitropēnija, leikopēnija, trombocitopēnija	febrila neitropēnija, eozinofīlija
Imūnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	paaugstināta jutība[d], ar infūziju saistīta reakcija	
Bieži		ar infūziju saistīta reakcija, paaugstināta jutība[d]
Retāk		sarkoidoze
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Bieži	hipertireoze, hipotireoze	hipotireoze, hipertireoze
Retāk		tireoidīts, virsnieru mazspēja, hipoparatireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija, hipokaliēmija, hipernatriēmija	hiperglikēmija, hipoalbuminēmija, samazināta ēstgriba, hipokalcēmija, hiponatrēmija, hipokaliēmija
Bieži		hipoglikēmija, dehidratācija, hipofosfatēmija, hiperkaliēmija, hiperkalcēmija, hipomagnēmija, hipernatrēmija, hipermagnēmija
Retāk		audzēja sabrukšanas sindroms, cukura diabēts
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriska neiropātija, galvassāpes, reibonis, disgeizija
Bieži	perifēriska neiropātija, reibonis	
Retāk		encefalīts
Sirds funkcijas traucējumi		
Ļoti bieži		tahikardija
Bieži		izsvīdums perikardā
Retāk		priekškambaru mirdzēšana, perikardīts
Acu bojājumi		
Bieži		neskaidra redze, acs sausums
Retāk		uveīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		hipertensija
Bieži	tromboze	tromboze

	Kombinācija ar brentuksimaba vedotīnu	Kombinācija ar AVD
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	klepus	klepus, dispnoja
Bieži	pneimonīts, aizdusa	pneimonīts, izsvīdums pleiras dobumā
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums	slikta dūša, aizcietējums, vemšana, stomatīts, caureja, sāpes vēderā, dispepsija
Bieži	stomatīts	sausa mute, gastrīts, kolīts
Retāk		pankreatīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Retāk		ar imunitāti saistīts hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	izsitumi[e]	izsitumi[e], alopēcija, nieze
Bieži	alopēcija, nieze, sausa āda, eritēma, nātrene	sausa āda, ādas hiperpigmentācija
Retāk		palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes[f]	skeleta un muskuļu sāpes[f]
Bieži		muskuļu spazmas, muskuļu vājums
Retāk		artrīts, miozīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	nieru mazspēja	
Retāk		nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	pireksija, nogurums	nespēks, pireksija, sāpes, sāpes krūšu kurvī
Bieži	tūska	tūska, drebuļi
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	paaugstināts transamināžu līmenis[g]	paaugstināts transamināžu līmenis[g], paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis
Bieži	paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, svara samazināšanās, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Retāk		paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 20. tabulā, var nebūt saistīts tikai ar nivolumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, bet to var ietekmēt gan pamatslimība, gan kombinācijā lietotās zāles.

[a] Neitropēnija ietver neitropēniju un pazeminātu neitrofilo leikocītu skaitu.

[b] Leikopēnija ietver leikopēniju un pazeminātu leikocītu skaitu.

[c] Limfopēnija ietver limfopēniju un pazeminātu limfocītu skaitu.

[d] Paaugstināta jutība ir salikts termins, kas ietver anafilaktisku reakciju.

[e] Izsitumi ir salikts termins, kas ietver makulopapulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus, papulozus izsitumus, aknei līdzīgu dermatītu un alerģisku dermatītu.

[f] Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūšu kurvī, mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs, mugurkaulāja sāpes, artralģija un sāpes žoklī.

[g] Paaugstināts transamināžu līmenis ir salikts termins, kas ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni un paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar citām zālēm lietošana ir saistīta ar imūnās sistēmas darbības izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Vairumā gadījumu pēc atbilstošas ārstēšanas ar imūnās sistēmas darbību saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda. To pacientu īpatsvars, kuriem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc, nivolumaba un citu līdzekļu kombinācijas grupā kopumā bija lielāks nekā nivolumaba monoterapijas grupā. 21. tabulā norādīts to pacientu īpatsvars, kuriem ar imūno sistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc terapijas dozēšanas shēma. Turklāt pacientiem, kuriem radās blakusparādības, 21. tabulā norādīts to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija nepieciešamas lielas kortikosteroīdu devas (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgas zāļu devas dienā). Šo blakusparādību ārstēšanas vadlīnijas aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

21. tabula. Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta pavisam vai bija nepieciešama lielu kortikosteroīda devu lietošana, atkarībā no dozēšanas shēmas (nivolumaba monoterapija, nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju vai nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu)

	Nivolumaba monoterapija %	Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) %	Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju %	Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu %
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ terapija tika pārtraukta pavisam				
Pneimonīts	1,4	2,1	2,0	2,5
Kolīts	1,2	6	1,8	2,5
Hepatīts	1,1	5	0,7	4,1
Nefrīts un nieru disfunkcija	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrinopātijas	0,5	2,2	0,6	1,3
Āda	0,8	1,0	0,9	2,2
Paaugstināta jutība/ar infūziju saistīta reakcija	0,1	0,3	1,7	0
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama lielu kortikosteroīda devu lietošana[a,b]				
Pneimonīts	65	59	59	56
Kolīts	14	32	9	8
Hepatīts	21	39	7	23
Nefrīts un nieru disfunkcija	22	27	9	9
Endokrinopātijas	5	18	4,3	4,2
Āda	3,3	8	6	8
Paaugstināta jutība/ar infūziju saistīta reakcija	18	18	22	0

[a] Vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā.

[b] Biežums pamatojas uz to pacientu skaitu, kuriem novērota ar imūnsistēmu saistīta nevēlama blakusparādība.

Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības un plaušu infiltrātu) sastopamība bija 3,3% (155/4646). Vairumā gadījumu tika novērota 1. vai 2. smaguma pakāpes slimība – attiecīgi 0,9% (42/4646) un 1,7% (77/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes slimība tika novērota attiecīgi 0,7% (33/4646) un < 0,1% (1/4646) pacientu. Sešiem pacientiem (0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz slimības sākumam bija 15,1 nedēļa (0,7–85,1). Uzlabošanās bija 107 pacientiem (69,0%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,7 nedēļas ($0,1^{+}$–$109,1^{+}$); $^{+}$ apzīmē cenzētu novērojumu.

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības) sastopamība bija 6,0% (157/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) un 0,3% (8/2626) pacientu. Četriem pacientiem (0,2%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 2,7 mēneši (diapazons: 0,1–56,8). Blakusparādības izzuda 129 pacientiem (82,2%), un laika mediāna līdz blakusparādības izzušanai bija 6,1 nedēļa (diapazons: 0,1^{+}–149,3^{+}).

Pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, pneimonīta, tostarp intersticiālās plaušu slimības, sastopamība bija 4,4% (80/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 2,2% (40/1800), 0,9% (17/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu. Trīs pacientiem (0,2%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz sākumam bija 24,6 nedēļas (diapazons: 0,6–96,9). Uzlabošanās bija 58 pacientiem (72,5%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 10,4 nedēļas (diapazons: 0,3^{+}–171,4^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, pneimonīta, tai skaitā intersticiālās plaušu slimības, sastopamība bija 5,6% (18/320). Par 2. un 3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 1,9% (6/320) un 1,6% (5/320) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 26,9 nedēļas (diapazons: 12,3-74,3 nedēļas). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 14 pacientiem (77,8%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 7,5 nedēļas (diapazons: 2,1-60,7 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistīts kolīts
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, caurejas, kolīta vai biežas vēdera izejas sastopamība bija 15,4% (716/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi – attiecīgi 9,9% (462/4646) un 4,0% (186/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 1,4% (67/4646) un < 0,1% (1/4646) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 8,3 nedēļas (0,1–115,6). Uzlabošanās bija 639 pacientiem (90,3%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 2,9 nedēļas (0,1–124,4^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), caurejas vai kolīta sastopamība bija 26,0% (682/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) un 0,2% (4/2626) pacientu. Diviem pacientiem (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 1,4 mēneši (diapazons: 0,0–48,9). Blakusparādība izzuda 618 pacientiem (91%), un laika mediāna līdz blakusparādības izzušanai bija 2,9 nedēļas (diapazons: 0,1–170,0^{+}). Starp pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas ārstēšanai, caurejas vai kolīta sastopamība bija 46,7%, un tie ietvēra 2. pakāpes (13,6%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (0,4%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, caurejas vai kolīta sastopamība bija 22,5% (405/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 7,2% (130/1800), 3,1% (56/1800) un 0,3% (6/1800) pacientu. Vienam pacientam (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz sākumam bija 4,4 nedēļas (diapazons: 0,1–93,6). Uzlabošanās bija 357 pacientiem (88,6%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 1,6 nedēļas (diapazons: 0,1–212,3^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, caurejas, kolīta, biežas zarnu kustības vai enterīta sastopamība bija 59,1% (189/320). Par 2. un 3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 25,6% (82/320) un 6,3% (20/320) pacientu. Par 4. pakāpi ziņots 0,6% (2/320). Laika mediāna līdz sākumam bija 12,9 nedēļas (diapazons: 0,3-110,9 nedēļas). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 143 pacientiem (76,1%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 12,9 nedēļas (diapazons: 0,1–139,7 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistīts hepatīts
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, aknu funkcionālo testu izmaiņu sastopamība bija 8,0% (371/4646). Vairumā gadījumu tika novērotas 1. vai 2. smaguma pakāpes izmaiņas – attiecīgi 4,3% (200/4646) un 1,8% (82/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 1,6% (74/4646) un 0,3% (15/4646) pacientu. Laika mediāna līdz hepatīta sākumam

bija 10,6 nedēļas (0,1–132,0). Uzlabošanās bija 298 pacientiem (81,4%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,1 nedēļa (0,1–126,4^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 21,2% (556/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) un 1,3% (34/2626) pacientu. Septiņiem pacientiem (0,3%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 1,5 mēneši (diapazons: 0,0–36,6). Blakusparādība izzuda bija 482 pacientiem (87,0%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 5,9 nedēļas (diapazons: 0,1–175,9^{+}). Pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas ārstēšanai, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 30,1%, un tie ietvēra 2. pakāpes (6,9%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (1,8%) gadījumus. Pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumabu 1 mg/kg kombinācijā ar ipilimumabu 3 mg/kg HCK ārstēšanai, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 34,3%, tai skaitā 2. pakāpes (8,4%), 3. pakāpes (14,2%) un 4. pakāpes (2,7%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 18% (322/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) un < 0,1% (1/1800) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 7,0 nedēļas (diapazons: 0,1–99,0). Uzlabošanās bija 258 pacientiem (81,1%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 7,4 nedēļas (diapazons: 0,4–240,0^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar AVD, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 41,2% (202/490). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 6,1% (30/490), 4,7% (23/490) un 0,6% (3/490) pacientu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, aknu funkcionālo testu izmaiņu sastopamība bija 41,6% (133/320). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) un 0,6% (2/320) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 8,3 nedēļas (diapazons: 0,1-107,9 nedēļas). Uzlabošanās bija 101 pacientam (75,9%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 9,6 nedēļas (diapazons: 0,1–89,3 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, nefrīta vai nieru darbības traucējumu sastopamība bija 2,6% (121/4646). Vairumā gadījumu tika novērots 1. vai 2. smaguma pakāpes nefrīts vai nieru darbības traucējumi – attiecīgi 1,5% (69/4646) un 0,7% (32/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 0,4% (18/4646) un < 0,1% (2/4646) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 12,1 nedēļa (0,1–79,1). Uzlabošanās bija 80 pacientiem (69,0%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 8,0 nedēļas (0,3-79,1^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), nefrīta un nieru darbības traucējumu sastopamība bija 5,4% (141/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) un 0,4% (11/2626) pacientu. Diviem pacientiem (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 2,6 mēneši (diapazons: 0,0–34,8). Blakusparādība izzuda 110 pacientiem (78,0%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 5,9 nedēļas (diapazons: 0,1–172,1^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, nefrīta vai nieru darbības traucējumu sastopamība bija 10,9% (196/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 3,7% (66/1800), 1,4% (25/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu. Diviem pacientiem (0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 6,7 nedēļas (diapazons: 0,1–60,7). Uzlabošanās bija 133 pacientiem (67,9%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 9,1 nedēļa (diapazons: 0,1–226,0^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, nefrīta, imūnsistēmas mediēta nefrīta, nieru mazspējas, akūtu nieru darbības traucējumu, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs vai paaugstinātas urīnvielas koncentrācijas asinīs sastopamība bija 10,0% (32/320). Par 2. un

3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 3,4% (11/320) un 1,3% (4/320) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 14,2 nedēļas (diapazons: 2,1-87,1 nedēļa). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 18 pacientiem (58,1%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 10,1 nedēļas (diapazons: 0,6-90,9 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, vairogdziedzera darbības traucējumu (tai skaitā hipotireozes un hipertireozes) sastopamība bija 13,0% (603/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. vai 2. smaguma pakāpes traucējumi – attiecīgi 6,6% (305/4646) un 6,2% (290/4646) pacientu. Vairogdziedzera darbības 3. smaguma pakāpes traucējumi tika novēroti 0,2% (8/4646) pacientu. Ir ziņots par hipofizītu (pa trim 1., pa septiņiem 2., pa vienam 4. smaguma pakāpes gadījumam un deviņiem 3. smaguma pakāpes gadījumiem), hipopituitārismu (sešiem 2. smaguma pakāpes un vienu 3. smaguma pakāpes gadījumu), virsnieru dziedzeru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju un pazeminātu kortikotropīna līmeni asinīs) (divi 1. smaguma pakāpes gadījumi, divdesmit trīs 2. smaguma pakāpes gadījumi un vienpadsmit 3. smaguma pakāpes gadījumi), cukura diabētu (tai skaitā 1. tipa cukura diabēts un diabētiska ketoacidoze) (viens 1. smaguma pakāpes gadījums, trīs 2. pakāpes un astoņi 3. smaguma pakāpes gadījumi, un divi 4. smaguma pakāpes gadījumi). Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 11,1 nedēļa (0,1–126,7). Uzlabošanās bija 323 pacientiem (48,7%). Laika mediāna līdz uzlabojumam bija 48,6 nedēļas (diapazons 0,4–204.4^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), vairogdziedzera traucējumu sastopamība bija 23,2% (608/2626). Par 2. un 3. pakāpes vairogdziedzera traucējumiem tika ziņots attiecīgi 12,7% (333/2626) un 1,0% (27/2626) pacientu. 2. un 3. pakāpes hipofizīts (tai skaitā limfocitārs hipofizīts) bija attiecīgi 1,9% (49/2626) un 1,5% (40/2626) pacientu. 2. un 3. pakāpes hipopituitārisms bija attiecīgi 0,6% (16/2626) un 0,5% (13/2626) pacientu. 2., 3. un 4. pakāpes virsnieru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju, pazeminātu kortikotropīna līmeni asinīs un imūnmediētu virsnieru mazspēju) novēroja attiecīgi 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) un 0,2% (4/2626) pacientu. 1., 2., 3. un 4. pakāpes cukura diabēts (ietverot 1. tipa cukura diabētu un diabētisku ketoacidozi) bija attiecīgi < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) un 0,2% (6/2626) pacientu. Laika mediāna līdz endokrinopātijas sākumam bija 2,1 mēnesis (0,0–28,1). Endokrinopātija izzuda 297 pacientiem (40,0%). Laiks līdz blakusparādības izzušanai bija no 0,3 līdz 257,1^{+} nedēļai.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 12,8% (230/1800). Par 2. un 3. smaguma pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumiem ziņots attiecīgi 6,3% (114/1800) un 0,1% (2/1800) pacientu. 3. smaguma pakāpes hipofizīts radās 0,1% (2/1800) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes hipopituitārisms bija 0,2% (4/1800) katrai pakāpei. 2., 3. un 4. smaguma pakāpes virsnieru mazspēju novēroja attiecīgi 0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) un < 0,1% (1/1800) pacientu. Vienam pacientam (< 0,1%) bija letāls iznākums virsnieru mazspējas dēļ. Ziņots, ka novērots cukura diabēts, arī 1. tipa cukura diabēts un zibensveida 1. tipa cukura diabēts (četri 2. smaguma pakāpes, divi 3. smaguma pakāpes un viens 4. smaguma pakāpes gadījums) un diabētiska ketoacidoze (viens 2. smaguma pakāpes un viens 4. smaguma pakāpes gadījums). Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 15,3 nedēļas (diapazons: 1,1–124,3). Uzlabošanās bija 101 pacientam (40,1%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,3^{+} līdz 233,6^{+} nedēļām.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 43,1% (138/320). Par 2. un 3. smaguma pakāpes vairogdziedzera traucējumiem tika ziņots attiecīgi 23,1% (74/320) un 0,9% (3/320) pacientu. Ir ziņots par hipofizītu 0,6% (2/320) pacientu, visi 2. smaguma pakāpes. Virsnieru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju) novēroja 4,7% (15/320) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes virsnieru mazspēju novēroja attiecīgi 2,2% (7/320) un 1,9% (6/320) pacientu. Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 12,3 nedēļas (diapazons: 2,0–89,7 nedēļas). Uzlabošanās bija 50 pacientiem (35,2%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,9 līdz 132,0^{+} nedēļām.

Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, izsitumu sastopamība bija 30,0% (1396/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. smaguma pakāpes izsitumi – 22,8% (1060/4646) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 5,9% (274/4646) un 1,3% (62/4646) pacientu. Laika mediāna, pēc kura radās izsitumi, bija 6,7 nedēļas (0,1-121,1). Uzlabošanās bija 896 pacientiem (64,6%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 20,1 nedēļa (0,1-192.7^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), izsitumu sastopamība bija 46,1% (1210/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) un 0,1% (3/2626) pacientu. Laika mediāna līdz izsitumu sākumam bija 0,7 mēneši (diapazons: 0,0–33,8). Blakusparādība izzuda 843 pacientiem (70%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 12,1 nedēļas (diapazons: 0,1–268,7^{+}). Pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas ārstēšanai, izsitumu sastopamība bija 65,2%, un tās ietvēra 2. pakāpes (20,3%) un 3. pakāpes (7,8%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, izsitumu sastopamība bija 25,4% (457/1800). 2. un 3. smaguma pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 6,2% (111/1800) un 2,3% (42/1800) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,4 nedēļas (diapazons: 0,1–97,4). Uzlabošanās bija 320 pacientiem (70,2%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 12,1 nedēļa (diapazons: 0,1–258,7^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, izsitumu sastopamība bija 62,8% (201/320). 2. un 3. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 23,1% (74/320) un 10,6% (34/320) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,14 nedēļas (diapazons: 0,1-104,4 nedēļas). Uzlabošanās bija 137 pacientiem (68,2%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 18,1 nedēļas (diapazons: 0,1-130,6 $^{+}$ nedēļas).

Ir novēroti reti SDžS un TEN gadījumi, daži arī letāli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 4,0% (188/4646). Tika novēroti arī deviņi 3. un trīs 4. smaguma pakāpes gadījumi.

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 4,5% (118/2626). 1., 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) un < 0,1% (1/2626) pacientu. Pacientiem ar ĻPM, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 3 mg/kg devas un ipilimumaba 1 mg/kg devas kombināciju, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 12%.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, paaugstinātas jutības vai ar infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 8,2% (148/1800). Par 2., 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumiem tika ziņots attiecīgi 4,6% (83/1800), 1,1% (20/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 2,5% (8/320). Visiem 8 pacientiem bija 1. vai 2. smaguma pakāpes reakcijas. 2. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti 0,3% (1/320) pacientu.

Allogēna HCŠT komplikācijas klasiskas Hodžkina limfomas gadījumā
Ziņots par TAS strauju sākumu pacientiem, kuri lietoja nivolumabu pirms un pēc allogēnās HŠCT (skatīt 4.4. apakšpunktu).
No 62 novērtētajiem pacientiem divos kHL pētījumos, kuros tika vērtēta pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru kHL ārstēšana pēc ACŠT, kuriem veica allogēnu HCŠT pēc nivolumaba monoterapijas pārtraukšanas, akūtu 3. vai 4. pakāpes TAS novēroja 17 no 62 pacientiem (27,4%). Par

hiperakūtu TAS, ko definēja kā akūtu TAS, kas radās 14 dienu laikā pēc cilmes šūnu infūzijas, ziņoja četriem pacientiem (6%). Par febrilu sindromu, kad bija nepieciešama steroīdu lietošana, bez identificēta infekcioza cēloņa ziņoja sešiem pacientiem (12%) pirmo 6 nedēļu laikā pēc transplantācijas. Steroīdi tika izmantoti četriem pacientiem un trim pacientiem bija atbildes reakcija uz steroīdiem. Venookluzīva aknu slimība radās diviem pacientiem, no kuriem viens nomira no TAS un vairāku orgānu mazspējas. Deviņpadsmit no 62 pacientiem (30,6%) nomira no komplikācijām pēc allogēnas HCŠT, ko veica pēc nivolumaba lietošanas. 62 pacientiem novērošanas laika mediāna no sekojošās allogēnās HCŠT bija 38,5 mēneši (diapazons: 0–68 mēneši).

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, lietojot nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu NŠK gadījumā
Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar NŠK, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, pacientiem ar progresējošu NŠK biežāk novēroja 3. un 4. pakāpes paaugstinātu AlAT līmeni (10,1%) un paaugstinātu AsAT līmeni (8,2%), salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju. Pacientiem ar ≥ 2 pakāpes paaugstinātu AlAT vai AsAT līmeni (n = 85): laika mediāna līdz sākumam bija 10,1 nedēļa (diapazons: 2,0 līdz 106,6 nedēļas), 26% saņēma kortikosteroīdus vidēji 1,4 nedēļas (diapazons: 0,9 līdz 75,3 nedēļas) un uzlabošanās līdz 0-1. pakāpei notika 91% ar laika mediānu līdz uzlabojumam 2,3 nedēļas (diapazons: no 0,4 līdz 108,1^{+} nedēļām). No 45 pacientiem ar ≥2 pakāpes paaugstinātu AlAT vai AsAT līmeni, kuriem bija pozitīva reakcija uz atkārtotu nivolumaba (n = 10) vai kabozantiniba (n = 10) lietošanas monoterapijā vai kombinācijā (n = 25) atsākšanu, AlAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanās ≥2 pakāpes tika novērota 3 pacientiem, kuri saņēma nivolumabu, 4 pacientiem, kuri lietoja kabozantinibu, un 8 pacientiem, kuri lietoja gan nivolumabu, gan kabozantinibu.

Laboratorisko rādītāju novirzes
Pacientu, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā tika novērotas laboratorisko analīžu rādītāju 3. vai 4. smaguma pakāpes izmaiņas, bija šāds: 3,4% pacientu tika novērota anēmija (visos gadījumos tā bija 3. pakāpes), 0,7% pacientu tika novērota trombocitopēnija, 0,7% leikopēnija, 8,7% pacientu tika novērota limfopēnija, 0,9% pacientu tika novērota neitropēnija, 1,7% pacientu tika novērots paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 2,6% pacientu tika novērots paaugstināts AsAT līmenis, 2,3% pacientu tika novērots paaugstināts AlAT līmenis, 0,8% pacientu tika novērots paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 0,7% pacientu tika novērots paaugstināts kreatinīna līmenis, 2,0% pacientu tika novērota hiperglikēmija, 0,7% pacientu hipoglikēmija, 3,8% pacientu tika novērots paaugstināts amilāzes līmenis, 6,9% pacientu tika novērots paaugstināts lipāzes līmenis, 4,7% pacientu tika novērota hiponatrēmija, 1,6% pacientu tika novērota hiperkaliēmija, 1,3% pacientu tika novērota hipokaliēmija, 1,1% pacientu tika novērota hiperkalcēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipermagnēmija, 0,4% pacientu tika novērota hipomagnēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipokalcēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipoalbuminēmija un < 0,1% pacientu tika novērota hipernatrēmija.

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās) un kuriem salīdzinājumā ar pirmsterapijas stāvokli laboratorisko izmeklējumu rezultāts pasliktinājās līdz 3. vai 4. pakāpes anomālai atradei, bija šāds: anēmija 4,8%, trombocitopēnija 1,8%, leikopēnija 2,2%, limfopēnija 6,9%, neitropēnija 3,3%, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis 2,7%, paaugstināts ASAT līmenis 9,8%, paaugstināts ALAT līmenis 9,3%, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis 2,3%, paaugstināts kreatinīna līmenis 1,8%, hipoalbuminēmija 1,4%, hiperglikēmija 7,1%, hipoglikēmija 0,7%, paaugstināts amilāzes līmenis 7,8%, paaugstināts lipāzes līmenis 16,3%, hipokalcēmija 0,8%, hipernatrēmija 0,2%, hiperkalcēmija 0,8%, hiperkaliēmija 2,0%, hipermagnēmija 0,8%, hipomagnēmija 0,4%, hipokaliēmija 3,0% un hiponatrēmija 8,7% pacientu.

Starp pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas ārstēšanai, bija lielāks tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ALAT līmenis paaugstinājās līdz 3. vai 4. pakāpei (15,3%).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja sākotnējo laboratorisko rādītāju noviržu pasliktināšanos līdz 3. vai 4. smaguma pakāpei bija šāds: 14,7% anēmija, 6,2% trombocitopēnija, 11,7% leikopēnija, 13,6% limfopēnija,

26,3% neitropēnija, 2,0% paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,3% paaugstināts AsAT līmenis, 2,6% paaugstināts AlAT līmenis, 1,9% paaugstināts bilirubīna līmenis, 1,3% paaugstināts kreatinīna līmenis, 4,5% paaugstināts amilāzes līmenis, 5,2% paaugstināts lipāzes līmenis, 0,4% hipernatrēmija, 8,1% hiponatrēmija 1,8% hiperkaliēmija, 5,1% hipokaliēmija, 0,7% hiperkalcēmija, 1,8% hipokalcēmija, 1,5% hipermagnēmija, 2,9% hipomagnēmija, 3,7% hiperglikēmija un 0,6% hipoglikēmija.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā laboratorisko analīžu rādītāji pasliktinājās līdz 3. vai 4. smaguma pakāpei bija šāds: 3,5% pacientu tika novērota anēmija (visi gadījumi bija 3. smaguma pakāpes), 0,3% pacientu tika novērota trombocitopēnija, 0,3% pacientu tika novērota leikopēnija, 7,5% pacientu tika novērota limfopēnija, 3,5% pacientu tika novērota neitropēnija, 3,2% pacientu tika novērots paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 8,2% pacientu tika novērots paaugstināts AsAT līmenis, 10,1% pacientu tika novērots paaugstināts AlAT līmenis, 1,3% pacientu tika novērots paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 1,3% pacientu tika novērots paaugstināts kreatinīna līmenis, 11,9% pacientu tika novērots paaugstināts amilāzes līmenis, 15,6% pacientu tika novērots paaugstināts lipāzes līmenis, 3,5% pacientu tika novērota hiperglikēmija, 0,8% hipoglikēmija, 2,2% hipokalcēmija, 0,3% hiperkalcēmija, 5,4% hiperkaliēmija, 4,2% hipermagnēmija, 1,9% hipomagnēmija, 3,2% hipokaliēmija, 12,3% hiponatrēmija un 21,2% hipofosfatēmija.

Imūngenitāte
No 3529 pacientiem, kuri ik pēc divām nedēļām tika ārstēti ar 3 mg/kg vai 240 mg nivolumaba monoterapijā un bija vērtējami attiecībā uz tā antivielu klātbūtni, 328 pacientiem (9,3%) tika atklātas terapijas izraisītas nivolumaba antivielas, bet 21 pacientam (0,6%) tika atklātas neitralizējošas antivielas.

Vienlaicīga lietošana ar ķīmijterapiju neietekmēja nivolumaba imūngenitāti. No 1407 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 240 mg nivolumaba ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz antivielu klātbūtni, 7,2% pacientu bija pozitīvi pret jaunām antivielām, kas sastādīja 0,5% pozitīvu neitralizējošo antivielu testu.

No tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju, un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni, nivolumaba antivielu sastopamība bija 26%, lietojot 3 mg/kg nivolumabu un 1 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, 24,9%, lietojot nivolumabu 3 mg / kg ik pēc 2 nedēļām un ipilimumabu 1 mg / kg ik pēc 6 nedēļām, un 37,8%, lietojot 1 mg/kg nivolumabu un 3 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām. Nivolumaba neitralizējošo antivielu sastopamība bija 0,8%, lietojot 3 mg/kg nivolumabu un 1 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, 1,5%, lietojot nivolumabu 3 mg / kg ik pēc 2 nedēļām un ipilimumabu 1 mg / kg ik pēc 6 nedēļām, un 4,6%, lietojot 1 mg/kg nivolumabu un 3 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kuri vērtējami attiecībā uz ipilimumaba antivielu klātbūtni, ipilimumaba antivielu sastopamība bija no 6,3 līdz 13,7%, bet neitralizējošās antivielas pret ipilimumabu bija robežās no 0 līdz 0,4%.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni vai neitralizējošu antivielu klātbūtni pret nivolumabu, nivolumaba antivielu sastopamība bija 33,8%, bet neitralizējošo antivielu sastopamība bija 2,6%. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni vai neitralizējošu antivielu klātbūtni pret ipilimumabu, nivolumaba antivielu sastopamība bija 7,5%, bet neitralizējošo antivielu 1,6%.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu un kuriem bija iespējams novērtēt antivielu pret nivolumabu klātbūtni, antivielu pret nivolumabu sastopamība pacientiem ar zemu recidīva risku un pacientiem ar standarta recidīva risku bija attiecīgi 36% un 12,5%. Nevienam pacientam netika konstatētas nivolumabu neitralizējošas antivielas.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu un kuriem varēja noteikt antivielu pret brentuksimaba vedotīnu klātbūtni, antivielas pret brentuksimabu pacientiem ar zemu recidīva risku un pacientiem ar standarta recidīva risku bija attiecīgi 95,8% un

58,5%. Visiem pacientiem, kuriem attīstījās antivielas pret brentuksimaba vedotīnu, tika konstatētas arī brentuksimaba vedotīnu neitralizējošas antivielas.

Lai gan nivolumaba antivielu klātbūtnē par 20% pastiprinājās nivolumaba klīrenss, pamatojoties uz farmakokinētikas un iedarbības-atbildes reakcijas analīzes rezultātiem, gan monoterapijā, gan kombinācijas lietošanas gadījumā nivolumaba antivielu klātbūtne nebija saistīta ar efektivitātes zudumu vai toksicitātes profila izmaiņām.

Pediatriskā populācija

Nivolumabs monoterapijā vai nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu
Nivolumaba monoterapijas (3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām) un kombinācijas ar ipilimumabu (nivolumabs 1 mg/kg vai 3 mg/kg kombinācijā ar ipilimumabu 1 mg/kg devā ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas, kam seko nivolumabs 3 mg/kg monoterapijas veidā ik pēc 2 nedēļām) drošums tika vērtēts klīniskajā pētījumā CA209070, kurā piedalījās 97 pediatriskie pacienti vecumā no ≥ 1 līdz < 18 gadiem (tajā skaitā 53 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar atkārtotu vai refraktāru norobežotu vai hematoloģisku audzēju, tajā skaitā ar progresējošu melanomu. Nivolumaba monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu drošuma profils pediatriskajiem pacientiem kopumā ir līdzīgs kā pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu. Jauni signāli par drošumu netika konstatēti. Ilgtermiņa drošuma dati par nivolumaba lietošanu pusaudžiem no 12 gadu vecuma nav pieejami.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (par ko ziņoja vismaz 20% pediatrisko pacientu), lietojot nivolumabu monoterapijā, bija nespēks (35,9%) un samazināta ēstgriba (21,9%). Lietojot nivolumabu monoterapijā, visbiežāk tika ziņots par 1. vai 2. smaguma pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Par vienu vai vairākām 3.-4. smaguma pakāpes nevēlamām blakusparādībām tika ziņots divdesmit vienam pacientam (33%).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (par ko ziņoja vismaz 20% pediatrisko pacientu), lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, bija nespēks (33,3%) un makulopapulozi izsitumi (21,2%). Lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, visbiežāk tika ziņots par 1. vai 2. smaguma pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Par vienu vai vairākām 3.-4. smaguma pakāpes nevēlamām blakusparādībām tika ziņots desmit pacientiem (30%).

Nivolumaba monoterapijas (3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām) un kombinācijas ar ipilimumabu (3 mg/kg nivolumaba, kam seko 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc 3 nedēļām 4 devām, kam seko nivolumaba monoterapija 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām) drošums tika vērtēts 151 pediatriskam pacientam vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem ar augstas pakāpes primāriem CNS ļaundabīgiem audzējiem. Jauni drošuma signāli netika konstatēti (skatīt 5.1. apakšpunktu), salīdzinot ar datiem, kas pieejami pētījumos par pieaugušajiem ar dažādām indikācijām.

Nivolumabs kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu
Nivolumaba (3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām) kombinācijas ar brentuksimaba vedotīnu (1,8 mg/kg ik pēc 3 nedēļām) drošums tika vērtēts 49 pediatriskiem pacientiem vecumā no ≥ 5 līdz < 18 gadiem ar recidivējošu vai refraktāru kHL klīniskajā pētījumā CA209744. Jauni drošuma signāli netika konstatēti.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības vismaz 20% pediatrisko pacientu, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu, bija slikta dūša (57,1%), pireksija (30,6%), sāpes vēderā (26,5%), izsitumi (24,5%), galvassāpes (22,4%), muskuļu un kaulu sāpes (22,4%), caureja (20,4%), vemšana (20,4%), nogurums (20,4%), ar infūziju saistīta reakcija (20,4%) un paaugstināta jutība (20,4%). Lietojot nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu, visbiežāk tika ziņots par 1. vai 2. smaguma pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Par 3.-4. smaguma pakāpes blakusparādībām tika ziņots 17 pacientiem (34,7%).

Nivolumabs kombinācijā ar AVD

Nivolumaba kombinācijas ar AVD lietošanas drošums tika novērtēts klīniskajā pētījumā CA2098UT ar 120 pediatriskiem pacientiem vecumā no 12 gadiem ar iepriekš neārstētu III vai IV stadijas kHL (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nivolumaba kombinācijā ar AVD drošuma profils pediatriskajiem pacientiem kopumā bijalīdzīgs kā pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju.

Gados vecāki cilvēki

Nav ziņots par vispārējām drošuma atšķirībām starp gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem (< 65 gadi). Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar GKPŠV, melanomas adjuvanto terapiju un BV vai GES vēža adjuvanto terapiju ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar dMMR vai MSI-H KRV ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar kHL ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).
75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar ĻPM bija lielāks nopietnu nevēlamo reakciju un zāļu lietošanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ (attiecīgi 68% un 35%) salīdzinājumā ar visiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (54% un attiecīgi 28%). 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar HCK bija lielāks nopietnu nevēlamo blakusparādību un zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītājs blakusparādību dēļ (attiecīgi 67% un 35%) salīdzinājumā ar visiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (53% un attiecīgi 27%).

Par pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar NŠK ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

No trīsdesmit pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar AVD, 70% (21/30) tika ievadīts G-KSF, salīdzinot ar 56,1% (258/460) pacientiem < 65 gadu vecumā. Ziņotā neitropēnijas sastopamība bija skaitliski zemāka pacientiem, kuri saņēma G-KSF (52,4%), salīdzinot ar tiem, kuri to nesaņēma (66,7%). Febrilās neitropēnijas sastopamība bija augstāka pacientiem ≥ 65 gadu vecumā (16,7%), salīdzinot ar pacientiem < 65 gadu vecumā (5,9%).

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Neplakanšūnu NSŠPV pētījumā (CA209057) drošuma profils pacientiem, kuriem sākotnēji bija nieru vai aknu darbības traucējumi, bija līdzīgi kā vispārējā populācijā. Nelielās paraugkopas dēļ apakšgrupās šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jāvēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielu zāļu konjugāti, PD-1/PDL-1 (programmētas šūnu nāves proteīna 1/nāves liganda 1) inhibitori. ATĶ kods: L01FF01.

Darbības mehānisms

Nivolumabs ir cilvēka imūnglobulīna G4 (IgG4) monoklonāla antiviela (HuMAb), kas saistās ar programmētās nāves-1 (*programmed death-1*, PD-1) receptoru un bloķē tā mijiedarbību ar PD-L1 un PD-L2. PD-1 receptors negatīvi regulē T šūnu aktivitāti, kas, kā pierādīts, piedalās T šūnu imūnās atbildes reakcijas kontrolē. PD-1 saistīšanās ar ligandiem PD-L1 un PD-L2, kas ir eksprimēti antigēnprezentējošās šūnās un var ekspresēties audzējā vai citās šūnās audzēja mikrovidē, izraisa T šūnu proliferācijas un citokīnu sekrēcijas nomākumu. Nivolumabs pastiprina T šūnu atbildes reakciju, tai skaitā pretaudzēju atbildes reakciju, bloķējot PD-1 saistīšanos pie PD-L1 un PD-L2 ligandiem. Sinģenētiskos peles modeļos PD-1 aktivitātes bloķēšana izraisīja samazinātu audzēja augšanu.

Nivolumaba (PD-1 antiviela) un ipilimumaba (CTLA-4 antiviela) kombinētā mediētā inhibīcija izraisa metastātiskas melanomas pretvēža atbildes reakcijas uzlabošanos. Sinģenētisko peļu audzēja modeļos dubultā PD-1 un CTLA-4 blokāde ir izraisījusi sinerģisku pretvēža aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pamatojoties uz devas/iedarbības efektivitātes un drošuma attiecību modelēšanu, nav klīniski nozīmīgas drošuma un efektivitātes atšķirības starp nivolumaba devu 240 mg ik pēc 2 nedēļām un 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Turklāt, pamatojoties uz šīm attiecībām, nebija novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp nivolumaba devu 480 mg ik pēc 4 nedēļām un 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām adjuvantai melanomas terapijai, progresējošas melanomas un progresējušas NŠK gadījumā.

Melanoma

Melanomas adjuvantā terapija

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumaba lietošanu salīdzinājumā ar placebo (CA20976K)
3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA20976K) tika vērtēts 480 mg nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar pilnībā rezecētu melanomu. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1 un kuriem saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Apvienotās vēža komitejas (AJCC) 8. izdevumu bija histoloģiski apstiprināta IIB vai IIC stadijas melanoma, kas ķirurģiski pilnībā rezecēta. Lai pacientu varētu iesaistīt pētījumā, bija jābūt pilnībā rezecētai primārajai melanomai ar negatīvām malām un negatīvu sargmezgla biopsijas rezultātu 12 nedēļu laikā pirms randomizācijas. Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar okulāru/uveālu vai gļotādas melanomu, aktīvu autoimūno slimību, jebkādu slimību, kad nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīga līdzekļa dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm, kā arī pacienti, kam iepriekš veikta melanomas terapija, izņemot operāciju.

Kopā tika randomizēti 790 pacienti (attiecībā 2:1), iekļaujot tos nivolumaba (n = 526), ko intravenozi ievada 30 minūšu laikā, lietojot 480 mg zāļu reizi 4 nedēļās, vai placebo grupā (n = 264) uz laiku līdz 1 gadam vai līdz novērojams slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte. Randomizāciju stratificēja saskaņā ar AJCC 8. izdevuma T-kategoriju (T3b salīdzinājumā ar T4a un T4b). Audzēja novērtējumus veica reizi 26 nedēļās 1.–3. gada laikā un reizi 52 nedēļās 3.–5. gada laikā. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival* – RFS). Saskaņā ar pētnieka novērtējumu RFS tika definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz pirmā recidīva (lokālas, reģionālas vai distālas metastāzes), jaunas primāras melanomas vai jebkāda iemesla izraisītas nāves

atkarībā no tā, kas notiek vispirms. Sekundārie iznākuma rādītāji ietvēra OS un dzīvildzi bez attālām metastāzēm (*distant metastasis-free survival* – DMFS).

Sākotnējā stāvokļa raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 19–92 gadi), 61% dalībnieku bija vīrieši, un 98% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (94%) vai 1 (6%). Sešdesmit procentiem pacientu bija IIB stadija, un 40% pacientu bija IIC stadija.

Veicot primāru iepriekš noteiktu starpposma analīzi (minimālais novērošanas laiks 7,8 mēneši), tika pierādīta statistiski ticama RFS uzlabošanās, lietojot nivolumabu, salīdzinājumā ar placebo; RA bija 0,42 (95% TI: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). Veicot atjauninātu aprakstošu RFS analīzi (minimālais novērošanas laiks 15,6 mēneši), lietojot nivolumabu, joprojām bija novērojams RFS uzlabojums ar RA rādītāju 0,53 (95% TI: 0,40, 0,71). OS mediāna netika sasniegta. Veicot papildu aprakstošu RFS analīzi (minimālais novērošanas laiks 26,9 mēneši), lietojot nivolumabu, joprojām bija novērojams RFS uzlabojums ar RA rādītāju 0,62 (95% TI: 0,47–0,80). Novērošanas laika mediāna bija 34,25 mēneši nivolumaba grupai un 33,92 mēneši placebo grupai. Iznākumi atbilst oficiālajai starpposma analīzei. Ziņotie analīzes rezultāti, minimālajam novērošanas periodam sasniedzot 15,6 mēnešus, ir apkopoti 22. tabulā un 1. attēlā.

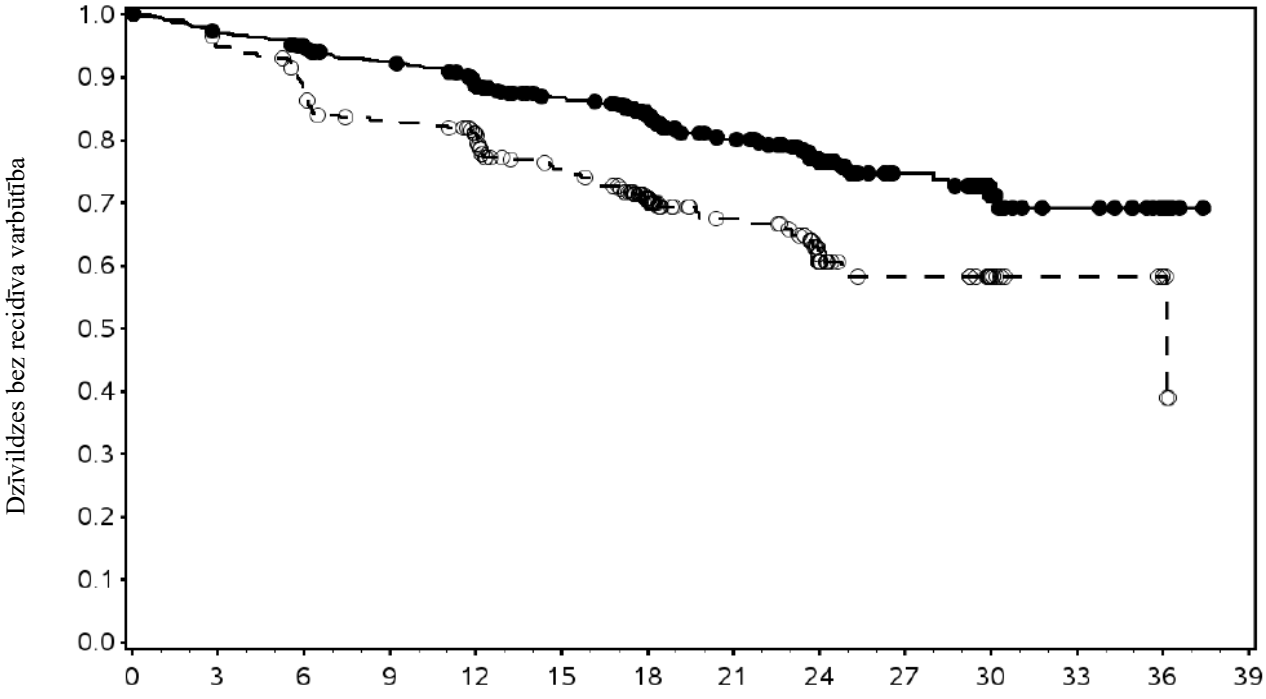
22. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA20976K)

	nivolumabs (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 15,6 mēneši		
Dzīvildze bez recidīva		
Notikumi	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Riska attiecība[a]	0,53	
95% TI	(0,40, 0,71)	
Mediāna (95% TI) mēneši	NS	36,14 (24,77, NS)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem[b]	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rādītājs (95% TI) pēc 18 mēnešiem[b]	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

[a] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[b] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

RFS uzlabojums bija konsekvents visās galvenajās apakšgrupās, ietverot slimības stadiju, T-kategoriju un vecumu.

1. attēls. Dzīvildze bez recidīva (CA20976K)



Dzīvildze bez recidīva atbilstoši pētnieka vērtējumam (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs													
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

—●—— Nivolumabs (notikumi: 102/526), mediāna un 95% TI: NS

- - -○- - - Placebo (notikumi: 84/264), mediāna un 95% TI: 36,14 (24,77; NS)

Nivolumabs salīdzinājumā ar placebo – RA (95% TI): 0,53 (0,40; 0,71)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 21. februārim; minimālais novērošanas laiks 15,6 mēneši

Audzēja PD-L1 ekspresijas dati bija pieejami 302/790 (38,2%) randomizēto pacientu (attiecīgi 36,3% nivolumaba un 42,0% placebo grupā), jo PD-L1 ekspresija nebija randomizācijas stratifikācijas faktors. Izpētes RFS analīze pēc PD-L1 ekspresijas parādīja, ka nivolumaba RA salīdzinājumā ar placebo bija 0,43 (95% TI: 0,22, 0,84) pacientiem (n = 167) ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, 0,82 (95% TI: 0,44, 1,54) pacientiem (n = 135) ar PD-L1 ekspresiju < 1% un 0,50 (95% TI: 0,34, 0,73) pacientiem (n = 488) ar nenoteiktu/neziņotu/nenovērtējamu PD-L1 ekspresiju.

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba pētījums, salīdzinot ar 10 mg/kg ipilimumaba (CA209238)

3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209238) tika vērtēts 3 mg/kg nivolumaba kā vienīgā līdzekļa drošums un efektivitāte pacientiem ar pilnībā rezecētu melanomu. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti, kuriem ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1, ar IIIB / C vai IV pakāpes, pēc AJCC 7. izdevuma, histoloģiski apstiprinātu melanomu, kas ķirurģiski pilnībā rezecēta. Pēc AJCC 8. izdevuma tas atbilst pacientiem ar limfmezglu iesaistīšanos vai metastāzēm. Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Pacienti ar iepriekš esošu autoimūnu slimību un jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm, kā arī pacienti ar iepriekšēju melanomas terapiju (izņemot pacientus, kuriem ir bijusi ķirurģiska terapija, adjuvanta staru terapija pēc neiroķirurģiskās centrālās nervu sistēmas bojājumu rezekcijas un iepriekšēja adjuvanta interferona lietošana, kas pabeigta ≥6 mēnešus pirms randomizācijas) iepriekšēja terapija ar anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti CTLA-4 antivielām (tai skaitā ipilimumabu vai jebkuru citu antivielu vai zālēm, kas īpaši vērsta uz T šūnu stimulēšanu vai kontrolpunktu ceļiem), tika izslēgti no pētījuma.

Pavisam 906 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n = 453) ik pēc 2 nedēļām, vai 10 mg/kg ipilimumaba (n = 453) ik pēc 3 nedēļām 4 devas, pēc tam ik pēc 12 nedēļām,

sākot no 24. nedēļas uz laiku līdz 1 gadam. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (≥ 5% salīdzinot ar < 5%/nenoteikta) un slimības stadiju pēc AJCC sistēmas. Audzēju novērtēja ik pēc 12 nedēļām pirmajos divos gados, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (RFS). RFS, pēc pētnieka novērtējuma tika definēts kā laiks starp randomizācijas datumu un pirmā recidīva datumu (lokālās, reģionālās vai distālās metastāzes), jaunu primāro melanomu vai nāvi, kas iestājusies jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas noticis ātrāk.

Sākotnējā stāvokļa raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 18-86 gadi), 58% bija vīrieši, un 95% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (90%) vai 1 (10%). Lielākajai daļai pacientu bija AJCC III stadijas slimība (81%), bet 19% IV stadijas slimība. 48% pacientu bija makroskopiski limfmezgli un 32% bija audzēju čūlas. 42% pacientu bija pozitīva BRAF V600 mutācija, bet 45% bija savvaļas tipa BRAF un 13% BRAF statuss nebija zināms. Attiecībā uz audzēja PD-L1 ekspresiju, 34% pacientu bija PD-L1 ekspresija ≥ 5% un 62% bija < 5%, kas tika noteikta klīniskā pētījuma testēšanā. Pacientiem ar kvantitatīvi nosakāmu audzēja PD-L1 ekspresiju pacientu sadalījums starp ārstēšanas grupām bija līdzsvarots. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Veicot primāru iepriekš noteiktu starpposma analīzi (minimālais novērošanas laiks 18 mēneši), tika pierādīta statistiski nozīmīga RFS uzlabošanās ar nivolumabu, salīdzinot ar ipilimumabu, ar RA 0,65 (97,56% TI: 0,51, 0,83; stratificētā *log-rank* p < 0,0001). Veicot atjauninātu aprakstošu RFS analīzi ar minimālo novērošanas laiku 24 mēneši, RFS uzlabojums tika apstiprināts ar RA 0,66 (95% TI: 0,54, 0,81; p < 0,0001), un dati par OS vēl nebija pilnīgi. Efektivitātes rezultāti ar minimālo novērošanas laiku 36 mēneši (RFS iepriekš noteikta galīgā analīze) un 48 mēneši (OS iepriekš noteikta galīgā analīze) ir parādīti 23. tabulā un 2. un 3. attēlā (visa randomizētā populācija).

23. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209238)

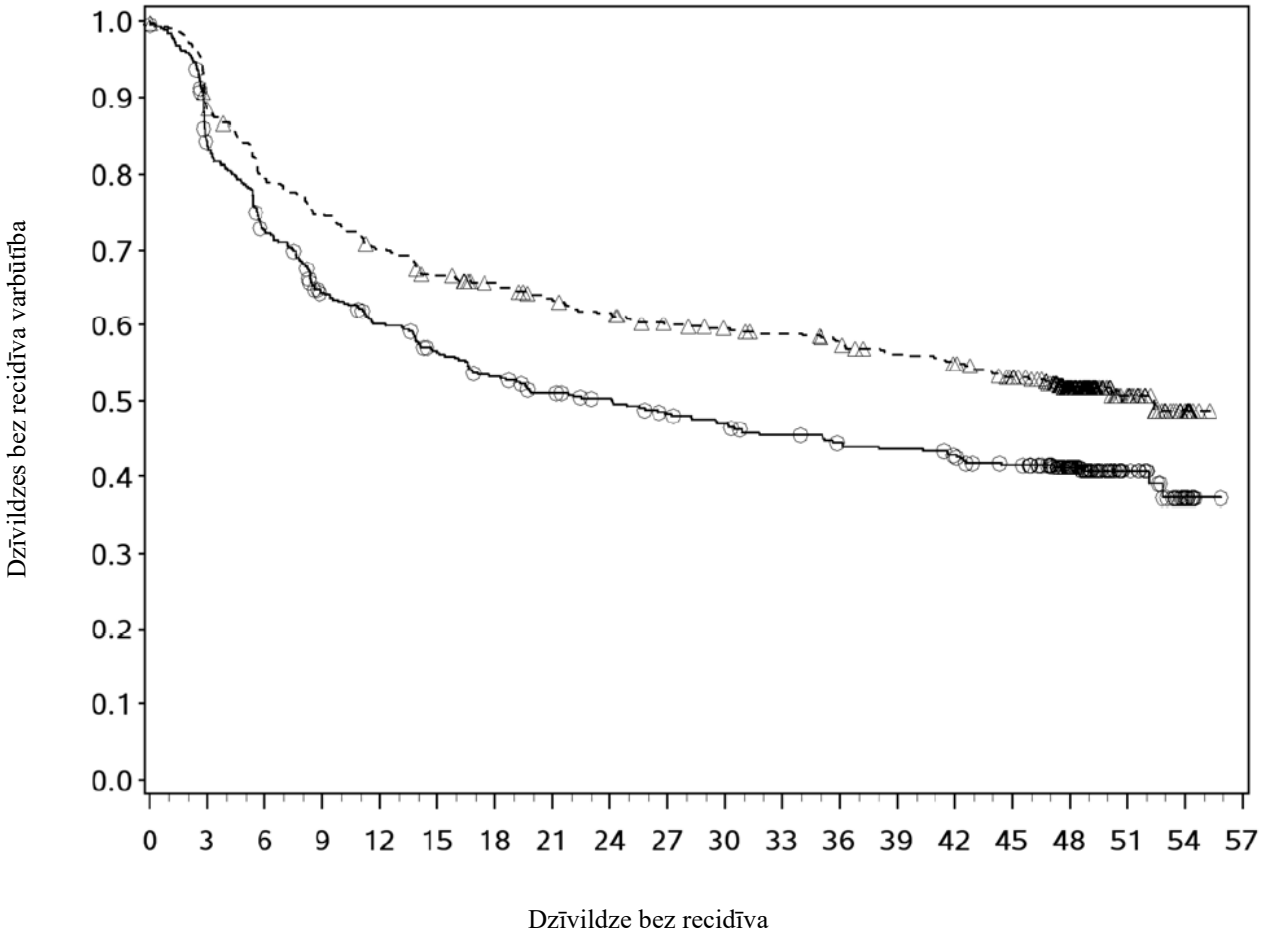
	nivolumabs (n = 453)		**ipilimumabs 10 mg/kg (n = 453)**
Galīgā iepriekš noteiktā analīze Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 36 mēneši			
Gadījumi	188 (41,5%)		239 (52,8%)
Riska attiecība[a]		0,68	
95% TI		(0,56, 0,82)	
p vērtība		p < 0,0001	
Mediāna (95% TI) mēneši	NS (38,67; NS)		24,87 (16.62; 35.12)
Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 48 mēneši			
Gadījumi	212 (46,8%)		253 (55,8%)
Riska attiecība[a]		0,71	
95% TI		(0,60, 0,86)	
Mediāna (95% TI) mēneši	52,37 (42,51; NS)		24,08 (16,56, 35,09)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos	70,4 (65,9, 74,4)		60,0 (55,2, 64,5)
Sastopamība (95% TI) 18 mēnešos	65,8 (61,2, 70,0)		53,0 (48,1, 57,6)
Sastopamība (95% TI) 24 mēnešos	62,6 (57,9, 67,0)		50,2 (45,3, 54,8)
Sastopamība (95% TI) 36 mēnešos	57,6 (52,8, 62,1)		44,4 (39,6, 49,1)
Sastopamība (95% TI) 48 mēnešos	51,7 (46,8, 56,3)		41,2 (36,4, 45,9)

	nivolumabs (n = 453)	ipilimumabs 10 mg/kg (n = 453)
Galīgā iepriekš noteiktā analīze Kopējā dzīvildze ar minimālo novērošanas laiku 48 mēneši		
Gadījumi	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Riska attiecība[a]	0,87	
95,03% TI	(0,66, 1,14)	
p vērtība	0,3148	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	Nav sasniegts	Nav sasniegts
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Sastopamība (95% TI) 18 mēnešos	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Sastopamība (95% TI) 24 mēnešos	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Sastopamība (95% TI) 36 mēnešos	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Sastopamība (95% TI) 48 mēnešos	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

[a] Atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa.

Pētījums ar 36 mēnešu minimālo novērošanas laiku parādīja statistiski nozīmīgu RFS uzlabošanos pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba grupā, salīdzinot ar 10 mg/kg ipilimumaba grupu. RFS ieguvums tika konsekventi demonstrēts visās apakšgrupās, tai skaitā pēc audzēja PD-L1 ekspresijas, BRAF statusa un slimības stadijas. Ar minimālo 48 mēnešu novērošanas laiku, kā parādīts 2. attēlā, pētījumā joprojām tika pierādīta RFS uzlabošanās nivolumaba grupā, salīdzinot ar ipilimumaba grupu. RFS ieguvums saglabājās visās apakšgrupās.

2. attēls. Dzīvildze bez recidīva (CA209238)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs

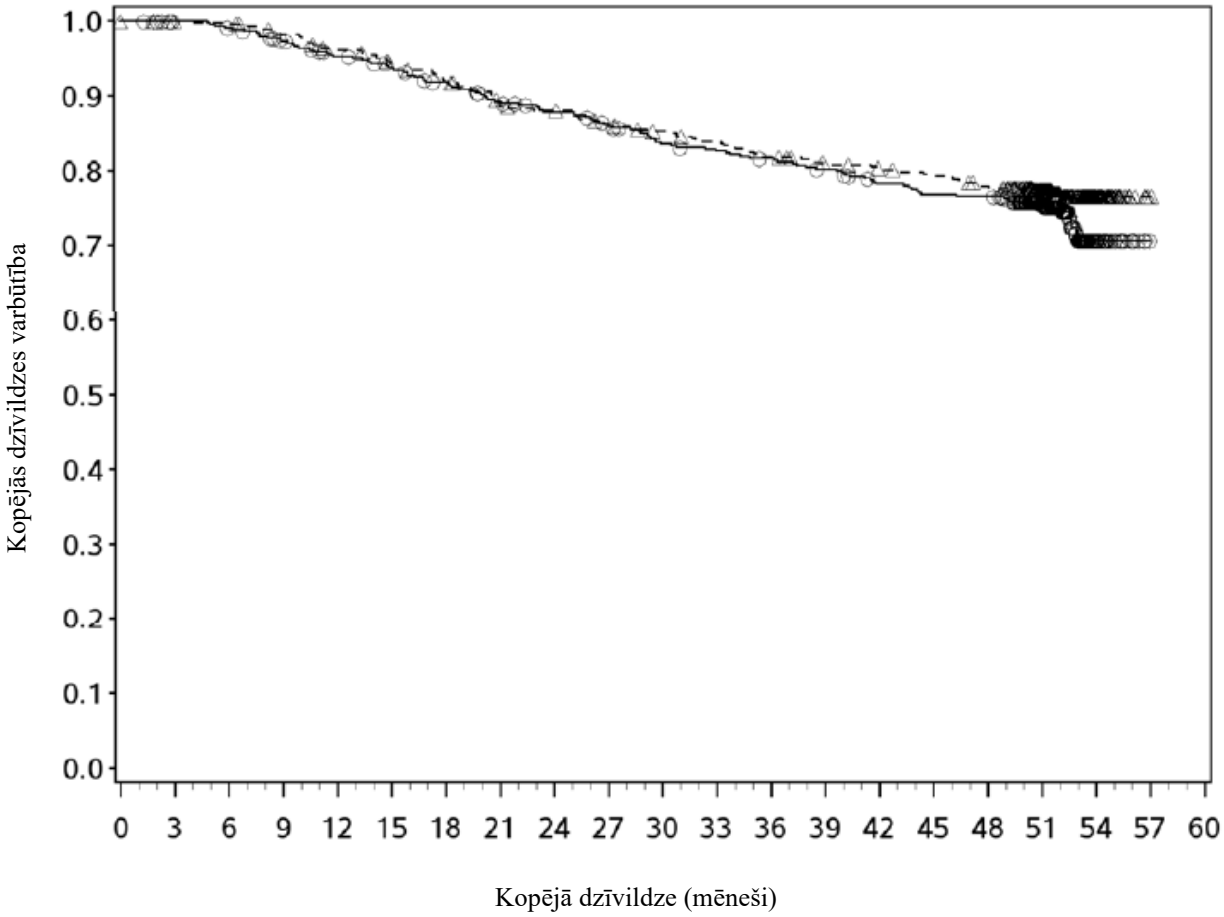
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumabs

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

- - -△- - - Nivolumabs —○—— Ipilimumabs

3. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209238)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -△- - - Nivolumabs —○—— Ipilimumabs

Ar minimālo 48 mēnešu novērošanu, kā parādīts 3. attēlā, OS mediāna netika sasniegta nevienā grupā (RA = 0,87, 95,03% TI: 0,66, 1,14; p vērtība: 0,3148). Attiecībā uz datiem par kopējo dzīvildzi jaucējfaktors ir efektīvu turpmāko pretvēža terapiju ietekme. Turpmāku sistēmisko terapiju saņēma attiecīgi 33% un 42% pacientu nivolumaba un ipilimumaba grupās. Turpmāku imūnterapiju (ieskaitot anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antivielu vai citu imūnterapiju) saņēma attiecīgi 23% un 34% pacientu nivolumaba un ipilimumaba grupās.

Dzīves kvalitāte (QoL), lietojot nivolumabu, saglabājās stabila un tuvu sākotnējām vērtībām, vērtējot ar tādām validētām un ticamām skalām kā Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (EORTC) QLQ-C30 un EQ-5D lietderības indekss un vizuālo analogu skala (VAS).

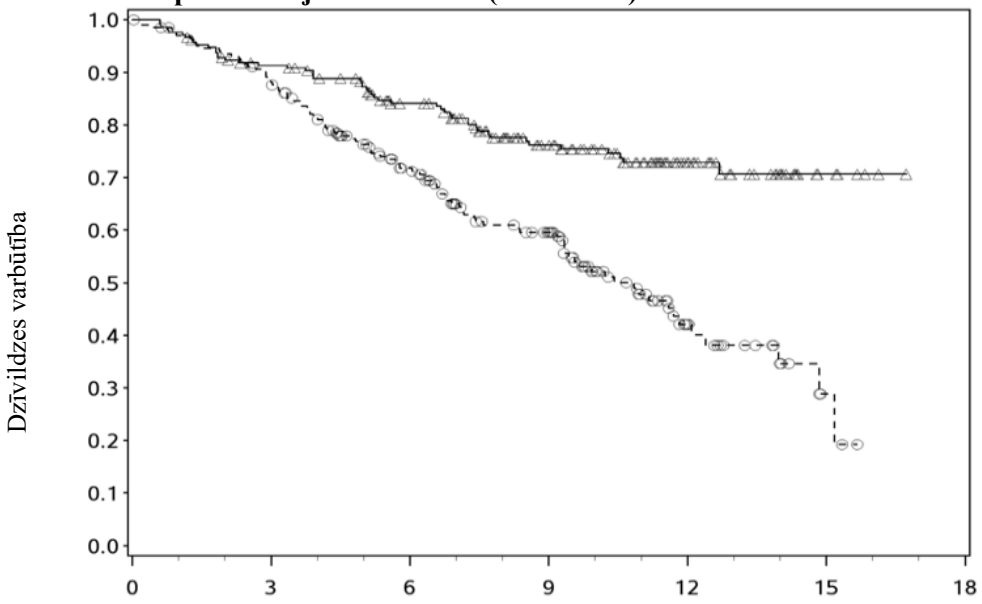
Progresējošas melanomas ārstēšana

Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar dakarbazīnu (CA209066)
Nivolumaba 3 mg/kg lietošanas drošumu un efektivitāti progresējošas (nerezecējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanā vērtēja 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209066). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti (18 g.v. un vecāki) ar apstiprinātu, iepriekš neārstētu, 3. vai 4. pakāpes BRAF savvaļas tipa melanomu un funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem 0 vai 1. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu melanomu vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm tika izslēgti no šī pētījuma.

Pavisam 418 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu (n = 210) intravenozi 60 minūtēs 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, vai dakarbazīnu (n = 208) 1000 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 statusa un M stadijas (M0/M1a/M1b, salīdzinot ar M1c). Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr novēroja klīnisku ieguvumu vai kamēr terapija vairs nebija panesama. Ārstēšanu pēc slimības progresēšanas atļāva pacientiem, kuriem bija klīnisks ieguvums un kuriem nebija nozīmīgu pētāmo zāļu izraisītu blakusparādību atbilstoši pētnieka vērtējumam. Audzēju novērtēja atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1. versijai) 9 nedēļas pēc randomizācijas un pirmo gadu turpināja reizi 6 nedēļās, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka vērtētā PFS un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR).
Sākotnējie raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 18-87), 59% bija vīrieši un 99,5% bija baltās rases pārstāvji. Vairumam pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 (64%) vai 1 (34%). Sešdesmit vienam procentam pacientu pētījuma sākumā bija M1c stadijas slimība. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu bija ādas melanoma un 11% bija gļotādas melanoma; 35% pacientu bija PD-L1 pozitīva melanoma (≥5% audzēja šūnu membrānas ekspresija). Sešpadsmit procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši adjuvantu terapiju; biežāk lietotā adjuvantā terapija bija interferons (9%). Četriem procentiem pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs un 37% pacientu sākotnējais LDH līmenis, iestājoties pētījumā, pārsniedza NAR.

Kaplana-Meijera OS līknes parādītas 4. attēlā.

4. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209066)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazīns						
208	177	123	82	22	3	0

—△—— Nivolumabs (gadījumi: 50/210), mediāna un 95% TI: NA
- - -○- - - Dakarbazīns (gadījumi: 96/208), mediāna un 95% TI: 10,84 (9,33, 12,09)

Novērotais ar OS saistītais ieguvums pastāvīgi tika novērots visās pacientu apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas, M stadijas, smadzeņu metastāzēm anamnēzē un LDH sākotnējā līmeņa. Ar dzīvildzi saistīts ieguvums tika

novērots neatkarīgi no tā, vai pacientiem bija PD-L1 pozitīvs vai PD-L1 negatīvs audzējs (audzēju membrānu ekspresija pārsniedza vai nepārsniedza 5 vai 10% robežvērtību).

Pieejamie dati liecina, ka nivolumaba iedarbība ir tik ļoti aizkavēta, ka tam, lai kļūtu redzams nivolumaba pārākums salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, var būt vajadzīgi 2–3 mēneši.

Efektivitātes rezultāti parādīti 24. tabulā.

24. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209066)

	nivolumabs (n = 210)		**dakarbazīns (n = 208)**
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Riska attiecība		0,42	
99,79% TI		(0,25; 0,73)	
95% TI		(0,30; 0,60)	
p vērtība		< 0,0001	
Mediāna (95 % TI)	Nav sasniegts		10,8 (9,33; 12,09)
Rādītājs (95 % TI)			
Pēc 6 mēnešiem	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
Pēc 12 mēnešiem	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Riska attiecība		0,43	
95% TI		(0,34, 0,56)	
p vērtība		< 0,0001	
Mediāna (95 % TI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Rādītājs (95 % TI)			
Pēc 6 mēnešiem	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
Pēc 12 mēnešiem	41,8 (34,0; 49,3)		NP
Objektīva atbildes reakcija	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% TI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Izredžu attiecība (95% TI)		4,06 (2,52; 6,54)	
p vērtība		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabila slimība (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediānas			
Mēneši (diapazons)	Nav sasniegts	(0^+ - $12,5^+$)	6,0 (1,1 - $10,0^+$)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,1 (1,2 - 7,6)		2,1 (1,8 - 3,6)

"+" apzīmē cenzētu novērojumu.

Randomizēts 3. fāzes pētījums – salīdzinājums ar ķīmijterapiju (CA209037)
Nivolumaba 3 mg/kg drošums un efektivitāte, lietojot to progresējošas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas terapijā, tika vērtēta randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA209037). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti, kuriem slimība bija progresējusi ipilimumaba terapijas laikā vai pēc tās un tad, ja pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju slimība bija progresējusi arī BRAF kināzes inhibitoru terapijas laikā vai pēc tās. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu melanomu, aktīvām smadzeņu vai leptomeningeālām metastāzēm vai zināmu iepriekšēju, ar ipilimumaba lietošanu saistītu, augstas pakāpes (4. pakāpes atbilstoši CTCAE v4.0) blakusparādību anamnēzē, izņemot pārgājušu sliktu dūšu, nespēku, ar infūziju saistītu reakciju vai endokrinopātijām, tika izslēgti no pētījuma.

Pavisam 405 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumaba terapiju (n = 272), ko ievadīja intravenozi 60 minūtēs 3 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, vai ķīmijterapiju (n = 133), kas pēc pētnieka ieskatiem tika veikta vai nu ar dakarbazīnu (1000 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām), vai ar karboplatīnu (AUC 6 ik pēc 3 nedēļām) un paklitakselu (175 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām). Randomizācija bija stratificēta pēc BRAF un audzēja PD-L1 statusa un labākās atbildes reakcijas uz iepriekš lietotu ipilimumabu.

Divi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pirmajiem 120 ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem apstiprinātais ORR, ko noteica neatkarīga radioloģijas pārbaudes komisija (*independent radiology review committee*, IRRC) atbilstoši RECIST 1.1 versijai, un OS salīdzinājums nivolumaba un ķīmijterapijas grupās. Papildu kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums un rašanās ātrums.

Vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons: 23–88). Sešdesmit četri procenti pacientu bija vīrieši, un 98% bija baltās rases pārstāvji. ECOG novērtējuma punktu skaits 61% pacientu bija 0 un 39% pacientu bija 1. Lielākajai daļai pacientu (75%), iestājoties pētījumā, slimība bija M1c stadijā. Septiņdesmit trīs procentiem pacientu bija ādas melanoma, bet 10% pacientu bija gļotādas melanoma. Iepriekš saņemto sistēmiskās terapijas shēmu skaits 27% pacientu bija 1, 51% — 2, bet 21% pacientu — vairāk par 2. Divdesmit diviem procentiem pacientu bija audzēji ar BRAF pozitīvu mutāciju, un 50% pacientu bija audzēji ar pozitīvu PD-L1 statusu. Sešdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš nebija klīniska ieguvuma (CR/PR vai SD), lietojot ipilimumabu. Sākotnējie raksturlielumi grupās bija līdzsvaroti, izņemot to pacientu īpatsvaru, kuriem anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs (19% un 13% attiecīgi nivolumaba un ķīmijterapijas grupā), un to pacientu īpatsvaru, kuriem sākotnējā LDH vērtība pārsniedza normas augšējo robežu (attiecīgi 51% un 35%).

Šīs galīgās ORR analīzes laikā tika analizēti dati par 120 ar nivolumabu ārstētiem pacientiem un 47 ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem, kuri bija novēroti vismaz 6 mēnešus. Efektivitātes rezultāti parādīti 25. tabulā.

25. tabula. Labākā vispārējā atbildes reakcija, laiks un atbildes reakcijas ilgums (CA209037)

	nivolumabs (n = 120)	**ķīmijterapija (n = 47)**
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% TI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (3,3%)	0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabila slimība (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)

	nivolumabs (n = 120)	ķīmijterapija (n = 47)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (robežas)	Nav sasniegts	3,6 (Nav pieejams)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (robežas)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Pieejamie dati norāda, ka nivolumaba iedarbības sākums aizkavējas, tādēļ, lai novērotu nivolumaba priekšrocības pār ķīmijterapiju, var būt nepieciešami 2-3 mēneši.

Aktualizētie analīzes rezultāti (24 mēnešu novērošana)
Visu randomizēto pacientu ORR bija attiecīgi 27,2% (95% TI: 22,0; 32,9) nivolumaba grupā un 9,8% (95% TI: 5,3, 16.1) – ķīmijterapijas grupā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija attiecīgi 31,9 mēneši (diapazons: $1,4^{+}$-31,9) un 12,8 mēneši (diapazons: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$). Nivolumaba PFS RA, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,03 (95% TI: 0,78; 1,36). ORR un PFS noteica neatkarīga radioloģijas pārbaudes komisija (*Independent radiology review committee*, IRRC) atbilstoši RECIST 1.1 versijai.

Galīgajā OS analīzē statistiski nozīmīga atšķirība starp nivolumabu un ķīmijterapiju netika konstatēta. Primārā OS analīze nebija koriģēta, lai ņemtu vērā turpmākās terapijas, taču 54 (40,6%) pacienti ķīmijterapijas grupā pēc tam saņēma anti-PD1 terapiju. OS var ietekmēt priekšlaicīga izstāšanās, turpmāko terapiju nelīdzsvarotība un sākotnējā stāvokļa faktoru atšķirība. Salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, nivolumaba grupā bija vairāk pacientu ar faktoriem, kas prognozi ietekmē negatīvi (paaugstināts LDH līmenis un metastāzes galvas smadzenēs).

Efektivitāte atbilstoši BRAF statusam: objektīvu atbildes reakciju uz nivolumabu (saskaņā ar līdzvērtīgā primārā mērķa kritērija definīciju) novēroja gan pacientiem ar BRAF mutāciju pozitīvu, gan ar BRAF mutāciju negatīvu melanomu. ORR BRAF mutāciju pozitīvajā apakšgrupā bija 17% (95% TI: 8,4; 29,0) nivolumabam un 11% (95% TI: 2,4; 29,2) ķīmijterapijai, bet savvaļas tipa BRAF apakšgrupā – attiecīgi 30% (95% TI: 24,0; 36,7) un 9% (95% TI: 4,6; 16,7).

PFS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,58 (95% TI: 0,87; 2,87) BRAF mutāciju pozitīviem pacientiem un 0,82 (95% TI: 0,60; 1,12) – pacientiem ar savvaļas tipa BRAF. OS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,32 (95% TI: 0,75; 2,32) BRAF mutāciju pozitīviem pacientiem un 0,83 (95% TI: 0,62; 1,11) – pacientiem ar savvaļas tipa BRAF.

Efektivitāte atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai: objektīva atbildes reakcija uz nivolumabu tika novērota neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. Tomēr šī biomarķiera (audzēja PD-L1 ekspresija) loma nav pilnībā noskaidrota.

Pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% ORR bija 33,5% nivolumabam (n=179; 95% TI: 26,7; 40,9) un 13,5% – ķīmijterapijai (n=74; 95% TI: 6,7; 23,5). Pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju < 1%, ORR, saskaņā ar IRRC, bija attiecīgi 13,0% (n = 69; 95% TI: 6,1; 23,3) un 12,0% (n = 25; 95% TI: 2,5; 31,2).

PFS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 0,76 (95% TI: 0,54; 1,07) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% un 1,92 (95% TI: 1,05; 3,5) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju <1%.

OS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 0,69 (95% TI: 0,49; 0,96) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% un 1,52 (95% TI: 0,89; 2,57) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju <1%.

Šīs apakšgrupu analīzes ir jāinterpretē piesardzīgi, jo apakšgrupas bija nelielas un netika konstatēta statistiski nozīmīga OS atšķirība visā randomizētajā populācijā.

Atklāts 1. fāzes devas kāpināšanas pētījums (MDX1106-03)
Nivolumaba drošums un panesamība tika pētīti atklātā 1. fāzes devas kāpināšanas pētījumā dažāda veida audzējiem, tai skaitā ļaundabīgai melanomai. No 306 pētījumā iesaistītajiem iepriekš ārstētajiem pacientiem 107 bija melanoma, un viņiem maksimāli 2 gadus tika lietots nivolumabs 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg vai 10 mg/kg devā. Šajā pacientu populācijā par objektīvu atbildes reakciju ziņoja 33 pacientiem (31%), un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 22,9 mēneši (95% TI: 17,0; NN). PFS mediāna bija 3,7 mēneši (95% TI: 1,9; 9,3). OS mediāna bija 17,3 mēneši (95% TI: 12,5; 37,8), un aprēķinātais OS rādītājs bija 42% (95% TI: 32; 51) pēc 3 gadiem, 35% (95% TI: 26; 44) pēc 4 gadiem un 34% (95% TI: 25; 43) pēc 5 gadiem (minimālais novērošanas laiks – 45 mēneši).

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209172)
Pētījums CA209172 bija vienas grupas, atklāts nivolumaba monoterapijas pētījums pacientiem ar III stadijas (nerezecējamu) vai IV stadijas metastātisku melanomu pēc iepriekš saņemtas ārstēšanas, tai skaitā ar anti -CTLA-4 monoklonālo antivielu. Primārais mērķa kritērijs bija drošums, un sekundārais mērķa kritērijs bija efektivitāte. No 1 008 ārstētajiem pacientiem 103 (10%) bija acu/acu asinsvadu apvalka melanoma, 66 (7%) ECOG rādītāji bija 2, 165 (16%) bija asimptomātiski ārstētas un neārstētas CNS metastāzes, 13 (1,3%) bija ārstētas leptomeningeālas metastāzes, 25 (2%) bija autoimūna slimība, un 84 (8%) bija 3. – 4. pakāpes ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības ar iepriekšēju anti-CTLA-4 terapiju. Nevienam no ārstētajiem pacientiem nekonstatēja nekādus jaunus drošuma signālus, un nivolumaba vispārējais drošuma profils apakšgrupās bija līdzīgs. Efektivitātes rezultāti, kas pamatojas uz pētnieku novērtētajiem atbildes reakcijas rādītājiem 12. nedēļā, parādīti 26. tabulā.

26. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs 12. nedēļā – visi atbildes reakcijas novērtējamie pacienti un pa apakšgrupām (CA209172)

	Kopā	**Acu/ acu asinsvadu apvalka melanoma**	**ECOG PS 2**	**CNS metastāzes**	**Autoimūna slimība**	**3.-4. pakāpes blakuspa-rādības ar anti-CTLA-4**
N (%)[a]	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

[a] Atbildes reakcijas tika novērtētas atbilstoši RECIST 1.1 versijai 588/1008 (58,3%) pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu līdz 12. nedēļai, un 12. nedēļā bija veikta novērošanas skenēšana.

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas vai nivolumaba monoterapijas salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapiju pētījums (CA209067)
Nivolumaba 1 mg/kg kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumaba vai 3 mg/kg nivolumaba salīdzinājumā ar 3 mg/kg ipilimumabu monoterapijā drošums un efektivitāte, ārstējot progresējušu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu tika vērtēti randomizētā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā (CA209067). Divu nivolumaba lietotāju grupu atšķirības tika vērtētas aprakstoši. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti ar apstiprinātu nerezecējamu melanomu 3. vai 4. stadijā. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas bija jābūt "0" vai "1". Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri nerezecējamas vai metastātiskas melanomas ārstēšanā iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju. Adjuvanta vai neoadjuvanta terapija bija atļauta, ja tā bija pabeigta vismaz sešus mēnešus pirms randomizācijas. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīva autoimūna slimība, acu vai to asinsvadu apvalka melanoma vai aktīvas metastāzes smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes.

Kopā 945 pacienti tika randomizēti nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas (n = 314), nivolumaba monoterapijas (n = 316) vai ipilimumaba monoterapijas saņemšanai (n = 315). Kombinācijas grupas pacienti pirmās četras devas ik pēc trijām nedēļām saņēma 1 mg/kg nivolumaba 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā un 3 mg/kg ipilimumaba 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Vēlāk pacienti ik pēc divām nedēļām monoterapijā saņēma 3 mg/kg nivolumaba. Nivolumaba monoterapijas grupas pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma 3 mg/kg nivolumaba. Salīdzināmo zāļu grupas pacienti kā pirmās četras devas ik pēc trim nedēļām intravenozi saņēma 3 mg/kg ipilimumaba un nivolumabam atbilstoša placebo. Vēlāk pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma placebo. Randomizācija bija stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas (≥ 5%, salīdzinot ar < 5% audzēja šūnu

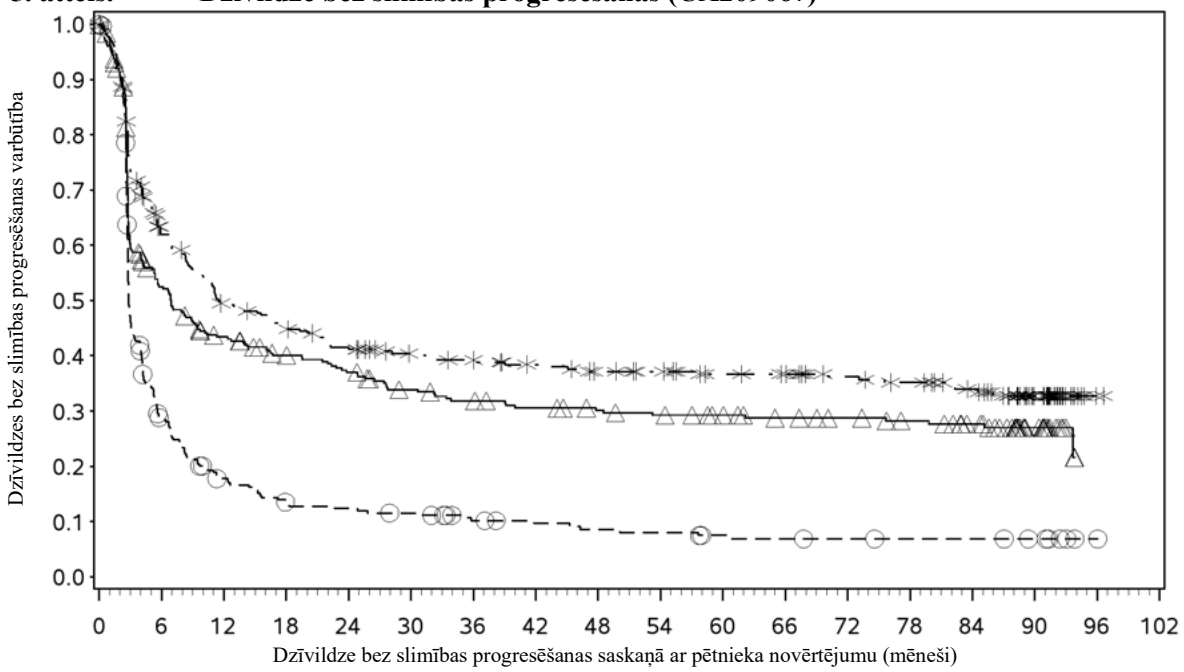
membrānu ekspresijas), BRAF statusa un M stadijas saskaņā ar Amerikas apvienotās Vēža komitejas jeb AJCC stadiju sistēmu. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Pirmajā gadā audzēji tika vērtēti 12 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām. Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS. Tika vērtēta arī ORR un atbildes reakcijas ilgums.

Sākotnējie raksturojošie rādītāji visās trijās terapijas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 61 gads (18–90 gadu), 65% pacientu bija vīrieši, un 97% pacientu bija baltā rases pārstāvji. Funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija “0” (73% pacientu) vai “1” (27% pacientu). Lielākajai daļai pacientu (93%) slimība pēc AJCC sistēmas bija 4. stadijā, un 58% laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, slimības novērtējums bija M1c. 22% pacientu jau bija saņēmuši adjuvantu terapiju. 32% pacientu bija BRAF mutācijas pozitīva melanoma, un 26,5% pacientu audzēja šūnu membrānu PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%. 4% pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs, un 36% pacientu sākotnējais LDH līmenis laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, bija augstāks par NAR. Starp pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu audzēja PD-L1 ekspresiju pacientu sadalījums tika līdzsvarots trīs ārstēšanas grupās. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi.

Primārajā analīzē (minimālais novērošanas periods 9 mēneši) PFS mediāna nivolumaba grupā bija 6,9 mēneši, salīdzinot ar 2,9 mēnešiem ipilimumaba grupā (RA= 0,57, 99,5% TI: 0,43, 0,76; p < 0,0001). Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā PFS mediāna bija 11,5 mēneši, bet ipilimumaba grupā 2,9 mēneši (RA = 0,42, 99,5% TI: 0,31, 0,57; p < 0,0001).

PFS rezultāti no aprakstošās analīzes (ar minimālo novērošanas ilgumu 90 mēneši) ir parādīti 5. attēlā (visa randomizētā populācija), 6. attēlā (ar audzēja PD-L1 5% robežvērtību) un 7. attēlā (ar audzēja PD-L1 1% robežvērtību).

5. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas (CA209067)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

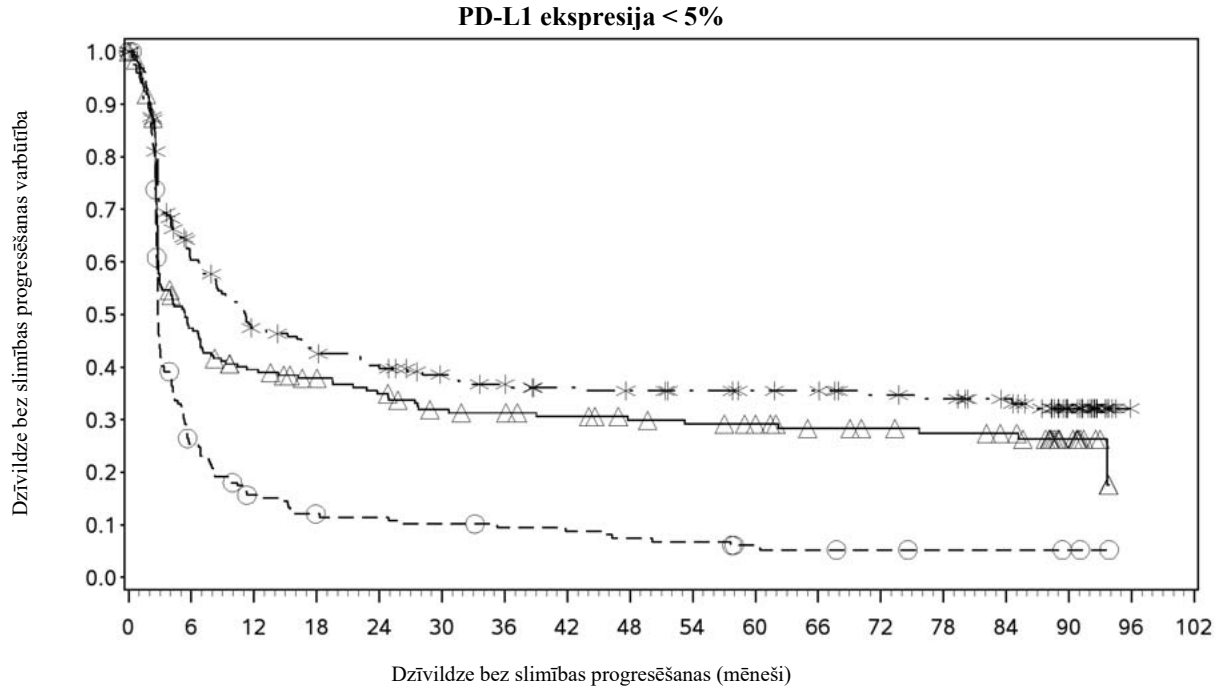
- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 189/314), mediāna un 95% TI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 49% (44, 55), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 36% (32, 42), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 33% (27, 39)

——△——— Nivolumabs (gadījumi: 208/316), mediāna un 95% TI: 6,93 (5,13; 10,18).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 42% (36, 47), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 29% (24, 35), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 27% (22, 33)

- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 261/315), mediāna un 95% TI: 2,86 (2,79; 3,09).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 18% (14, 23), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 8% (5, 12), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 7% (4, 11)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, - riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,35; 0,51)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība 95% TI: 0,53 (0,44; 0,64)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, riska attiecība un 95% TI: 0,79 (0,65; 0,97)

6. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc PD-L1 ekspresijas: 5% robežvērtības (CA209067)



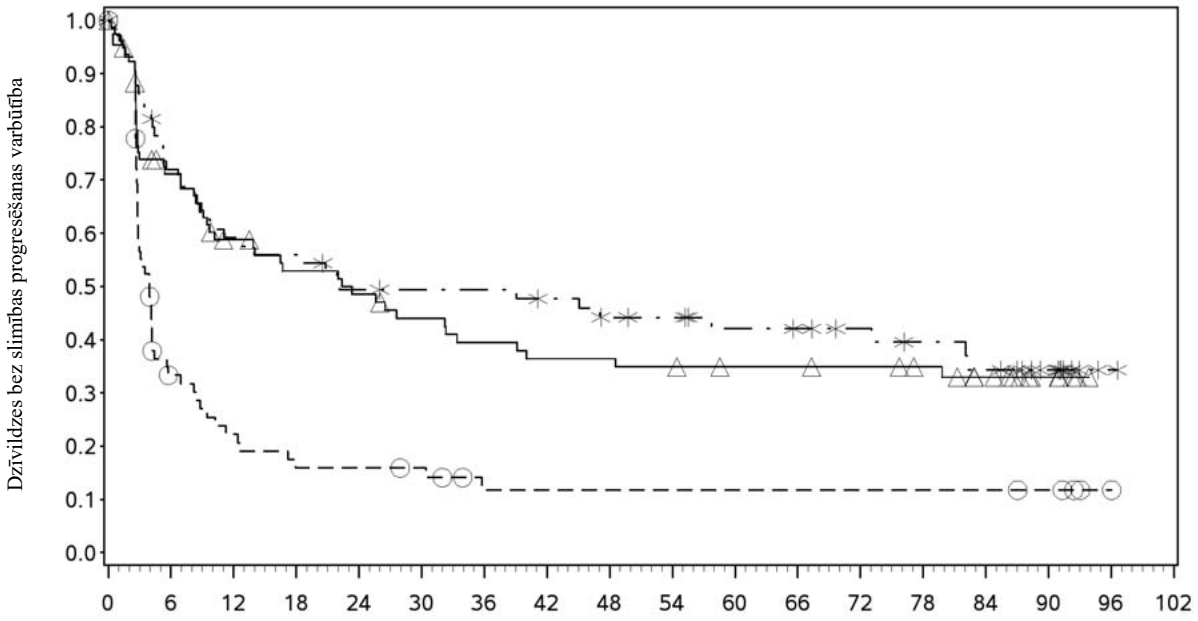
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 127/210), mediāna un 95% TI: 11,17 (7,98; 17,51)
—△—— Nivolumabs (gadījumi: 139/208), mediāna un 95% TI: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -○- - - Ipilimumabs (gadījumi: 171/202), mediāna un 95% TI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,33; 0,53)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, - riska attiecība un 95% TI: 0,54 (0,43; 0,68)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1 ekspresija ≥ 5%



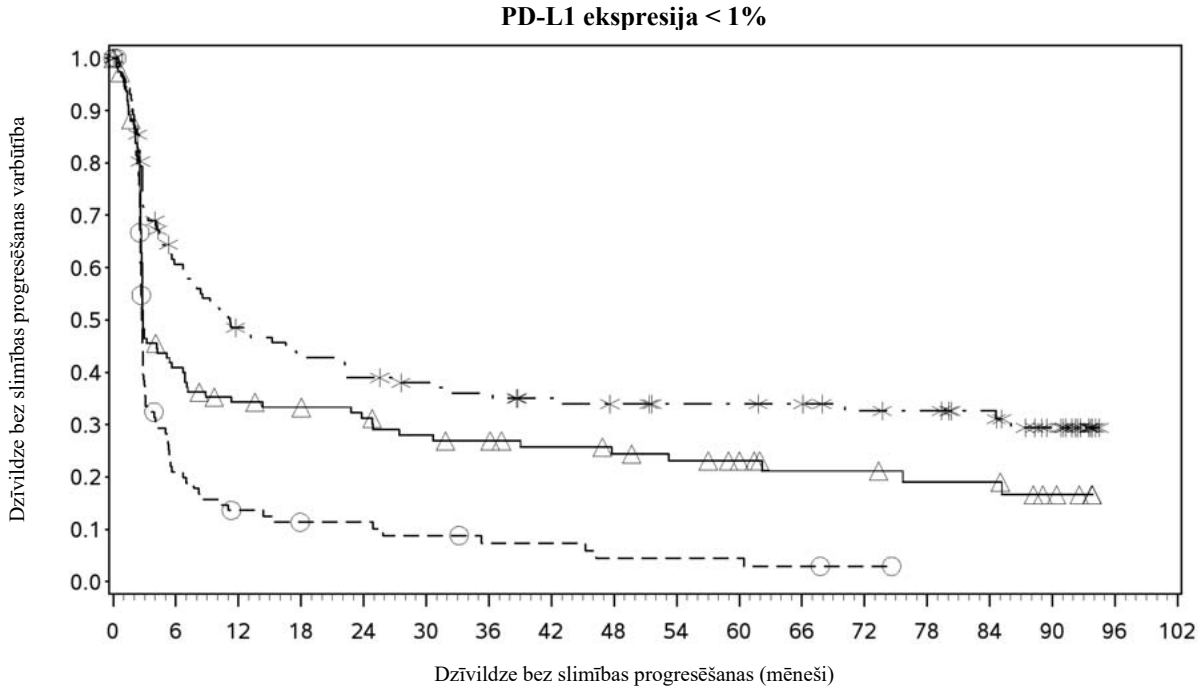
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumabs																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumabs																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 36/68), mediāna un 95% TI: 22,11 (9,72, 82,07)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 48/80), mediāna un 95% TI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 60/75), mediāna un 95% TI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,38 (0,25; 0,58)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,43 (0,29; 0,64)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,89 (0,58; 1,35)

7. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc PD-L1 ekspresijas: 1% robežvērtība (CA209067)



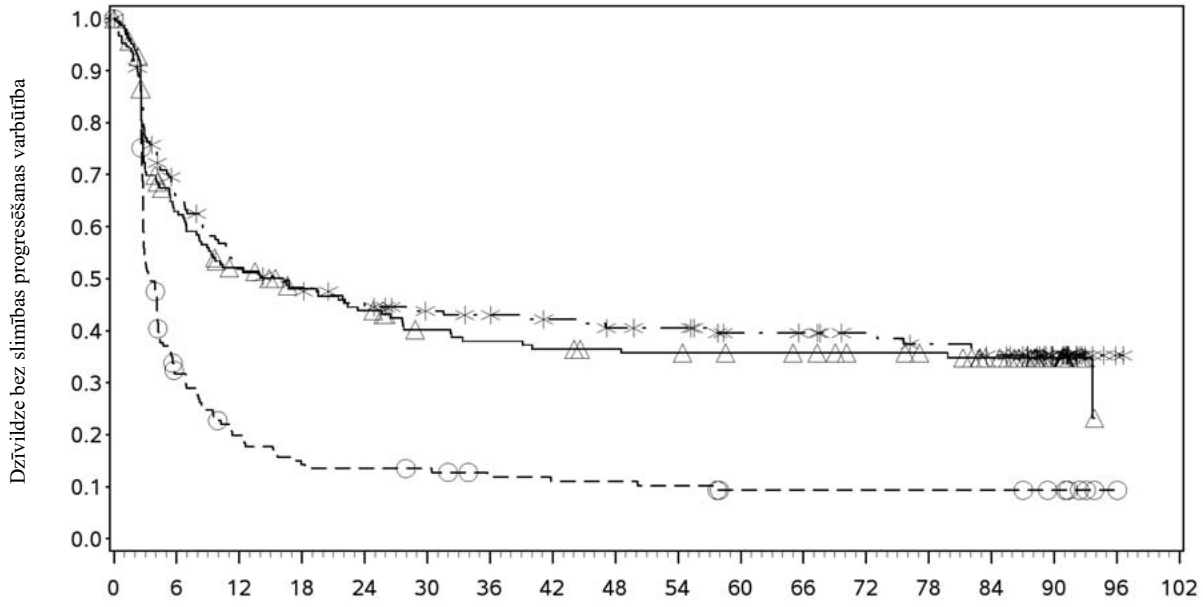
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumabs																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumabs																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/123), mediāna un 95% TI: 11,17 (6,93; 22,18)
—△—— Nivolumabs (gadījumi: 85/117), mediāna un 95% TI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -○- - - Ipilimumabs (gadījumi: 94/113), mediāna un 95% TI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,39 (0,28; 0,53)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, –riska attiecība un 95% TI: 0,59 (0,44; 0,79)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, –riska attiecība un 95% TI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 ekspresija ≥ 1%



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 90/155), mediāna un 95% TI: 16,13 (8,90; 45,08)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 102/171), mediāna un 95% TI: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 137/164), mediāna un 95% TI: 3,48 (2,83; 4,17)

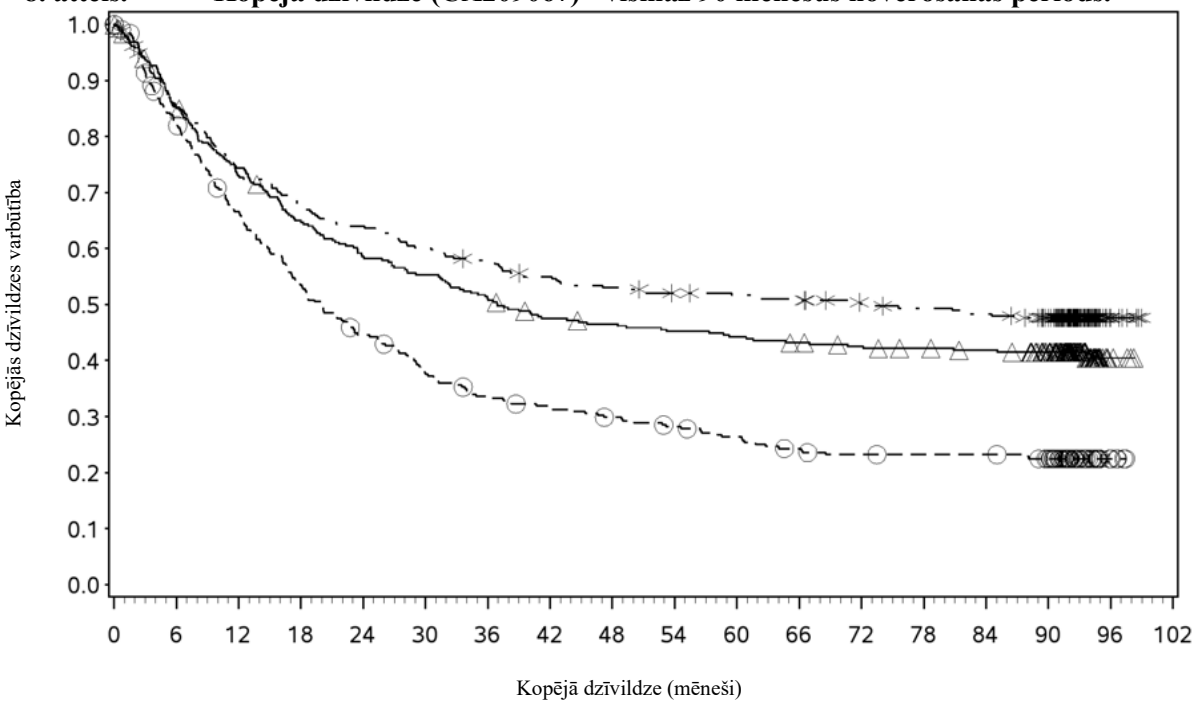
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,32; 0,55)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,45 (0,35; 0,59)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,92 (0,69; 1,22)

Pēdējā (primārā) OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem bija vismaz 28 mēnešus novērošanas periods. Pēc 28 mēnešiem OS mediāna nivolumaba grupā netika sasniegta, savukārt ipilimumaba grupā OS mediāna tika noteikta 19,98 mēneši (RA = 0,63, 98% TI: 0,48; 0,81; p vērtība: < 0,0001). OS mediāna netika sasniegta nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā salīdzinājumā ar ipilimumaba grupu (RA = 0,55, 98% TI: 0,42, 0,72; p vērtība: < 0,0001).

OS rezultāti papildu aprakstošajā analīzē, kas veikta vismaz ar 90 mēnešu novērošanas periodu, parāda rezultātus, kas atbilst sākotnējai primārai analīzei. Šīs novērošanas analīzes OS rezultāti ir parādīti 8. attēlā (visa randomizētā populācija), 9. un 10. attēlā (ar audzēja PD-L1 5% un 1% robežvērtību).

OS analīze netika pielāgota, lai ņemtu vērā turpmākās saņemtās terapijas. Turpmāko sistēmisko terapiju saņēma 36,0%, 49,1% un 66,3% pacientu attiecīgi kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā. Turpmāko imūnterapiju (tai skaitā anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antivielu vai citu imūnterapiju) saņēma attiecīgi 19,1%, 34,2% un 48,3% pacientu kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā.

8. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods.



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -∗- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 162/314), mediāna un 95% TI: 72,08 (38,18; N.A.)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 73% (68, 78), 24 mēnešiem: 64% (59, 69), 36 mēnešiem: 58% (52, 63), 60 mēnešiem: 52% (46, 57) un 90 mēnešiem: 48% (42, 53)

—△——— Nivolumabs (gadījumi: 182/316), mediāna un 95% TI: 36,93 mēnešiem (28,25; 58,71)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 74% (69;79), 24 mēnešiem: 59% (53, 64), 36 mēnešiem: 52% (46; 57), 60 mēnešiem: 44% (39; 50) un 90 mēnešiem: 42% (36, 47)

- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 235/315), mediāna un 95% TI: 19,94 mēnešiem (16,85; 24,61)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 67% (61, 72), 24 mēnešiem: 45% (39, 50), 36 mēnešiem: 34% (29, 39), 60 mēnešiem: 26% (22, 31) un 90 mēnešiem: 22% (18, 27)

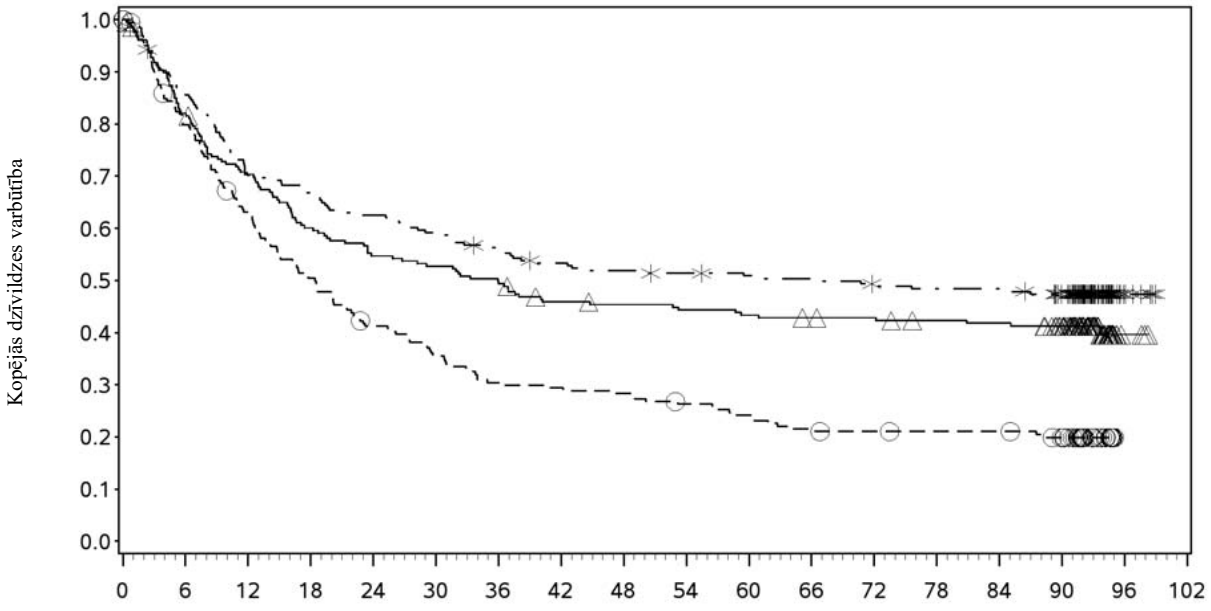
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,84 (0,68; 1,04)

9. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 5% robežvērtība (CA209067) – vismaz 90 mēnešus novērošanas periods

PD-L1 ekspresija < 5%



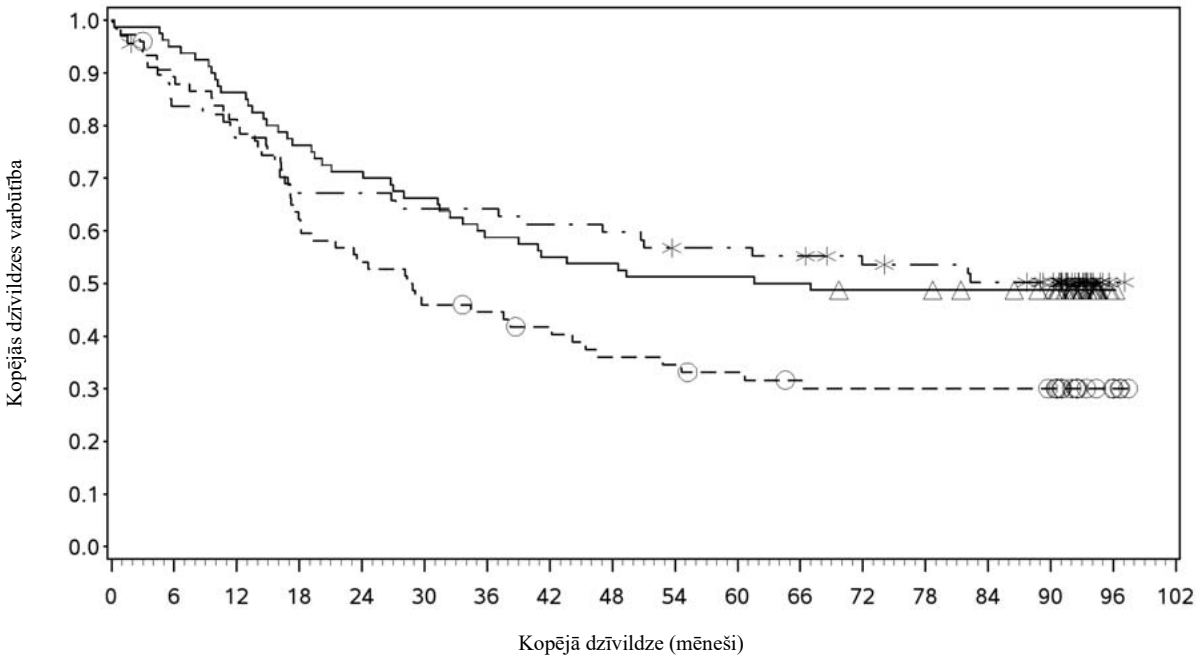
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 109/210), mediāna un 95% TI: 65,94 (32,72; N.A.)
—△—— Nivolumabs (gadījumi: 121/208), mediāna un 95% TI: 35,94 mēnešiem (23,06; 60,91.)
- - -○- - - Ipilimumabs (gadījumi: 157/202), mediāna un 95% TI: 18,40 mēnešiem (13,70; 22,51)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,51 (0,40; 0,66)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu - RA (95% TI): 0,62 (0,49;0,79)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 ekspresija ≥ 5%



Riskam pakļauto pacientu skaits

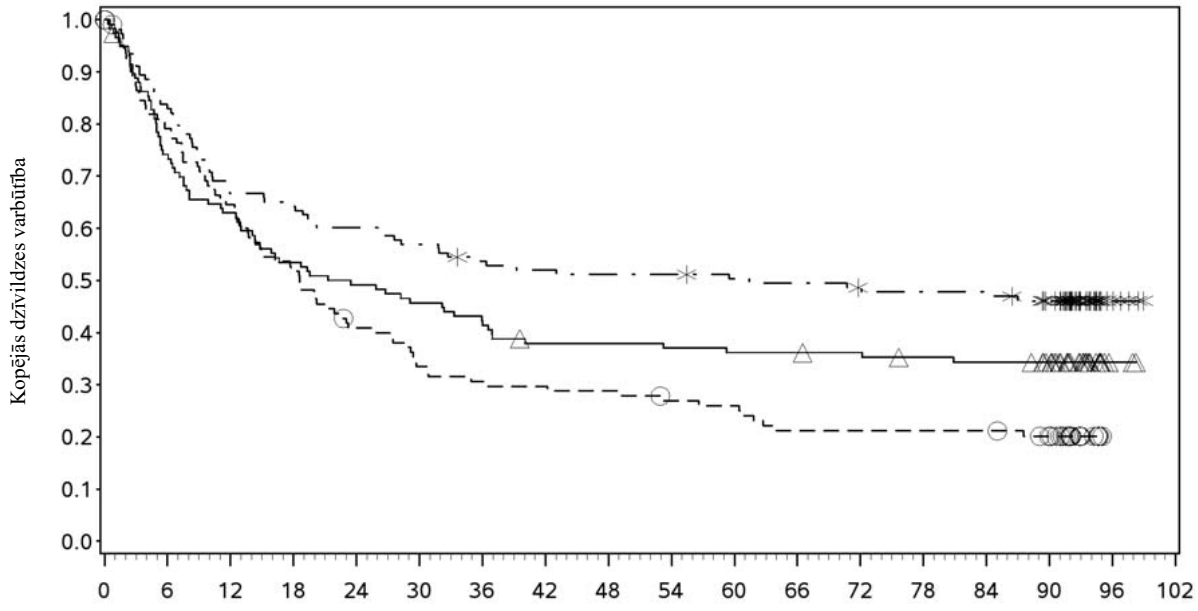
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija																
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumabs																
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumabs																
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 33/68), mediāna un 95% TI: N.A. (39,06, N.A.)
----△---- Nivolumabs (gadījumi:41/80), mediāna un 95% TI 64,28 mēnešiem (33,64; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 51/75), mediāna un 95% TI: 28,88 mēnešiem (18,10; 44,16)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,61 (0,39; 0,94)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,61 (0,41;0,93)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,99 (0,63; 1,57)

10. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 1% robežvērtība (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods

PD-L1 ekspresija < 1%



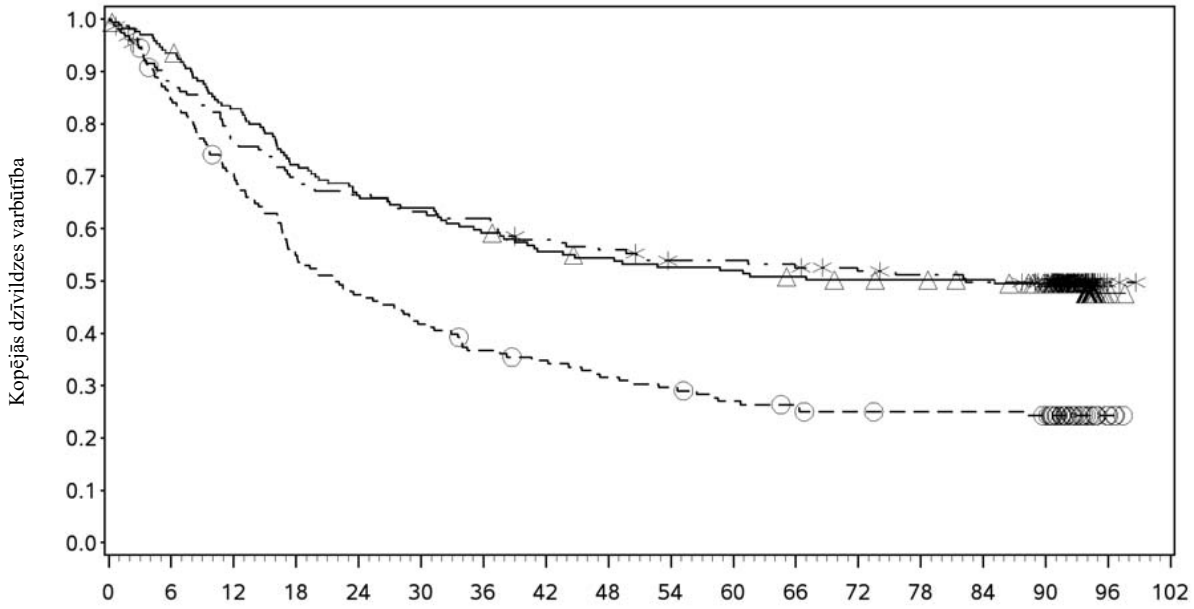
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 66/123), mediāna un 95% TI: 61,44 (26,45, N.A.)
—△—— Nivolumabs (gadījumi:76/117), mediāna un 95% TI: 23,46 mēnešiem (13,01; 36,53)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi:87/113), mediāna un 95% TI: 18,56 mēnešiem (13,67; 23,20)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,55 (0,40; 0,76)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,77 (0,57; 1,05)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,71 (0,51; 0.99)

PD-L1 ekspresija ≥ 1%



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/155), mediāna un 95% TI: 82,30 (39,06; N.A.)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 86/171), mediāna un 95% TI: 85,09 mēnešiem (39,00, N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 121/164), mediāna un 95% TI: 21,49 mēnešiem (16,85; 29,08)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,70)
Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,69)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – ,RA (95% TI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimālais novērošanas laiks ORR analīzei bija 90 mēneši. Atbildes ir apkopotas 27. tabulā.

27. tabula. Objektīvā atbildes reakcija (CA209067)

	nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (n = 314)	**nivolumabs (n = 316)**	**ipilimumabs (n = 315)**
Objektīvā atbildes reakcija	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% TI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Riska attiecība (salīdzinājumā ar ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95% TI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabila slimība (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna (diapazons), mēneši	Nav sasniegts (69,1–NA)	90,8 (45,7–NA)	19,3 (8,8–47,4)
Īpatsvars ≥ 12 mēnešu ilgums	68%	73%	44%
Īpatsvars ≥ 24 mēnešu ilgums	58%	63%	30%
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (95% TI) pēc audzēja PD-L1 ekspresijas			
<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

Abās nivolumaba grupās tika novērots nozīmīgs PFS un OS ieguvums un lielāks ORR, salīdzinot ar ipilimumaba monoterapijas grupu. PFS rezultāti pēc 18 mēnešu novērošanas un ORR un OS rezultāti pēc 29 mēnešu novērošanas bija līdzīgi visās pacientu apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc sākotnējā funkcionālā stāvokļa (saskaņā ar ECOG klasifikāciju), BRAF statusa, M stadijas, vecuma, metastāzēm smadzenēs anamnēzē un LDH sākotnējā līmeņa. Šis novērojums ar OS rezultātiem saglabājās vismaz 90 mēnešu novērošanas laikā.

131 pacientam, kuram nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta pēc 28 mēnešu novērošanas, ORR bija 71% (93/131), turklāt 20% pacientu (26/131) sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, bet OS mediāna netika sasniegta.

Salīdzinājumā ar ipilimumaba grupu abās nivolumaba grupās neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa bija lielāki objektīvas atbildes reakcijas rādītāji. Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar visiem PD-L1 ekspresijas līmeņiem, lietojot nivolumaba un ipilimumaba kombināciju, ORR bija lielāka nekā nivolumaba monoterapijas gadījumā (27. tabula), un pilnīga atbildes reakcija kā vislabākā kopējā atbildes reakcija korelēja ar uzlabotu dzīvildzes rādītāju.

Pēc 90 mēnešu novērošanas atbildes reakcijas ilguma mediāna pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresijas līmeni ≥ 5% bija 78,19 mēneši (diapazons: 18,07–NA) kombinācijas grupā, 77,21 mēnesis (diapazons: 26,25–NA) nivolumaba monoterapijas lietotāju grupā un 31,28 mēneši (diapazons: 6,08–NA) ipilimumaba grupā. Ja audzēja PD-L1 ekspresija bija < 5%, atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (diapazons: 61,93–N.A.) kombinācijas grupā, tā bija 90,84 mēneši (diapazons: 50,43–N.A.) nivolumaba monoterapijas grupā un 19,25 mēneši (diapazons: 5,32–47,44) ipilimumaba monoterapijas grupā.

Apsverot piemērojamos audzēja atbildes reakcijas mērķa kritērijus, PFS un OS, nav iespējams droši noteikt nepārprotamas PD-L1 ekspresijas robežvērtības. Pētnieciskās daudzfaktoru analīzes rezultāti identificēja pacientus un audzēja īpašības (funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas, M stadija, LDH sākotnējais līmenis, BRAF mutācijas statuss, PD-L1 statuss un dzimums), kas var ietekmēt izdzīvošanas iznākumu.

Efektivitāte pēc BRAF statusa
Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai kombinācijā ar ipilimumabu, PFS mediāna attiecīgi bija 16,76 mēneši (95% TI: 8,28; 32,0) un 11,7 mēneši (95% TI: 7,0; 19,32), bet nivolumaba monoterapijas grupā PFS mediāna bija attiecīgi 5,62 mēneši (95% TI: 2,79;9,46) un 8,18 mēneši (95% TI: 5,13; 19,55). Pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti ipilimumaba monoterapijai, PFS mediāna attiecīgi bija 3,09 mēneši (95% TI: 2,79; 5,19) un 2,83 mēneši (95% TI: 2,76; 3,06);

Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai kombinācijā ar ipilimumabu, ORR bija 67,0% (95% TI: 57,0; 75,9; n=103) un 54,0% (95% TI: 47,1; 60,9; n = 211), bet nivolumaba monoterapijas grupā ORR bija attiecīgi 37,87% (95% TI: 28,2; 48,1; n = 98) un 48,2% (95% TI: 41,4; 55,0; n = 218). Pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti ipilimumaba monoterapijai, ORR bija 23,0% (95% TI: 15,2; 32,5; n = 100) un 17,2% (95% TI: 12,4; 22,9; n = 215).

Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju OS mediāna netika sasniegta kombinētajā grupā, bet nivolumaba monoterapijas grupā tā bija 45,5 mēneši. BRAF[V600] mutāciju pozitīvu pacientu OS mediāna ipilimumaba monoterapijas grupā bija 24,6 mēneši. Pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju OS mediāna bija 39,06 mēneši kombinētajā grupā, 34,37 mēneši nivolumaba monoterapijas grupā un 18,5 mēneši ipilimumaba monoterapijas grupā. Nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu OS RA, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, bija 0,66 (95% TI: 0,44, 0,98) BRAF V600 pozitīvas mutācijas pacientiem un 0,95 (95% TI: 0,74, 1,22) savvaļas tipa BRAF pacientiem.

Randomizēts 2. fāzes nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas salīdzinājumā ar ipilimumabu pētījums (CA209069)
Pētījums CA209069 bija randomizēts, 2. fāzes dubultmaskēts pētījums, lai salīdzinātu nivolumaba un ipilimumaba kombināciju ar ipilimumaba monoterapiju 142 pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu ar līdzīgiem iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā CA209067 un primāro analīzi pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu (77% pacientu). Pētnieka vērtētais ORR bija 61% (95% TI: 48,9; 72,4) kombinācijas grupā (n = 72), salīdzinot ar 11% (95% TI: 3,0; 25,4) ipilimumaba grupā (n = 37). Aprēķinātie 2. un 3. gadu OS rādītāji bija attiecīgi 68% (95% TI: 56, 78) un 61% (95% TI: 49, 71) kombinācijai (n=73) 53% (95% TI: 36, 68) un 44% (95% TI: 28, 60) attiecīgi ipilimumaba lietotājiem (n=37).

Nesīkšūnu plaušu vēzis

NSŠPV neoadjuvanta terapija

Randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums par nivolumaba lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (CA209816)
Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju 3 ciklos tika vērtēti randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA209816). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG klasifikācijas "0" vai "1", kuriem bija izmērāma slimība (pēc RECIST versijas 1.1) un audzēji bija rezecējami, ar histoloģiski apstiprinātu IB (≥ 4 cm), II vai IIIA stadijas NSŠPV (pēc Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Cancer Committee*, AJCC)/Starptautiskās vēža kontroles apvienības (*Union for International Cancer Control*, UICC) audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma).

Sekojošie atlases kritēriji nosaka pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atbilst pacientu populācijai ar II–IIIA stadijas slimību pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma: jebkurš pacients ar audzēja izmēru ≥ 5 cm; jebkurš pacients ar slimību N1 vai N2 stadijā (neatkarīgi no primārā audzēja izmēra); pacienti ar vairākiem audzēja mezgliem vai nu tajā pašā, vai citā tās pašas puses daivā; pacienti ar krūšu kurvja struktūrā ieaugušiem audzējiem (tieši ieauguši viscerālā pleirā, parietālā pleirā, krūšu kurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, videnes pleirā, parietālā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī) vai audzējiem, kuri skar galvenos bronhus, vai audzējiem, kuri ir saistīti ar atelektāzēm vai obstruktīvu pneimonītu, kas skar plaušu sakņu rajonu vai visu plaušu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar N2 stadijas audzējiem, kuri ieauguši arī videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī vai ar atsevišķiem audzēja mezgliem citā tās pašas puses daivā.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku NSŠPV, ar zināmām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām (EGFR mutāciju vai ALK translokāciju noteikšana nebija obligāta pie iekļaušanas pētījumā), 2. vai augstākas pakāpes perifēro neiropātiju, aktīvu autoimūno slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa (≥ 1%, salīdzinot ar < 1% vai kvantitatīvi nenosakāmu), slimības stadijas (IB/II, salīdzinot ar IIIA) un dzimuma (vīrieši, salīdzinot ar sievietēm). Pacienti pētījumā tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Kopumā tika randomizēti 358 pacienti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 179), vai platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 179). Pacienti nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā saņēma 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām līdz 3 cikliem. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām līdz 3 cikliem. Platīnu saturoša ķīmijterapija ietvēra paklitakselu 175 mg/m^2 vai 200 mg/m^2 un karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (jebkura histoloģija); pemetreksedu 500 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (neplakanšūnu histoloģija); vai gemcitabīnu 1000 mg/m^2 vai 1250 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (plakanšūnu histoloģija) pēc pētnieka izvēles. Ķīmijterapijas grupā tika piedāvātas divas papildus ārstēšanas shēmas ar vinorelbīnu 25 mg/m^2 vai 30 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 vai docetakselu 60 mg/m^2 vai 75 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (jebkura histoloģija).

Audzēja novērtējums tika veikts sākumstāvoklī, 14 dienas pēc operācijas, ik pēc 12 nedēļām pēc operācijas 2 gadu laikā, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem 3 gadu laikā un pēc tam katru gadu 5 gadu laikā līdz slimības recidīvam vai progresēšanai. Primārie efektivitātes rādītāji bija dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival*, EFS) pēc maskētas, neatkarīgas centralizētas ekspertīzes (*Blinded Independent Central Review*, BICR) novērtējuma un patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (*pathological complete response rate*, pCR) pēc maskēta neatkarīga patologa vērtējuma (*blinded-independent pathology review*, BIPR). OS bija galvenais sekundārais efektivitātes rādītājs, bet viens no izpētes mērķa kritērijiem bija operācijas veikšanas iespējamība.

ITT populācijā sākotnējie raksturojošie rādītāji ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 34–84), 51% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 50% pacientu bija aziāti, 47% pacientu bija baltās rases pārstāvji, un 71% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa statuss bija 0 (67%) vai 1 (33%), 50% pacientu bija PD-L1 ≥ 1% un 43% bija PD-L1 < 1%, 5% bija IB stadijas audzējs, 17% bija IIA stadijas audzējs, 13% bija IIB stadijas audzējs, 64% bija IIIA stadijas audzējs, 51% bija plakanšūnu un 49% bija neplakanšūnu histoloģija, un 89% bija bijušie vai pašreizējie smēķētāji. Pilnīga rezekcija tika veikta 83% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 75% pacientu ķīmijterapijas grupā. Adjuvantu sistēmisku terapiju saņēma 14,8% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 25% pacientu ķīmijterapijas grupā.

Galīgajā pCR analīzē un iepriekš noteiktajā EFS starpanalīzē (minimālais novērošanas ilgums bija 21 mēnesis) tika konstatēts statiski ticams pCR un EFS uzlabojums pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu. pCR atbildes reakcijas rādītāji bija 24% nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 2,2% ķīmijterapijas grupā (pCR atšķirība 21,6, 99% TI: 13,0; 30,3; pCR izredžu attiecība 13,9, 99% TI: 3,49; 55,75; stratificētā p vērtība < 0,0001). EFS mediāna bija 31,6 mēneši nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 20,8 mēneši ķīmijterapijas grupā (RA = 0,63, 97,38% TI: 0,43; 0,91; stratificētā *log-rank* p vērtība 0,0052). Iepriekš precizētajā starpposma analīzē OS RA (vismaz 21 novērošanas mēnesis) bija 0,57 (99,67% TI: 0,30, 1,07) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Galīgajā OS analīzē ar minimālo novērošanas periodu 59,9 mēneši OS RA bija 0,72 (95,18% TI: 0,52; 1,00) un statistiski nozīmīga p vērtība bija 0,0479 (stratificēts *log-rank* tests) nivolumaba kombinācijai ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju.

Izpētes apakšgrupu analīze pēc audzēja PD-L1 ekspresijas un slimības stadijas
No izpētes apakšgrupu analīzes iegūtie galvenie efektivitātes rādītāji pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību ar minimālo novērošanas laiku 32,9 mēneši ir parādīti 28. tabulā.

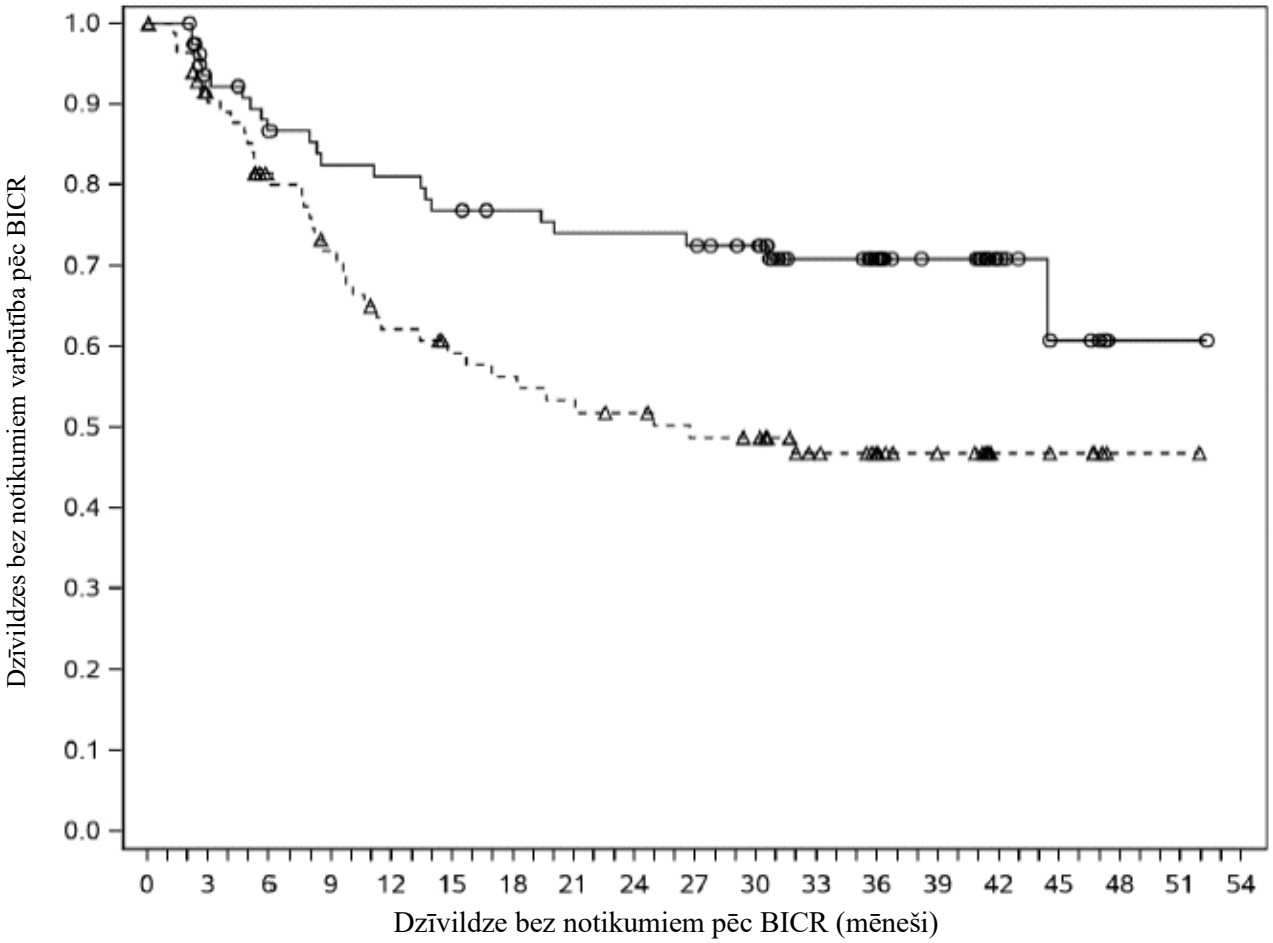
28. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību* (CA209816)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 81)		**ķīmijterapija (n = 86)**
Dzīvildze bez notikumiem pēc BICR			
Gadījumi	22 (27,2%)		39 (45,3%)
Riska attiecība[a] (95% TI)		0,49 (0,29; 0,83)	
Mediāna (mēneši)[b] (95% TI)	NS (44,42; NS)		26,71 (13,40; NS)
Patoloģiski pilnīga atbildes reakcija pēc BIPR			
Atbildes reakcija	26 (32,1%)		2 (2,3%)
95% TI[c]	(22,2; 43,4)		(0,3; 8,1)
pCR starpība (95% TI)[d]		29,8% (19,0; 40,7)	

[a] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.
[b] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[c] Pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.
[d] Neizsvērtās starpības divpusējs 95% ticamības intervāls tika aprēķināts pēc *Newcombe* metodes.
* Pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma.
Minimālais EFS novērošanas laiks bija 32,9 mēneši; dati līdz: 2022. gada 6. septembrim.
pCR dati līdz: 2020. gada 28. jūlijam.

Pēc Kaplan-Meijera metodes pēc vismaz 32,9 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās EFS līknes pacientu apakšgrupās ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību ir parādītas 11. attēlā.

11. attēls. Kaplana-Meijera EFS līknes pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību (CA209816)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija																		
81	69	62	59	58	55	53	51	51	50	47	37	32	21	10	5	1	1	0
Ķīmijterapija																		
86	71	60	52	44	40	38	36	34	31	30	23	18	14	7	6	1	1	0

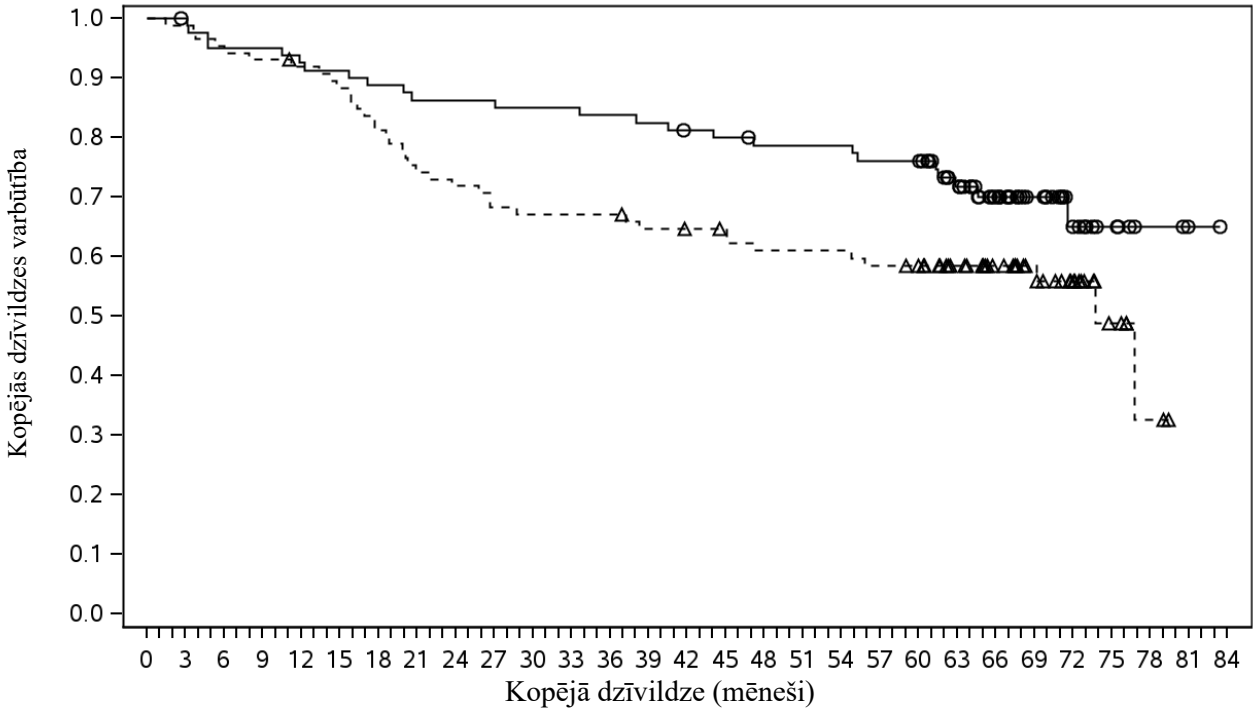
—○—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 22/81), mediāna un 95% TI: NS (44,42; NS)
- - -△- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 39/86), mediāna un 95% TI: 26,71 (13,40; NS)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2022. gada 6. septembrim; minimālais novērošanas laiks 32,9 mēneši.

Atjaunotās EFS analīzes laikā tika veikta iepriekšnoteiktā OS starpanalīze (minimālais novērošanas laiks 32,9 mēneši). Aprakstošais izpētes OS RA pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību bija 0,43 (95% TI: 0,22, 0,83) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Galīgajā analīzē (vismaz 59,9 novērošanas mēneši) OS RA pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību bija 0,59 (95% TI: 0,35, 0,98) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Atbilstošās Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 12. attēlā.

12. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību (CA209816)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Ķīmijterapija

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 24/81), mediāna un 95% TI: NS (71,59; NS)

- - -△- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 38/86), mediāna un 95% TI: 73,72 (47,34; NS)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2025. gada 23. janvārim; minimālais novērošanas laiks 59,9 mēneši.

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

Randomizēts, dubultmaskēts, 3. fāzes pētījums par neoadjuvantu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju un adjuvantu nivolumaba monoterapiju salīdzinājumā ar placebo (CA20977T)

Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju 4 ciklos, kam sekoja nivolumaba monoterapija, tika vērtēti randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA20977T). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāju 0 vai 1, kuru audzēji bija rezecējami, ar domājamu vai histoloģiski apstiprinātu IIA stadijas (> 4 cm) līdz IIIB stadijas (T3-T4 N2) NSŠPV (saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Apvienotās vēža komitejas (AJCC) audzēju stadiju kritēriju 8. izdevumu). Pacienti tika reģistrēti neatkarīgi no to audzēja PD-L1 stāvokļa.

Tālāk norādītie atlases kritēriji nosaka pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atbilst pacientu populācijai ar IIA–IIIB stadijas slimību pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 8. izdevuma: jebkurš pacients ar audzēja izmēru > 4 cm; jebkurš pacients ar slimību N1 vai N2 stadijā (neatkarīgi no primārā audzēja izmēra); pacienti ar vairākiem audzēja mezgliem vai nu tajā pašā, vai citā tās pašas puses daivā; pacienti ar krūšu kurvja struktūrā ieaugušiem audzējiem (tieši ieauguši viscerālā pleirā, parietālā pleirā, krūšu kurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, videnes pleirā, parietālā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī) vai audzējiem, kuri skar galvenos bronhus, vai audzējiem, kuri ir saistīti ar atelektāzēm vai obstruktīvu pneimonītu, kas skar plaušu sakņu rajonu vai visu plaušu.

Pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku NSŠPV, EGFR mutācijām vai zināmām ALK translokācijām (ALK translokāciju pārbaude nebija obligāta, uzsākot pētījumu), metastāzēm smadzenēs, 2. vai augstākas smaguma pakāpes perifēru neiropātiju, intersticiālu plaušu slimību vai aktīvu, neinfekciozu pneimonītu (simptomātisku un/vai kam nepieciešama medicīniska ārstēšana), aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā tika randomizēts 461 pacients, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja nivolumaba monoterapija (n = 229), vai platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja placebo (n = 232). Neoadjuvanta fāzē pacienti saņēma vai nu nivolumabu 360 mg, ko ievadīja intravenozi 30 minūšu laikā, un platīna dubleta ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām, vai placebo un platīna dubleta ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, līdz 4 cikliem. Pacienti abās ārstēšanas grupās varēja saņemt pēcoperācijas staru terapiju (PORT) kā standarta aprūpi. Adjuvanta fāzē 90 dienu laikā pēc operācijas pacienti saņēma vai nu nivolumabu 480 mg intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 4 nedēļām, vai placebo ik pēc 4 nedēļām līdz slimības progresēšanai, recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei, līdz 13 cikliem. Platīnu saturoša ķīmijterapija ietvēra paklitakselu 175 mg/m^2 vai 200 mg/m^2 un karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (jebkura histoloģija); pemetreksedu 500 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 vai karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (neplakanšūnu histoloģija); vai cisplatīnu 75 mg/m^2 un docetakselu 75 mg/m^2 (plakanšūnu histoloģija).

Randomizācijas stratifikācijas faktori bija audzēja PD-L1 ekspresijas līmenis (≥ 1%, salīdzinot ar < 1%, salīdzinot ar nenoteiktu/nenovērtējamu), slimības stadija (II stadija, salīdzinot ar III stadiju) un audzēja histoloģija (plakanšūnu, salīdzinot ar neplakanšūnu). Audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi tika novērtēti, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Audzēja novērtējumi tika veikti sākumstāvoklī, 14 dienu laikā pēc pēdējās neoadjuvantās terapijas devas un pirms operācijas, 7 dienu laikā pirms adjuvantās terapijas sākšanas pēc operācijas, ik pēc 12 nedēļām pēc pirmās adjuvantās terapijas devas 2 gadus, pēc tam ik pēc 24 nedēļām līdz 5 gadiem, līdz slimības recidīvs vai progresēšana tika apstiprināta saskaņā ar BICR.

No 442 pacientiem pētījumā CA20977T 256 (58%) audzēja PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, pamatojoties uz PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 35–86), un 55% pacientu ≥ 65 gadus veci un 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 69% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 28% pacientu bija aziāti, 2% pacientu bija melnās rases pārstāvji un 75% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (59%) vai 1 (41%); 36% pacientu bija II stadijas un 63% pacientu bija III stadijas audzēji; 24% bija N1 un 39% bija N2; 25% bija vēža šūnas vienā limfmezglā un 14% bija vairākos limfmezglos; 61% bija audzēji ar plakanšūnu histoloģiju un 39% bija audzēji ar neplakanšūnu histoloģiju; un 91% bija bijušie/esošie smēķētāji.

Septiņdesmit astoņiem procentiem pacientu, kuri saņēma neoadjuvantu nivolumabu kombinācijā ar platīna dubleta ķīmijterapiju, kam sekoja adjuvanta nivolumaba grupa, tika veikta galīgā operācija, salīdzinot ar 77% pacientu neoadjuvanta placebo un platīna dubleta ķīmijterapijas grupā, kam sekoja placebo. Aptuveni 5% pacientu katrā ārstēšanas grupā saņēma PORT.

Primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez notikumiem (EFS), pamatojoties uz BICR novērtējumu. Papildu efektivitātes rādītāji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), patoloģisku pilnīgu atbildes reakciju (pCR) un galveno patoloģisko atbildes reakciju, kas novērtēta ar maskētu neatkarīgu patoloģijas pārskatu (BIPR).

Iepriekš noteiktā starpposma analīzē visiem randomizētajiem pacientiem, kuru novērošanas laika mediāna bija 25,4 mēneši (diapazons: 15,7–44,2 mēneši), pētījumā tika uzrādīta statistiski nozīmīga EFS uzlabošanās. EFS mediāna netika sasniegta (95% TI: 28,94; NA) nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, un tā bija 18,43 mēneši (95% TI: 13,63; 28,06) placebo un ķīmijterapijas/placebo grupā (RA = 0,58, 97,36% TI: 0,42; 0,81; stratificētā log-rank p vērtība 0,00025). Iepriekš noteiktā starpposma analīzē visiem randomizētajiem pacientiem, kuru novērošanas laika mediāna bija 41 mēnesis (diapazons: 31,3–59,8 mēneši), OS mediāna netika sasniegta ne

nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, ne placebo ar ķīmijterapiju/placebo grupā (RA = 0,85; 97,63% TI: 0,58; 1,25).

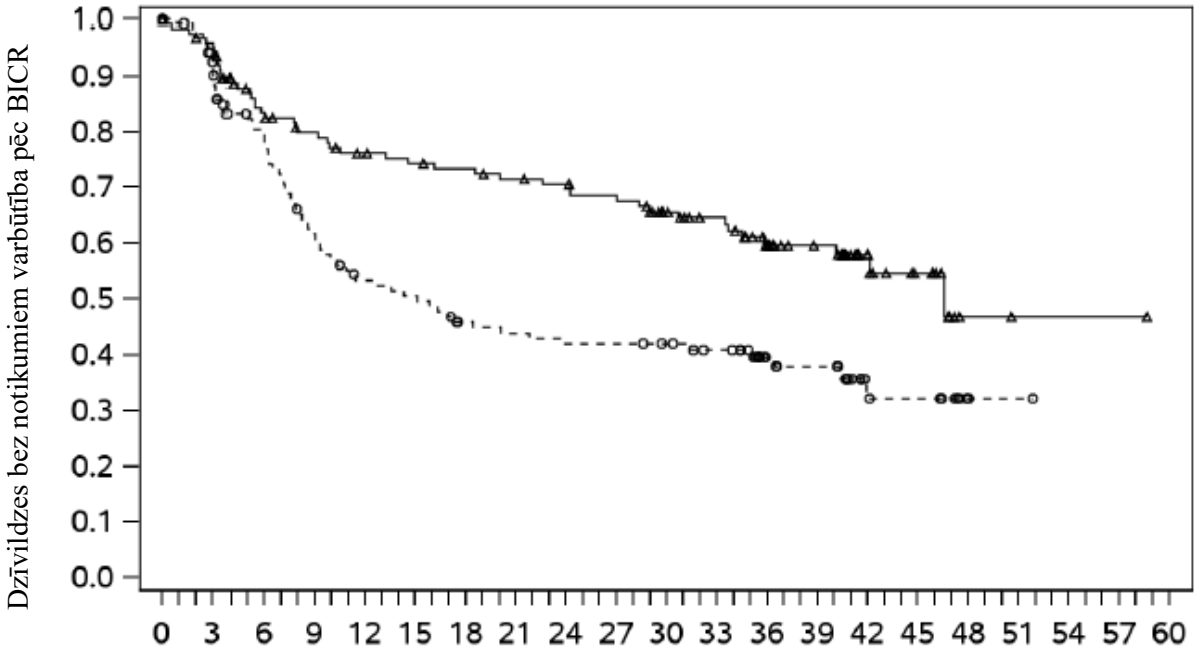
Izpētes apakšgrupas analīze pēc audzēja PD-L1 ekspresijas
EFS pacientu apakšgrupai ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, ar novērošanas laika mediānu 41 mēnesis (diapazons: 31,3–59,8 mēneši), ir parādīta 29. tabulā un 13. attēlā.

29. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)

	nivolumabs ar ķīmijterapiju/ nivolumabs (n = 128)	**placebo ar ķīmijterapiju/ placebo (n = 128)**
Dzīvildze bez notikumiem (EFS) pēc BICR		
Gadījumi (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediāna (mēneši)[a] (95% TI)	46,55 (35,81; NA)	15,08 (9,33; 31,41)
Riska attiecība[b] (95% TI)	0,53 (0,36; 0,76)	

NA – nav attiecināms.
Minimālais EFS novērošanas laiks bija 31,3 mēneši; dati līdz: 2024. gada 11. novembrim.
[a] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

13. attēls. Kaplana-Meijera EFS līknes pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)



Dzīvildze bez notikumiem pēc BICR (mēneši)

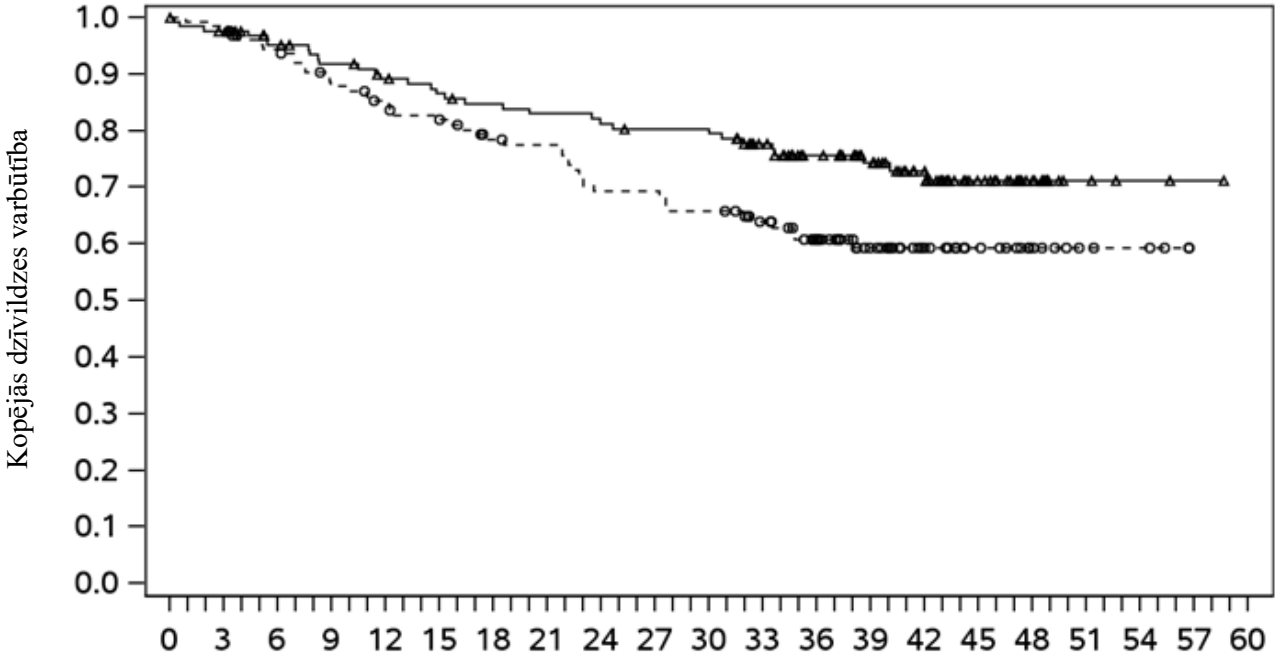
Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs																				
128	119	95	89	83	80	78	75	73	70	61	55	44	35	17	11	2	1	1	1	0
Placebo + ķīmijterapija/placebo																				
128	110	87	68	57	54	46	44	42	42	40	36	23	20	9	8	2	1	0	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs (gadījumi: 47/128), mediāna un 95% TI: 46,55 (35,81; NA)
- - -❍- - - Placebo + ķīmijterapija/placebo (gadījumi: 70/128), mediāna un 95% TI: 15,08 (9,33; 31,41)
Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2024. gada 11. novembrim pēc vismaz 31,3 mēnešus ilgas novērošanas

Atjaunotās EFS analīzes laikā tika veikta OS starpanalīze (minimālais novērošanas laiks 31,3 mēneši). Paskaidrojošā, aprakstošā RA attiecībā uz OS pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% bija 0,61 (95% TI: 0,39; 0,97) nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, salīdzinot ar placebo ar ķīmijterapiju/placebo grupā. Kaplana-Meijera OS līknes pacientu apakšgrupai ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% ir parādītas 14. attēlā.

14. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs																			
128	123	114	108	103	99	96	94	92	90	90	80	67	55	42	26	15	4	2	1	0
Placebo + ķīmijterapija/placebo																			
128	126	116	106	101	96	88	86	77	77	73	65	54	36	25	17	10	5	4	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs (gadījumi: 31/128), mediāna un 95% TI: NS
- - -❍- - - Placebo + ķīmijterapija/placebo (gadījumi: 46/128), mediāna un 95% TI: NS (38,08; NA)
Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2024. gada 11. novembrim pēc vismaz 31,3 mēnešus ilgas novērošanas

Pirmās izvēles terapija nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un 2 platīnu saturošiem ķīmijterapijas cikliem salīdzinājumā ar 4 platīnu saturošiem ķīmijterapijas cikliem (CA2099LA)

Nivolumaba 360 mg ik pēc 3 nedēļām, ipilimumaba 1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām un 2 platīnu saturošas ķīmijterapijas ciklu kombinētās terapijas drošumu un efektivitāti vērtēja randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA2099LA). Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti (no 18 gadu vecuma) ar histoloģiski apstiprinātu neplakanšūnu vai plakanšūnu IV stadijas vai recidivējošu NSŠPV (atbilstoši Plaušu vēža izpētes starptautiskās asociācijas 7. klasifikācijai), ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāju 0 vai 1, kuri iepriekš nebija saņēmuši terapiju vēža ārstēšanai (t. sk. ar EGFR un ALK inhibitoriem). Pacienti tika iesaistīti pētījumā neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar sensibilizējošām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām, aktīvām (neārstētām) metastāzēm galvas smadzenēs, karcinomatozu meningītu, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Pacienti ar ārstētām metastāzēm galvas smadzenēs bija piemēroti pētījumam, ja ne mazāk kā 2 nedēļas pirms iesaistīšanas viņiem bija atjaunojies neiroloģiskais sākumstāvoklis un ja viņi vai nu nelietoja

kortikosteroīdus, vai arī lietoja tos stabilā vai mazināmā devā, kas atbilda < 10 mg prednizona ekvivalentu dienā. Randomizācija tika stratificēta atkarībā no histoloģijas (plakanšūnu vai neplakanšūnu audzējs), audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa (≥ 1% vai < 1%) un pacienta dzimuma (vīriešu vai sieviešu dzimums).

Kopumā tika randomizēti 719 pacienti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 361), vai platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 358). Pacienti grupā, kurā lietoja nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, saņēma 360 mg nivolumabu intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām un platīnu saturošu ķīmijterapiju, ko 2 ciklos lietoja ik pēc 3 nedēļām. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju, ko lietoja 4 ciklos ik pēc 3 nedēļām; pacienti ar neplakanšūnu vēzi varēja saņemt izvēles uzturošo terapiju ar pemetreksedu.

Platīnu saturoša ķīmijterapija ietvēra karboplatīnu (AUC 5 vai 6) un pemetreksedu 500 mg/mg^2; vai cisplatīnu 75 mg/m^2 un pemetreksedu 500 mg/m^2 neplakanšūnu NSŠPV ārstēšanai; vai karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu 200 mg/m^2 plakanšūnu NSŠPV ārstēšanai.

Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Ja pacienta stāvoklis bija klīniski stabils un pētnieks uzskatīja, ka pacientam ir klīnisks ieguvums, terapiju varēja turpināt arī pēc slimības progresēšanas. Pacienti, kuriem kombinēto terapiju pārtrauca ar ipilimumabu saistāmu nevēlamu blakusparādību dēļ, varēja turpināt saņemt nivolumaba monoterapiju. Audzēja novērtējumu pēc pirmās pētījuma zāļu saņemšanas veica ik pēc 6 nedēļām pirmo 12 mēnešu laikā, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai pētījuma terapijas pārtraukšanai.

CA2099LA sākotnējie raksturlielumi kopumā bija sabalansēti starp visām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 26-86 gadi), 51% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 10% pacientu ≥ 75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei (89%) un bija vīriešu dzimuma (70%). Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (31%) vai 1 (68%), 57% pacientu bija PD-L1 ≥ 1% un 37% bija PD-L1 < 1%, 31% bija plakanšūnu audzējs, bet 69% bija neplakanšūnu histoloģija, 17% bija metastāzes galvas smadzenēs, un 86% bija bijušie vai pašreizējie smēķētāji. Neviens pacients iepriekš nebija saņēmis imūnterapiju.

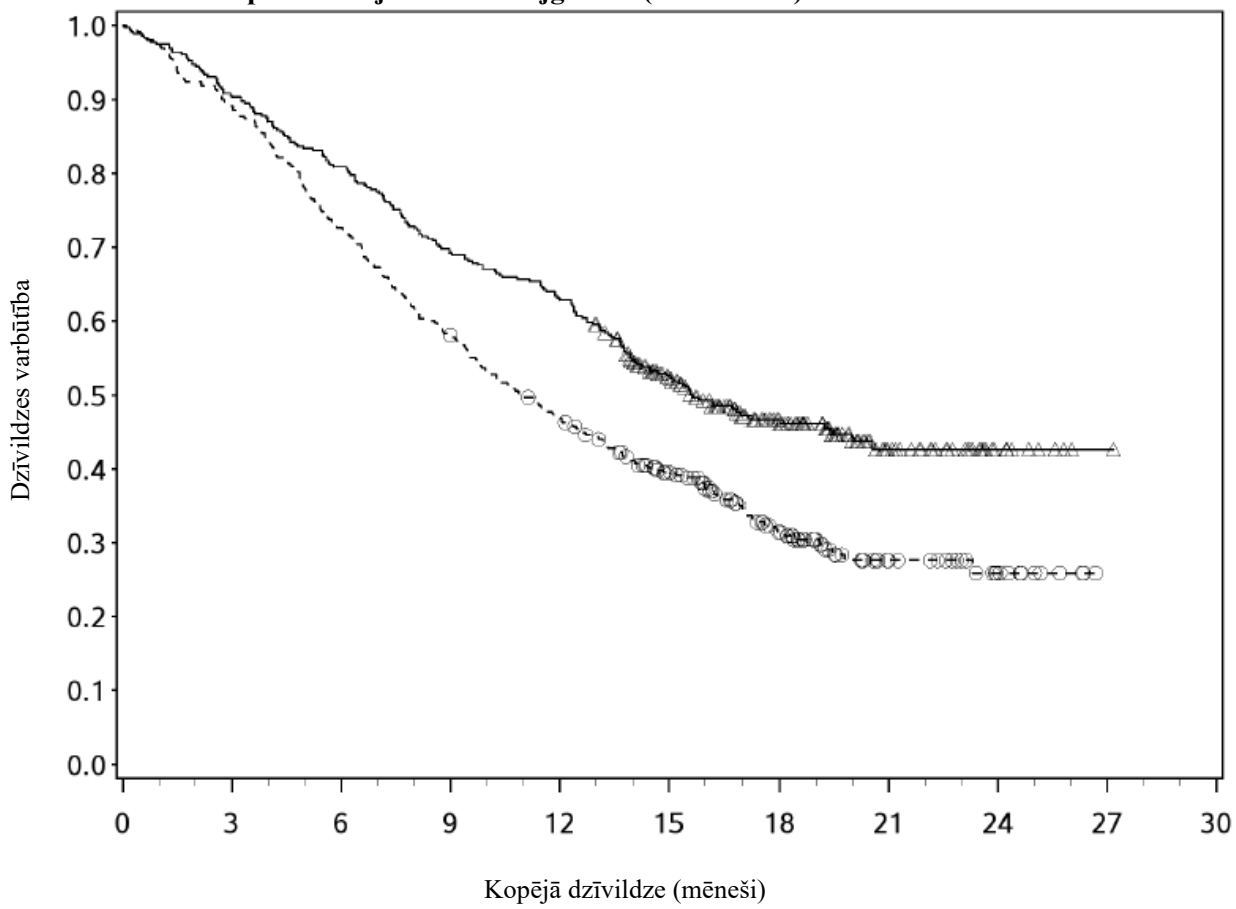
CA2099LA primārais efektivitātes rādītājs bija OS. Papildu efektivitātes rādītāji bija PFS, ORR un atbildes reakcijas ilgums, ko vērtēja pēc BICR.

Šajā pētījumā iepriekš noteiktajā starpanalīzē, kad bija novērots 351 notikums (87% no galīgajai analīzei plānotā notikumu skaita) tika pierādīts statistiski ticams OS, PFS un ORR ieguvums pacientiem, kuri bija randomizēti nivolumaba un ipilimumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijas grupā, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju. Minimālais novērošanas ilgums OS analīzei bija 8,1 mēnesis.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 15. attēlā (atjaunināta OS analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 12,7 mēneši) un 30. tabulā (primārā analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 8,1 mēnesis).

Atjaunināta efektivitātes analīze tika veikta, kad visiem pacientiem minimālais novērošanas periods bija vismaz 12,7 mēneši (skatīt 15. attēlu). Šīs analīzes laikā OS riska attiecība bija 0,66 (95% TI: 0,55, 0,80) un PFS riska attiecība bija 0,68 (95% TI: 0,57, 0,82).

15. attēls. Kaplana-Meijera OS izklājgrafiki (CA2099LA)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Ķīmijterapija										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△—— Nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 190/361), mediāna un 95% TI: 15,64 (13,93, 19,98)

- - -○- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 242/358), mediāna un 95% TI: 10,91 (9,46, 12,55)

30. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti (CA2099LA)

	nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija (n = 361)	**ķīmijterapija (n = 358)**
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riska attiecība (96,71% TI)[a]	0,69 (0,55; 0,87)	
Stratificētā log-rank p vērtība[b]	0,0006	
Mediāna (mēneši) (95% TI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Biežums (95% TI) pēc 6 mēnešiem	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija (n = 361)		ķīmijterapija (n = 358)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	232 (64,3%)		249 (69,6%)
Riska attiecība (97,48% TI)[a]		0,70 (0,57; 0,86)	
Stratificētā log-rank p vērtība[c]		0,0001	
Mediāna (mēneši)[d] (95% TI)	6,83 (5,55; 7,66)		4,96 (4,27; 5,55)
Biežums (95% TI) pēc 6 mēnešiem	51,7 (46,2; 56,8)		35,9 (30,5; 41,3)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs[e]	136 (37,7%)		90 (25,1%)
(95% TI)	(32,7; 42,9)		(20,7; 30,0)
Stratificētā CMH testa p vērtība[f]		0,0003	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	7 (1,9%)		3 (0,8%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	129 (35,7%)		87 (24,3%)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna (mēneši) (95% TI)[d]	10,02 (8,21; 13,01)		5,09 (4,34; 7,00)
% ar ilgumu ≥ 6 mēneši[g]	74		41

[a] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.
[b] p vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,0329 šai starpanalīzei.
[c] p vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,0252 šai starpanalīzei.
[d] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[e] Daļa ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju; TI balstīts uz *Clopper* un *Pearson* metodi.
[f] p vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,025 šai starpanalīzei.
[g] Pamatojoties uz Kaplana-Meijera prognostisko atbildes reakcijas ilgumu.
CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*

Turpmāk sistēmisku terapiju kombinētās terapijas un ķīmijterapijas grupās saņēma attiecīgi 28,8% un 41,1% pacientu. Turpmāk imūnterapiju (tai skaitā pret PD-1 vai PD-L1 vērstus līdzekļus, anti-CTLA-4 antivielas) kombinētās terapijas un ķīmijterapijas grupās saņēma attiecīgi 3,9%, un 27,9% pacientu.

Pētījumā CA2099LA apakšgrupu aprakstošajā analīzē par ķīmijterapiju tika pierādīts OS ieguvums pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju - pacientiem ar plakanšūnu histoloģiju (RA [95% TI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) un pacientiem ar ne-plakanšūnu histoloģiju (RA [95% TI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

31. tabulā apkopoti OS, PFS un ORR efektivitātes rezultāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš noteiktas apakšgrupas analīzēs.

31. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas (CA2099LA)

	nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija	**ķīmijterapija**	**nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija**	**ķīmijterapija**	**nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija**	**ķīmijterapija**	**nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija**	**ķīmijterapija**
	PD-L1 < 1% (n = 264)		**PD-L1 ≥ 1% (n = 406)**		**PD-L1 no ≥ 1% līdz 49% (n = 233)**		**PD-L1 ≥ 50% (n = 173)**	
OS riska attiecība (95% TI)[a]	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS riska attiecība (95% TI)[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] Riska attiecība, pamatojoties uz nestratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

Kopumā pētījumā CA2099LA piedalījās 70 pacienti ≥ 75 gadu vecumā ar NSŠPV (37 pacienti nivolumaba, ipilimumabu un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 33 pacienti ķīmijterapijas grupā). Šajā pētījuma apakšgrupā ipilimumabam kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju novērotā RA attiecībā uz OS bija 1,36 (95% TI: 0,74; 2,52), bet RA attiecībā uz PFS bija 1,12 (95% TI: 0,64; 1,96). Nivolumabu, lietota kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju, grupā ORR bija 27,0%, bet ķīmijterapijas grupā tas bija 15,2%. Četrdesmit trīs procentiem pacientu ≥ 75 gadu vecumā terapija ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju tika pārtraukta. Dati par nivolumabu, lietota kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju, efektivitāti un drošumu šajā populācijā ir ierobežoti.

Apakšgrupu analīzē novēroja mazāku dzīvildzes ieguvumu ar nivolumabu kombināciju ar ipilimumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju pacientiem, kuri nekad nebija bijuši smēķētāji. Tomēr, ņemot vērā nelielu pacietu skaitu, no šiem datiem nevar izdarīt konkrētus secinājumus.

<u>NSŠPV ārstēšana pēc iepriekšējas ķīmijterapijas</u>

<u>Plakanšūnu NSŠPV</u>

<u>Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar docetakselu (CA209017)</u>
Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošumu un efektivitāti progresējoša vai metastātiska plakanšūnu NSŠPV ārstēšanā vērtēja 3. fāzes, randomizētā, atklātā pētījumā (CA209017). Pētījumā iekļāva pacientus (no 18 gadu vecuma), kuru slimība bija progresējusi vienas iepriekš veiktas platīna dubleta ķīmijterapijas shēmas laikā vai pēc tās un kuru funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits pēc ECOG bija 0 vai 1. Pacienti pētījumā tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs tika izslēgti no pētījuma. Pacienti, kuri bija saņēmuši terapiju metastāzēm galvas smadzenēs, bija piemēroti dalībai pētījumā, ja vismaz 2 nedēļas pirms iesaistīšanas pētījumā viņu neiroloģiskais stāvoklis atjaunojās līdz stāvoklim pirms terapijas un viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus, vai arī saņēma stabilu vai arvien mazāku kortikosteroīdu devu, kas līdzvērtīga < 10 mg prednizona dienā.

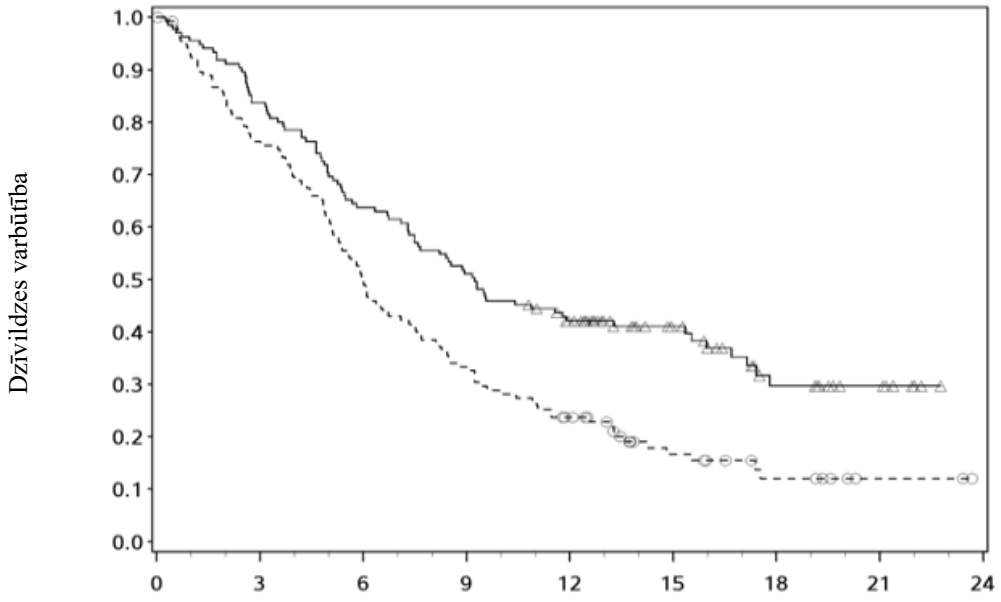
Pavisam 272 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n=135) intravenozi 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām, vai arī docetakselu (n=137) 75 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām. Terapiju turpināja, kamēr vien novēroja klīnisku ieguvumu vai līdz brīdim, kad pacientam radās terapijas nepanesība. Audzēju novērtēja atbilstoši RECIST 1.1. versijai 9 nedēļas pēc randomizācijas un turpmāk – ik pēc 6 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenie sekundārie

efektivitātes mērķa kritēriji bija pētnieka vērtētais ORR un PFS. Turklāt, izmantojot Plaušu vēža simptomu novērtējuma skalas (*Lung Cancer Symptom Score*, LCSS) vidējo simptomu sloga koeficientu un EQ-5D vizuālo analogu skalu (*EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS), tika vērtēta simptomu mazināšanās un vispārējais veselības stāvoklis.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 63 gadi diapazons: 39-85), un 44% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, bet 11% pacientu ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija eiropeīdi (93%) un vīrieši (76%). Trīsdesmit vienam procentam pacientu labākā ziņotā atbildes reakcija uz pēdējo iepriekšējo ķīmijterapiju bija slimības progresēšana, un 45% pacientu bija saņēmuši nivolumabu 3 mēnešu laikā pēc pēdējās iepriekšējās ķīmijterapijas. Sākotnēji ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 (24%) vai 1 (76%).

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 16. attēlā.

16. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209017)



Kopējā dzīvildze (mēneši)

Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

—△—— Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 86/135), mediāna un 95% TI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaksels (gadījumi: 113/137), mediāna un 95% TI: 6,01 (5,13; 7,33)

Novērotais ar OS saistītais ieguvums pastāvīgi tika novērots visās pacientu apakšgrupās. Ar dzīvildzi saistīts ieguvums tika novērots neatkarīgi no tā, vai pacientiem bija PD-L1 pozitīvs vai PD-L1 negatīvs audzējs (audzēju membrānu ekspresija pārsniedza vai nepārsniedza 1%, 5% vai 10% robežvērtību). Tomēr šī biomarķiera (audzēja PD-L1 ekspresija) loma nav pilnībā noskaidrota. Pēc vismaz 62,6 mēnešu novērošanas ir konstatēts, ka visās apakšgrupās ar OS saistītais ieguvums saglabājās līdzvērtīgs.

CA209017 pētījumā tika iekļauts ierobežots pacientu skaits ≥ 75 gadu vecumā (11 nivolumaba grupā un 18 docetaksela grupā). Nivolumabam bija skaitliski mazāka ietekme uz OS (RA 1,85; 95% TI: 0,76, 4,51), PFS (RA = 1,76; 95% TI: 0,77, 4,05) un ORR (9,1%, salīdzinot ar 16,7%). Mazas paraugkopas dēļ galīgos secinājumus no šiem datiem nevar izdarīt.

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 32. tabulā.

32. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209017)

	nivolumabs (n = 135)		docetaksels (n = 137)
Primārās analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 10,6 mēneši			
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Riska attiecība		0,59	
96,85% TI		(0,43, 0,81)	
p vērtība		0,0002	
Mediāna (95 % TI) mēneši	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% TI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Izredžu attiecība (95% TI)		2,64 (1,27; 5,49)	
p vērtība		0,0083	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	1 (0,7%)		0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Stabila slimība (SD)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	Nav sasniegta (2,9 - 20,5^{+})		8,4 (1,4^{+} - 15,2^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,2 (1,6 - 11,8)		2,1 (1,8 - 9,5)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Riska attiecība		0,62	
95% TI		(0,47; 0,81)	
p vērtība		< 0,0004	
Mediāna (95 % TI) (mēneši)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)

	nivolumabs (n = 135)		docetaksels (n = 137)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši			
Kopējā dzīvildze[a]			
Gadījumi	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Riska attiecība		0,62	
95 % TI		(0,47–0,80)	
Rādītājs (95 % TI) pēc 24 mēnešiem	22,9 (16,2–30,3)		8 (4,3–13,3)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	20,0%		8,8%
(95 % TI)	(13,6–27,7)		(4,6–14,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	25,2 (2,9–30,4)		8,4 (1,4^{+}, 18,0^{+})
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Rādītājs (95 % TI) pēc 24 mēnešiem	15,6 (9,7–22,7)		Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,6 mēneši			
Kopējā dzīvildze[a]			
Gadījumi	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Riska attiecība		0,62	
95% TI		(0,48, 0,79)	
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	12,3 (7,4, 18,5)		3,6 (1,4, 7,8)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	20,0%		8,8%
(95% TI)	(13,6, 27,7)		(4,6, 14,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	25,2 (2,9 - 70,6^{+})		7,5 (0,0^{+} - 18,0^{+})
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	9,4 (4,8, 15,8)		Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos

[a] Seši pacienti (4%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.

"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.

Ar slimību saistīto simptomu mazināšanās rādītājs, nosakot to ar LCSS, nivolumaba grupā (18,5%) un docetaksela grupā (21,2%) bija līdzīgs. Vidējais EQ-VAS laika gaitā palielinājās abās terapijas grupās, un tas liecina par labāku vispārējo veselības stāvokli pacientiem, kuri turpināja terapiju.

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209063)
CA209063 pētījums bija vienas grupas, atklāts pētījums 17 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku plakanšūnu NSŠPV pēc divām vai vairākām terapijas kārtām; pārējie iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā CA209017 pētījumā. Nivolumabs 3 mg/kg uzrādīja ORR 14,5% (95% TI: 8,7-22,2), OS mediānu 8,21 mēnesis (95% TI: 6,05-10,9 mēneši)un PFS mediānu 1,87 mēneši (95% TI 1,77-3,15). PFS tika noteikta pēc RECIST 1.1. versijas. Aprēķinātais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 41%.

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209171)
CA209171 pētījums bija vienas grupas, atklāts nivolumaba monoterapijas pētījums pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu vai metastātisku plakanšūnu NSŠPV. Drošums bija primārais mērķa kritērijs, un efektivitāte bija sekundārais mērķa kritērijs. No 811 ārstētiem pacientiem 103 (13%) ECOG rādītājs bija 2, 686 (85%) bija < 75 gadus veci un 125 (15%) bija ≥ 75 gadus veci. Nevienam no ārstētajiem pacientiem nekonstatēja nekādus jaunus drošuma signālus, un nivolumaba vispārējais drošuma profils apakšgrupās bija līdzīgs. Efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz pētnieka novērtēto ORR, ir parādīti 33. tabulā.

33. tabula. ORR pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējamiem pacientiem – kopējais un pa apakšgrupām (CA209171)

Rezultāti	Kopējais	ECOG PS 2	< 75 gadi	≥ 75 gadi
N ar atbildes reakciju /N vērtējamie[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% TI[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] ietver apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas, skenēšana bija obligāta tikai 8./9. nedēļā un 52. nedēļā.
[b] CR + PR, ticamības intervāls, pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.

Neplakanšūnu NSŠPV

Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar docetakselu (CA209057)
Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, ir vērtēti 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209057. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti (no 18 gadu vecuma), kuru slimība bija progresējusi vienas iepriekš veiktas platīna dubleta ķīmijterapijas shēmas (kas varēja ietvert uzturošo terapiju) laikā vai pēc tās un kuru funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits pēc ECOG bija 0 vai 1. Pacientiem ar diagnosticētu EGFR mutāciju vai ALK translokāciju bija atļauta papildu terapijas izvēle ar TKI. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīva autoimūna slimība, simptomātiska intersticiāla plaušu slimība vai aktīvas metastāzes smadzenēs. Pacienti ar metastāzēm smadzenēs bija piemēroti, ja vismaz divas nedēļas pirms iekļaušanas bija atjaunojies viņu sākotnējais neiroloģiskais stāvoklis vai ja viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus, vai lietoja stabilas vai arvien mazākas kortikosteroīdu dienas devas < 10 mg prednizonam līdzvērtīgu zāļu.

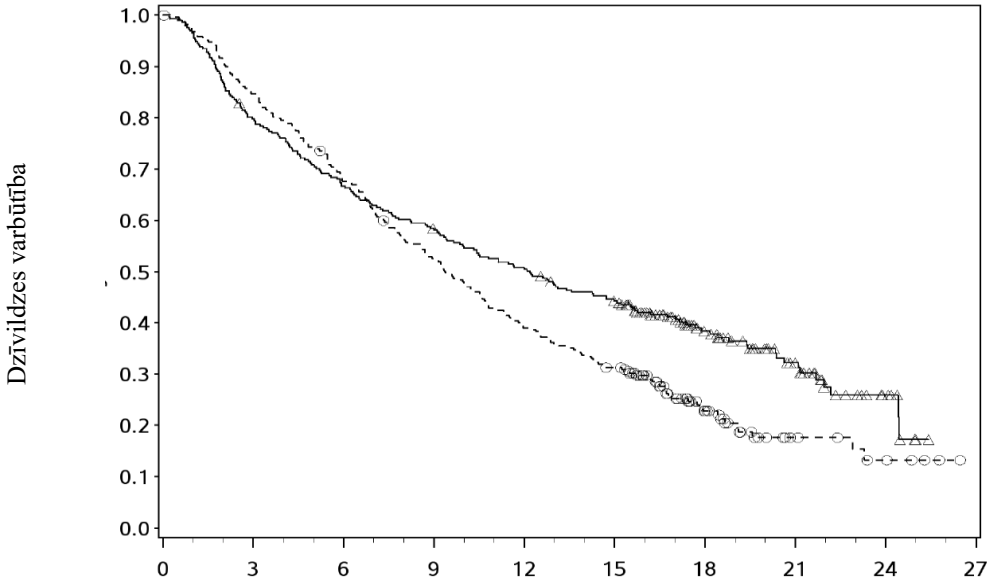
Kopā 582 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 3 mg/kg nivolumaba ik pēc divām nedēļām 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā (n = 292) vai 75 mg/m^2 docetakselaik pēc trijām nedēļām (n = 290). Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji tika vērtēti pēc RECIST 1.1. versijas. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti bija pētnieka novērtētais ORR un PFS. Lai novērtētu efektivitāti saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju iepriekš noteiktos 1%, 5% un 10% līmeņos, tika veiktas iepriekš noteikto apakšgrupu papildu analīzes. Nelielo paraugkopu dēļ intervālos iepriekš noteiktajās analīzēs nebija ietverts novērtējums pēc diskrētas PD-L1 ekspresijas intervāliem.

Pirms randomizācijas tika sistemātiski apkopoti pirms pētījuma sākuma ņemtie audzēja audu paraugi, lai veiktu plānotās efektivitātes analīzes saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi

Vecuma mediāna bija 62 gadi (21–85), 34% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Vairums (92%) pacientu bija baltās rases pārstāvji un vīrieši (55%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija "0" (31% pacientu) vai "1" (69% pacientu). 79% pacientu bija bijušie vai aktīvie smēķētāji.

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 17. attēlā.

17. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209057)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

—△—— Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 190/292), mediāna un 95% TI: 12,19 (9,66–14,98)
- - -❍- - - Docetaksels (gadījumi: 223/290), mediāna un 95% TI: 9,36 (8,05–10,68)

Pētījumā iepriekš noteiktā starpposma analīzē, kad novēroja 413 gadījumus (93% no galīgajai analīzei paredzētajiem gadījumiem), pierādīja statistiski ticamu OS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti nivolumaba lietošanai salīdzinājumā ar docetakselu. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 34. tabulā.

34. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209057)

	nivolumabs (n = 292)	**docetaksels (n = 290)**
Definētās starpposma analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši		
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Riska attiecība[a]	0,73	
(95,92% TI)	(0,59–0,89)	
p vērtība[b]	0,0015	

	nivolumabs (n = 292)	docetaksels (n = 290)
Mediāna (95 % TI) (mēneši)	12,19 (9,66–14,98)	9,36 (8,05–10,68)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	50,5 (44,6–56,1)	39,0 (33,3–44,6)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% TI)	14,8–24,2	8,8–16,8
Riska attiecība (95 % TI),	1,68 (1,07–2,64)	
p vērtība	0,0246	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabila slimība (SS)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,15 (1,8–22,6+)	5,55 (1,2+–15,2+)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Riska attiecība	0,92	
95% TI	0,77–1,11	
p vērtība	0,3932	
Mediāna (95 % TI) (mēneši)	2,33 (2,17–3,32)	4,21 (3,45–4,86)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	18,5 (14,1–23,4)	8,1 (5,1–12,0)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši		
Kopējā dzīvildze[c]		
Gadījumi	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Riska attiecība[a]	0,75	
(95% TI)	(0,63–0,91)	
Rādītājs (95 % TI) pēc 24 mēnešiem	28,7 (23,6–34,0)	15,8 (11,9–20,3)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	19,2%	12,4%
(95% TI)	(14,8–24,2)	(8,8–16,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,2 (1,8–33,7+)	5,6 (1,2+–16,8+)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Rādītājs (95 % TI) pēc 24 mēnešiem	11,9 (8,3–16,2)	1,0 (0,2–3,3)

	nivolumabs (n = 292)	docetaksels (n = 290)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,7 mēneši		
Kopējā dzīvildze[d]		
Gadījumi	250 (85,6%)	279 (96,2)
Riska attiecība[a]	0,70	
95% TI	(0,58, 0,83)	
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	19,5%	12,4%
(95% TI)	(15,1, 24,5)	(8,8, 16,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,2 (1,8, 70,4+) 250 (85,6%)	5,6 (0,0+, 33,4) 279 (96,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	7,5 (4,5, 11,4)	Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos

[a] Atvasināts no stratificētā proporcionālā riska modeļa.
[b] p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa rezultātiem, kas stratificēts pēc iepriekšējās uzturošās terapijas un terapijas izvēles kārtas. Atbilstošā O'Braiena-Fleminga efektivitātes robežvērtības statistiskās ticamības līmenis ir 0,0408.
[c] 16 pacientu (6%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.
[d] 17 pacientu (6%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.
"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.

Audzēja PD-L1 ekspresija kvantitatīvi tika noteikta 79% nivolumaba grupas pacientu un 77% docetaksela grupas pacientu. Abās terapijas grupās (nivolumabs, salīdzinot ar docetakselu) audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi bija līdzsvaroti visos iepriekš definētajos audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņos - ≥ 1% (53, salīdzinot ar 55%), ≥ 5% (41, salīdzinot ar 38%) vai ≥ 10% (37, salīdzinot ar 35%)].

Visu iepriekš definēto audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņu gadījumos nivolumaba grupā salīdzinājumā ar docetaksela grupu tika novērota lielāka dzīvildzes uzlabošanās iespējamība, bet pacientiem ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu dzīvildze bija līdzīga docetakselu saņēmušo pacietu dzīvildzei. Vērtējot pēc ORR, PD-L1 ekspresijas pastiprināšanās bija saistīta ar lielāku ORR. Līdzīgi kā kopējā populācijā, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu pētāmajām personām, kurām nebija raksturīga PD-L1 ekspresija, un pētāmajām personām, kurām bija raksturīga PD-L1 ekspresija, pēc nivolumaba lietošanas palielinājās atbildes reakcijas ilguma mediāna (tas bija attiecīgi 18,3, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem, un 16,0, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem).

35. tabulā ir apkopoti ORR un OS rezultāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas.

35. tabula. ORR un OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (CA209057)

PD-L1 ekspresija	nivolumabs	docetaksels	
	ORR pēc audzēja PD-L1 ekspresijas Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši		
			Riska attiecība (95 % TI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% TI: 4,5–16,4	15/101 (14,9%) 95% TI: 8,6–23,3	0,59 (0,22–1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% TI: 22,9–39,9	15/123 (12,2%) 95% TI: 7,0–19,3	3,22 (1,60–6,71)
≥ 1% līdz < 10%[a]	6/37 (16/2%) 95% TI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) 95% TI: 3,8–24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10% līdz < 50%[a]	5/20 (25,0%) 95% TI: 27,0–48,3	7/33 |(21.2%) 95% TI: 6,2–22,0	1,24 (0.26, 5.48)
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%) 95% TI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) 95% TI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
	OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši		
	Gadījumu skaits (pacientu skaits)		**Nestratificētā riska attiecība (95% TI)**
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66–1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43–0,82)
≥ 1% līdz < 10%[a]	27 (37)	30 (44)	1.33 (0.79, 2.24)
≥ 10% līdz <50%[a]	11 (20)	26 (33)	0.61 (0,30, 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20–0,93)
	Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši		
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67–1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47–0,83)
	Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,7 mēneši		
< 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* analīze; tā kā apakšgrupu lielums ir mazs un analīzes laikā nebija analītiski validēti PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testa 10% vai 50% ekspresijas līmeņi, rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Pirmajos trīs mēnešos mirušo pacientu īpatsvars nivolumaba grupā bija lielāks (59/292 jeb 20,2%) nekā docetaksela grupā (44/290 jeb 15,2%). *Post hoc* pētnieciskās daudzfaktoru analīzes rezultāti liecināja, ka tiem ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība apvienojumā ar vājāku (piem., < 50%) audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu, pirmajos trijos mēnešos var būt augstāks nāves risks.

Analizējot datus pacientu apakšgrupās, tiem pacientiem, kuri nekad nebija smēķējuši vai kuru audzējiem bija raksturīgas EGFR aktivizējošās mutācijās, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu neatklāja dzīvildzes ieguvumu, tomēr pacientu mazā skaita dēļ nav iespējams izdarīt precīzus secinājumus.

Ļaundabīga pleiras mezotelioma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, salīdzinot ar ķīmijterapiju (CA209743)

Nivolumaba 3 mg / kg ik pēc 2 nedēļām drošums un efektivitāte kombinācijā ar ipilimumabu 1 mg / kg ik pēc 6 nedēļām tika novērtēta randomizētā, 3. fāzes atklātā pētījumā (CA209743). Pētījumā tika

iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar histoloģiski apstiprinātu un iepriekš neārstētu epitelioīda vai neepitelioīda histoloģijas ļaundabīgu pleiras mezoteliomu, funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem 0 vai 1 un bez paliatīvās staru terapijas 14 dienu laikā pēc pirmās pētījuma terapijas. Pacienti tika reģistrēti neatkarīgi no audzēja PD-L1 stāvokļa.

Pacienti ar primitīvu peritoneālo, perikarda, sēklinieku vai tunica vaginalis mezoteliomu, intersticiālu plaušu slimību, aktīvu autoimūnu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, un smadzeņu metastāzēm (ja vien ķirurģiski nav veikta rezekcija vai ārstēšana ar stereotaksisku staru terapiju un nav evolūcijas 3 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā) tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija tika stratificēta pēc histoloģijas (epitelioīds pret sarkatomoīdu vai jauktu histoloģijas apakštipu) un dzimuma (vīrietis pret sievieti).

Kopumā 605 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (n = 303), vai ķīmijterapiju (n = 302). Pacienti, kuri lietoja nivolumabu kombinācijā ar ipilimumaba grupu, saņēma nivolumabu 3 mg / kg 30 minūšu laikā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar 1 mg / kg ipilimumabu 30 minūšu laikā ar intravenozu infūziju ik pēc 6 nedēļām līdz 2 gadiem. Ķīmijterapijas grupas pacienti saņēma ķīmijterapiju līdz 6 cikliem (katrs cikls bija 21 diena). Ķīmijterapija sastāvēja no cisplatīna 75 mg/m^2 un pemetrekseda 500 mg/m^2 vai karboplatīna AUC 5 un pemetrekseda 500 mg/m^2.

Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Ārstēšanu var turpināt pēc slimības progresēšanas, ja pacients ir klīniski stabils un pētnieks uzskata, ka tas dod klīnisku ieguvumu. Pacientiem, kuri pārtrauca kombinēto terapiju ipilimumaba izraisīto blakusparādības dēļ, tika atļauts turpināt nivolumaba monoterapiju. Audzēju novērtēšana tika veikta ik pēc 6 nedēļām pēc pirmās ārstēšanas terapijas devas pirmos 12 mēnešus, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, līdz slimības progresēšana vai pētījuma ārstēšana tika pārtraukta.

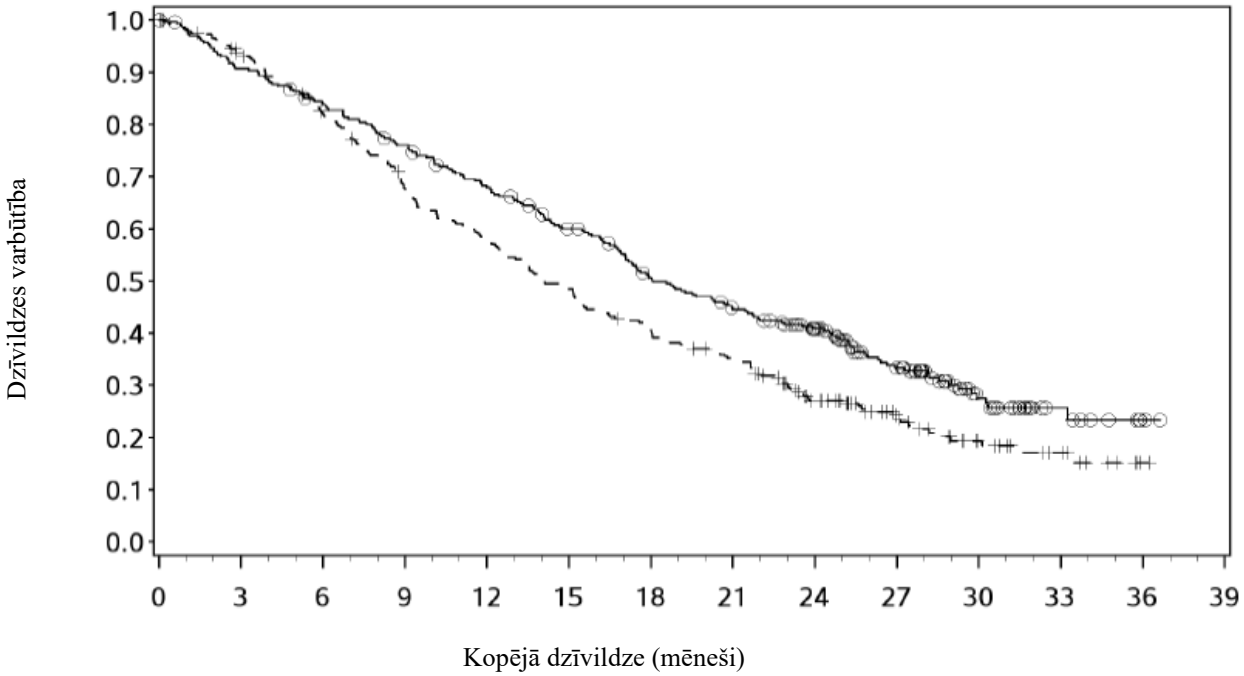
CA209743 sākotnējās īpašības abās grupās kopumā bija līdzsvarotas. Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: 25–89) ar 72% ≥ 65 gadu vecumu un 26% ≥ 75 gadu vecumu. Lielākā daļa pacientu bija balti (85%) un vīrieši (77%). Sākotnējais ECOG veiktspējas statuss bija 0 (40%) vai 1 (60%), 80% pacientu ar PD-L1 ≥ 1% un 20% ar PD-L1 <1%, 75% bija epitelioīds un 25% bija neepitelioīds histoloģija.

CA209743 primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti ORR un PFS un atbildes reakcijas ilgums, ko novērtēja BICR, izmantojot pleiras mezoteliomas modificētos RECIST kritērijus. Šo sekundāro mērķa kritēriju aprakstošā analīze ir parādīta 36. tabulā.

Pētījums parādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba kombinācijai ar ipilimumabu, salīdzinot ar ķīmijterapiju iepriekš noteiktā starpposma analīzē, kad tika novēroti 419 gadījumi (89% no plānoto gadījumu skaita galīgajai analīzei). Minimālais OS novērošanas laiks bija 22 mēneši.

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 18. attēlā un 36. tabulā.

18. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes CA209743)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Ķīmijterapija													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 200/303), vidēji un 95% TI: 18,07 (16,82; 21,45)
- - -+- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 219/302), vidēji un 95% TI: 14,09 (12,45; 16.23)

36. tabula. Efektivitātes rezultāti CA209743)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 303)		**ķīmijterapija (n = 302)**
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	200 (66%)		219 (73%)
Riska attiecība (96.6% TI)[a]		0,74 (0,60; 0,91)	
Stratificēta log-rank p vērtība[b]		0,002	
Mediāna (mēneši)[c] (95% TI)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem[c]	41% (35,1; 46.5)		27% (21,9; 32,4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	218 (72%)		209 (69%)
Riska attiecība (95% TI)[a]		1,0 (0,82; 1,21)	
Mediāna (mēneši)[c] (95% TI)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 303)	ķīmijterapija (n = 302)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	40%	43%
(95% TI)	(3,1; 45,4)	(37,1; 48.5,
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	1,7%	0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	38%	43%
Atbildes reakcijas ilgums		
Mediāna (mēneši)[c]	11,0	6,7
(95% TI)	(8,1;16,5)	(5,3; 7,1)

[a] Stratificēts Cox proporcionālā riska modelis.
[b] Šajā starpposma analīzē p vērtība tiek salīdzināta ar piešķirto alfa 0,0345.
[c] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

Turpmāko sistēmisko terapiju saņēma attiecīgi 44,2% un 40,7% pacientu kombinētās un ķīmijterapijas grupās. Turpmāko imūnterapiju (ieskaitot anti-PD-1, anti-PD-L1 un anti CTLA 4) saņēma attiecīgi 3,3% un 20,2% pacientu kombinētās un ķīmijterapijas grupās.

37. tabulā apkopoti OS, PFS un ORR efektivitātes rezultāti pēc histoloģijas iepriekš noteiktas apakšgrupas analīzēs.

37. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc histoloģijas (CA209743)

	Epitelioīds (n = 471)		Ne-epitelioīds (n = 134)	
	nivolumabs + ipilimumabs (n = 236)	ķīmijterapija (n = 235)	nivolumabs + ipilimumabs (n = 67)	ķīmijterapija (n = 67)
Kopējā dzīvildze				
Gadījumi	157	164	43	55
Riska attiecība (95% TI)[a]	0.85 (0.68, 1.06)		0.46 (0.31, 0.70)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)	18.73 (17.05, 21.72)	16.23 (14.09, 19.15)	16.89 (11.83, 25.20)	8.80 (7.62, 11.76)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	41.2 (34.7, 47.6)	31.8 (25.7, 38.1)	39.5 (27.5, 51.2)	9.7 (3.8, 18.9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Riska attiecība (95% TI)[a]	1.14 (0.92, 1.41)		0.58 (0.38, 0.90)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)	6.18 (5.49, 7.03)	7.66 (7.03, 8.31)	8.31 (3.84, 11.01)	5.59 (5.13, 7.16)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	38.6%	47.2%	43.3%	26.9%
(95% TI)[b]	(32.3, 45.1)	(40.7, 53.8)	(31.2, 56.0)	(16.8, 39.1)
Atbildes reakcijas ilgums	8.44	6.83	24.02	4.21
Mediāna (mēneši) (95% TI)[c]	(7.16, 14.59)	(5.59, 7.13)	(8.31, N.A.)	(2.79, 7.03)

[a] Riska attiecības pamatojas uz nestratificētu Cox proporcionālā riska modeli.
[b] Ticamības intervāls pamatojas uz Clopper and Pearson metodi
[c] Mediāna aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

38. tabulā apkopoti OS, PFS un ORR efektivitātes rezultāti pēc sākotnējā audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš noteiktas apakšgrupas analīzēs.

38. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		**PD-L1 ≥ 1% (n = 451)**	
	Nivolumabs + ipilimumabs (n = 57)	**ķīmijterapija (n = 78)**	**nivolumabs + ipilimumabs (n = 232)**	**ķīmijterapija (n = 219)**
Kopējā dzīvildze				
Gadījumi	40	58	150	157
Riska attiecība (95% TI)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)[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)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Riska attiecība (95% TI)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)[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)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(95% TI)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(37,6; 51,1)

[a] Riska attiecība pamatojas uz nestratificētu Cox proporcionālā riska modeli.
[b] Mediānas aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[c] Ticamības intervals pamatojas uz Clopper and Pearson metodi

Kopumā CA209743 pētījumā tika iekļauti 157 pacienti ar ĻPM vecumā no 75 gadiem (78 nivolumaba grupā kopā ar ipilimumaba grupu un 79 ķīmijterapijas grupā). Šajā pētījuma apakšgrupā nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju tika novērota HR 1,02 (95% TI: 0,70, 1,48) OS. Tika pierādīts lielāks nopietnu blakusparādību un zāļu lietošanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, salīdzinot ar visiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr šīs apakšgrupu analīzes izpētes rakstura dēļ nevar izdarīt galīgus secinājumus.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu pētījums (CA209214), salīdzinājums ar sunitinibu

Nivolumaba 3 mg/kg drošums un efektivitāte kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba, ārstējot progresējošu metastātisku NŠK, ir vērtēti 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā (CA209214). Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar iepriekš neārstētu, progresējošu vai metastātisku nieru šūnu karcinomu ar gaišo šūnu komponenti. Primārā efektivitātes populācija ietvēra vidēja/augsta riska pacientus ar vismaz vienu vai vairākiem no 6 prognostiskajiem riska faktoriem, atbilstoši Starptautiskās Metastātiskas RCC datubāzes konsorcija (IMDC) kritērijiem (mazāk nekā gadu no sākotnējās nieru šūnu karcinomas diagnozes līdz randomizācijai, Karnovska funkcionālais stāvoklis < 80%, hemoglobīns zemāks par normas apakšējo robežu, koriģētais kalcijs, kas ir lielāks par 10 mg/dl, trombocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu). Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar Karnovska funkcionālo stāvokli < 70% un pacienti ar anamnēzē vai vienlaicīgi esošām metastāzēm smadzenēs, aktīvu autoimūnu slimību vai

medicīniskiem stāvokļiem, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Pacientus stratificēja pēc IMDC prognostiska novērtējuma un reģiona.

Pētījumā tika randomizēti 1096 pacienti, no kuriem 847 pacientiem bija vidēja vai augsta riska NŠK un kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba (n = 425), kas tika ievadīts intravenozi 60 minūtes kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu, kas tika ievadīts intravenozi vairāk nekā 30 minūtes ik pēc 3 nedēļām 4 devas, kam sekoja 3 mg/kg nivolumaba monoterapija ik pēc 2 nedēļām vai sunitinibs (n = 422) 50 mg dienā, lietojot to perorāli 4 nedēļas, pēc tam 2 nedēļas izlaižot, katru ciklu. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīniskais ieguvums vai līdz ārstēšana vairs nebija panesama. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 12 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam ik pēc 6 nedēļām pirmo gadu, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta, ja pacients saņēma klīnisku ieguvumu un saskaņā ar pētnieka vērtējumu. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS, ORR un PFS, ko noteica BICR vidēja vai augsta riska pacientiem.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 21-85 gadi), 38% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 8% pacientu ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija vīrieši (73%) un baltās rases (87%), un 31% un 69% pacientu sākotnējais KPS bija attiecīgi 70-80% un 90-100%. Laika mediāna no sākotnējās diagnozes līdz randomizācijai bija 0,4 gadi gan 3 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu grupā, gan sunitiniba grupā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 7,9 mēneši (robežās: 1 diena - 21,4+ mēneši) ar nivolumabu un ipilimumabu ārstētiem pacientiem un 7,8 mēneši (robežās: 1 - 20,2+ mēneši) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem. 29% pacientu nivolumaba lietošana kopā ar ipilimumabu tika turpināta pēc progresēšanas.

Efektivitātes rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem ir parādīti 39. tabulā (primārā analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 17,5 mēneši un ar minimālo novērošanas ilgumu 60 mēneši) un 19. attēlā (minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši).

OS rezultāti papildus aprakstošajā analīzē, kas tika veikta pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas, liecina, ka iznākumi atbilst sākotnējai primārajai analīzei.

39. tabula. Efektivitātes rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem (CA209214)

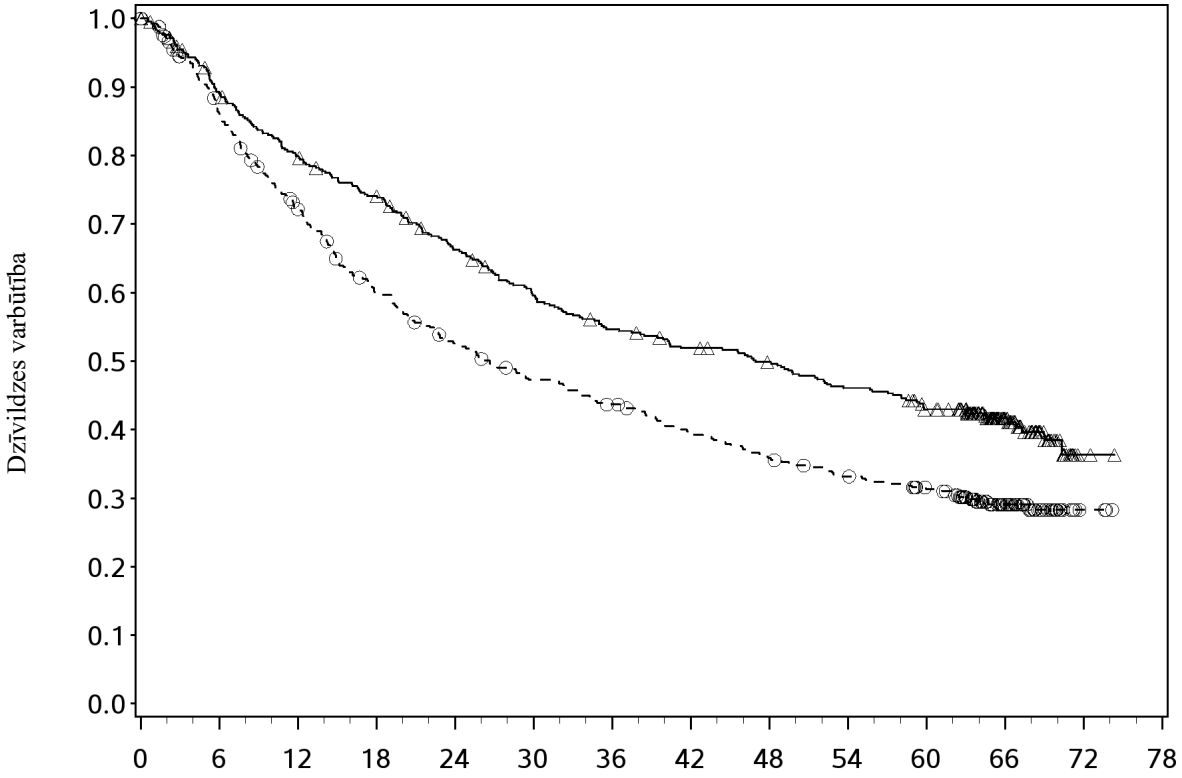
	nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)	**sunitinibs (n = 422)**
	Primārā analīze vismaz 17,5 mēnešus ilga novērošana	
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	140 (33%)	188 (45%)
Riska attiecība[a]	0.63	
99.8% TI	(0,44; 0,89)	
p vērtība[b, c]	< 0,0001	
Mediāna (95% TI)	NA (28,2; NA)	25,9 (22,1, NA)
Rādītājs (95% TI)		
Pēc 6 mēnešiem	89,5 (86,1; 92,1)	86.2 (82,4, 89,1)
Pēc 6 mēnešiem	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riska attiecība[a]	0,82	
99,1% TI	(0,64; 1,05)	
p vērtība[b,h]	0,0331	
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,71; 15,51)	8.4 (7,03, 10,81)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)		sunitinibs (n = 422)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% TI)	(36,9; 46,5)		(22,4, 31,0)
Atšķirība ORR (95% TI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
p vērtība[e,f]		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	137 (32,2%)		107 (25.4%)
Stabila slimība (SD)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[g]			
Mēneši (diapazons)	NA ($1,4^{+}$-$25,5^{+}$)		18,17 ($11,3^{+}$-$23,6^{+}$)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9-11,3)		3,0 (0,6-15,0)
	Atjaunināta analīze* vismaz 60 mēnešus ilga novērošana		
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	242 (57%)		282 (67%)
Riska attiecība[a]		0,68	
95% TI		(0,58; 0,81)	
Mediāna (95% TI)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Rādītājs (95% TI)			
Pēc 24 mēnešiem	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57,1)
Pēc 36 mēnešiem	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
Pēc 48 mēnešiem	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
Pēc 60 mēnešiem	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Riska attiecība[a]		0,73	
95% TI		(0,61; 0,87)	
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% TI)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Atšķirība ORR (95% TI)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Stabila slimība (SD)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[g]			
Mēneši (diapazons)	NA (50,89-NA)		19,38 (15,38-25,10)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)	sunitinibs (n = 422)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

[a] Pamatojas uz stratificētā proporcionālā riska modeli.
[b] Pamatojas uz stratificētā *log-rank* testa rezultātiem.
[c] p vērtība ir salīdzināta ar alfa 0,002, lai sasniegtu statistisko ticamību.
[d] Strata koriģētā starpība.
[e] Pamatojoties uz stratificēto *DerSimonian-Laird* testu.
[f] Lai sasniegtu statistisko ticamību, p vērtība tiek salīdzināta ar alfa 0,001.
[g] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[h] p vērtība tiek salīdzināta ar alfa 0,009, lai sasniegtu statistisko ticamību.
"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.
NA – nav attiecināms.
* Aprakstošā analīze balstīta uz datu ievākšanas beigu datumu: 2021. gada 26. februāris.

19. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar vidēja vai augsta riska pakāpi (CA209214) - minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

—△—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 242/425), mediāna un 95,0% TI: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 282/422), mediāna un 95,0% TI: 26,64 (22,08, 33,54)

Atjaunināta aprakstoša OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem novērošanas periods bija vismaz 24 mēneši. Šīs analīzes laikā riska attiecība bija 0,66; (99,8% TI 0,48-0,91) ar 166/425 gadījumiem kombinētajā grupā un 209/422 gadījumiem sunitiniba grupā. Vidēja un augsta riska pacientiem OS ieguvumu novēroja nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā, salīdzinot ar sunitinibu, neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. OS mediāna audzējiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% netika

sasniegta nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā, un bija 19,61 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,52; 95% TI: 0,34; 0,78). Audzējiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% OS mediāna bija 34,7 mēneši nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā un 32,2 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,70; 95% TI: 0,54; 0,92).

CA209214 pētījumā randomizēja arī 249 pacientus ar labvēlīgu riska pakāpi pēc IMDC kritērijiem nivolumaba un ipilimumaba grupā (n = 125) vai sunitiniba grupā (n = 124). Šie pacienti netika vērtēti kā daļa no primārās efektivitātes populācijas. Pēc vismaz 24 mēnešus ilgas novērošanas OS pacientiem ar labvēlīgu riska pakāpi, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu riska attiecība, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, bija 1,13 (95% TI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas OS RA bija 0,94 (95% TI: 0,65; 1,37).

Nav datu par ipilimumaba lietošanu kombinācijā ar nivolumabu pacientiem ar tikai ne gaišo šūnu histoloģiju pirmās līnijas NŠK gadījumā.

CA209214 pētījumā pacienti ≥ 75 gadu vecumā bija 8% no visiem vidēja/augsta riska pacientiem, un nivolumaba un ipilimumaba kombinācija šajā apakšgrupā uzrādīja skaitliski mazāku ietekmi uz OS, salīdzinot ar kopējo populāciju (HR 0,97, 95% TI: 0,48, 1,95) ar vismaz 17,5 mēnešus ilgu novērošanas periodu. Ņemot vērā šīs apakšgrupas mazo izmēru, no šiem datiem nevar izdarīt galīgus secinājumus.

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu salīdzinot ar sunitinibu (CA2099ER)

Randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA2099ER) tiks vērtēts 240 mg nivolumaba kombinācijā ar 40 mg kabozantinibu drošums un efektivitāte kā pirmās izvēles ārstēšana progresējošas / metastātiskas NŠK gadījumā. Pētījumā piedalījās pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar progresējošu vai metastātisku NŠK ar gaišo šūnu komponenti, pacienta vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītāju pēc Karnovska skalas (KPS) ≥ 70% un izmērāmu slimības statusu saskaņā ar RECIST 1.1. versiju (iekļaušana neatkarīgi no PD-L1 statusa vai IMDC riska grupas). No dalības pētījumā bija izslēgti pacienti ar autoimūnu slimību vai citām veselības problēmām, kuru ārstēšanā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, pacienti, kas iepriekš bija ārstēti ar kādu no anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti-CTLA-4 antivielām, pacienti ar slikti kontrolētu hipertensiju, neskatoties uz antihipertensijas līdzekļu lietošanu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un nekontrolētu virsnieru mazspēju. Pacienti tika stratificēti atbilstoši IMDC prognozes rādītājam, audzēja PD-L1 ekspresijai un reģionam.

Kopumā 651 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 240 mg nivolumabu (n = 323) intravenozi ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar 40 mg kabozantiniba vienu reizi dienā iekšķīgi vai sunitinibu (n = 328) 50 mg dienā, iekšķīgi lietojot 4 nedēļas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, lietojot nivolumabu līdz 24 mēnešiem. Terapija pēc Pētnieka sākotnējā progresēšanas vērtējuma, kā noteikts RECIST 1.1. versijā, bija atļauta, ja pacientam bija pētnieka konstatēts klīnisks ieguvums un pētījuma zāļu panesība. Pirmais audzēja novērtējums pēc dalības uzsākšanas tika veikts 12 nedēļas (± 7 dienas) pēc randomizācijas. Turpmāk līdz 60. nedēļai audzējs tika vērtēts ik pēc 6 nedēļām (± 7 dienas), bet pēc tam — ik pēc 12 nedēļām (± 14 dienas) līdz radiogrāfiski konstatētai progresēšanai, kas apstiprināta, veicot maskētu, neatkarīgu, centralizētu ekspertīzi (BICR) (*Blinded Independent Central review*). Primārais efektivitātes rādītājs bija BICR noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Papildu efektivitātes rādītāji bija kopējā dzīvildze (OS) un objektīvā atbildes reakcija (ORR) kā galvenie sekundārie mērķa kritēriji.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Mediānais vecums bija 61 gads (diapazons: 28-90), 38,4% bija 65 gadus veci un vecāki, bet 9,5% bija 75 gadus veci un vecāki. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (73,9%) un baltās rases (81,9%). Astoņi procenti pacientu bija mongoloīdās rases, KPS rādītājs dalības sākumā bija 70 līdz 80% 23,2 % pacientu un 90 līdz 100% 76,5 % pacientu. Pacientu sadalījums pa IMDC riska kategorijām bija 22,6% labvēlīgs, 57,6% vidējs un 19,7% slikts. Kas attiecas uz audzēja PD-L1 ekspresiju, 72,5 % pacientu PD-L1 ekspresija bija < 1% vai nenoteikta, bet 24,9 % pacientu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. 11,5 % pacientu bija audzēji ar

sarkomatoīdām iezīmēm. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 14,26 mēneši (diapazons: 0,2–27,3 mēneši) ar nivolumabu un kabozantinibu ārstētiem pacientiem un 9,23 mēneši (diapazons: 0,8–27,6 mēneši) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz PFS, OS un ORR pacientiem, kas pēc randomizācijas bija kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā (salīdzinājumā ar sunitiniba grupu). Primārajā analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti (minimālais novērošanas ilgums 10,6 mēneši; novērošanas laika mediāna 18,1 mēnesis) ir parādīti 40. tabulā.

40. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA2099ER)

	nivolumabs+ kabozantinibs (n = 323)	**sunitinibs (n = 328)**
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riska attiecība[a]	0,51	
95% TI	(0,41; 0,64)	
p vērtība[b, c]	< 0,0001	
Mediāna (95 % TI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riska attiecība[a]	0,60	
98.89% TI	(0,40; 0,89)	
p vērtība[b,c,e]	0,0010	
Mediāna (95 % TI)	NA	NA (22,6; NA.)
Rādītājs (95% TI)		
Pēc 6 mēnešiem	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81.9; 89.5)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% TI)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Atšķirība ORR (95% TI)[g]	28,6 (21,7; 35,6)	
p vērtība[h]	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabila slimība(SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[d]		
Mēneši (diapazons)	20,17 (17,31, NA)	11,47 (8,31; 18,43)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

[a] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli. Bīstamības attiecība ir nivolumabs un kabozantinibs, salīdzinot ar sunitinibu.
[b] Log-rank tests stratificēts pēc IMDC prognostiskā riska rādītāja (0, 1-2, 3-6), PD-L1 audzēja ekspresijas (≥ 1% pret < 1% vai nenoteiktu) un reģiona (ASV / Kanāda / R Eiropa / Z Eiropa, ROW), kā norādīts IRT.
[c] divpusējas p vērtības no stratificēta regulāra *log-rank* testa.
[d] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[e] Statistiskās nozīmības robeža p vērtība < 0,0111.
[f] TI, pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.
[g] Strata koriģētā objektīvās atbildes reakcijas starpība(nivolumabs + kabozantinibs - sunitinibs), Pamatojoties uz stratificēto *DerSimonian-Laird* testu.
[h] divpusēja p vērtība no CMH testa.
NA = nav attiecināms.

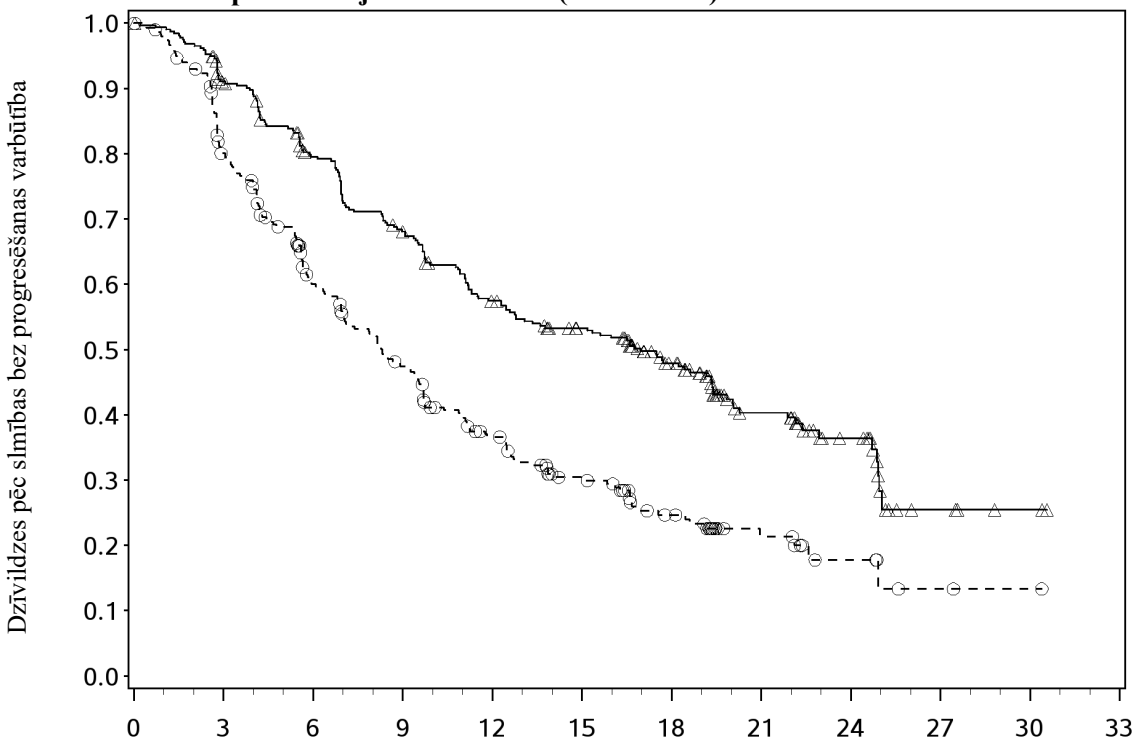
Primārā PFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai (40. tabula). PFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi.

PFS ieguvums tika novērots nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā, salīdzinot ar suntinibu neatkarīgi no IMDC riska kategorijas. Mediānā PFS labvēlīgā riska grupai netika sasniegta nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un bija 12,81 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,60; 95 % TI: 0,37; 0,98). Mediānā PFS vidējā riska grupai bija 17,71 mēnesis un nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 8,38 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,54; 95 % TI: 0,41; 0,73). Mediānā PFS augsta riska grupai bija 12,29 mēneši nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 4,21 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,36; 95 % TI: 0,23; 0,58).

PFS ieguvums tika novērots nivolumaba kombinācijā ar kabozantiniba grupu, salīdzinot ar sunitinibu neatkarīgi no audzēja PD L1 ekspresijas. Mediānā PFS pie audzēja PD L1 ekspresijas ≥ 1% bija 13,08 mēneši nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 4,67 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,45; 95 % TI: 0,29; 0,68). Pie audzēja PD L1 ekspresijas < 1% mediānā PFS bija 19,84 mēneši nivolumaba kabozantiniba kombinācijas grupā un 9,26 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,50; 95 % TI: 0,38; 0,65).

Aktualizēta PFS un OS analīze tika veikta, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 16,0 mēnešus, un novērošanas laika mediāna bija 23,5 mēneši (skatīt 20. un 21. attēlu). PFS risku attiecība bija 0,52 (95 % TI: 0,43; 0,64). OS risku attiecība bija 0,66 (95 % TI: 0,50; 0,87). Aktualizētie efektivitātes dati (PFS un OS) apakšgrupās, ņemot vērā IMDC riska kategorijas un PD-L1 ekspresijas līmeņus, apstiprināja sākotnējos rezultātus. Ņemot vērā aktualizēto analīzi, mediānā PFS ir sasniegta labvēlīgā riska grupā.

20. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes (CA2099ER)



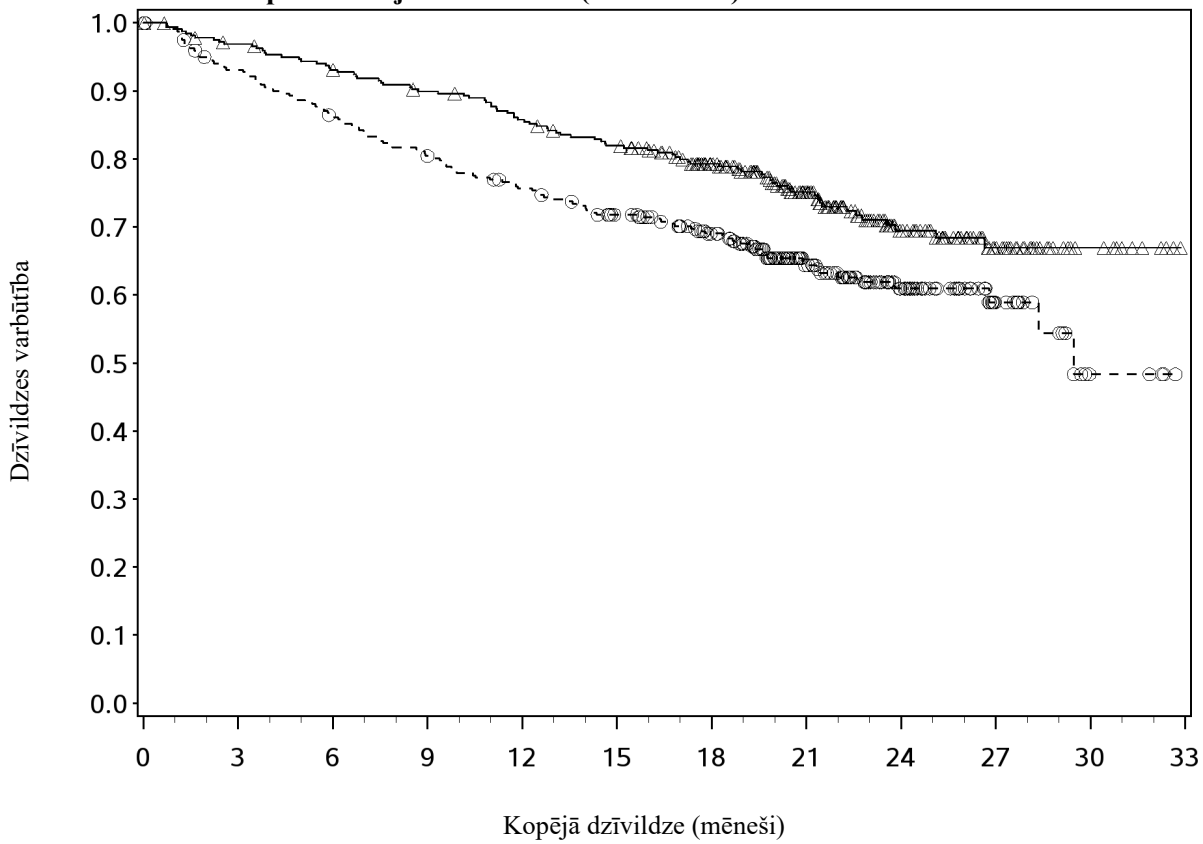
Dzīvildze pēc slimības bez progresēšanas pēc BICR (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + kabozantinibs											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinibs											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△—— Nivolumabs + kabozantinibs (gadījumi: 175/323), mediāna un 95% TI: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 206/328), mediāna un 95,0% TI:8,31 (6,93; 9,69)

21. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA2099ER)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + kabozantinibs											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinibs											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△—— Nivolumabs + kabozantinibs (gadījumi: 86/323), mediāna un 95% TI: NA
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 116/328), mediāna un 95% TI: 29,47 (28,35 NA)

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba monoterapijas pētījums, salīdzinot ar everolimu (CA209025)
Nivolumaba 3 mg/kg lielu, monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu NŠK, kas raksturīga ar nepārprotamu šūnu iesaisti, ir vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209025. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija slimības progresēšana 1 vai 2 iepriekšēju antiangiogēnu terapijas shēmu laikā vai pēc tām un kuri jau bija saņēmuši ne vairāk par 3 sistēmiskas terapijas shēmām. Pacientu novērtējums pēc Karnovska skalas (KPS) bija ≥ 70%. Šajā pētījumā pacienti tika iekļauti neatkarīgi no PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē bija jebkādas metastāzes smadzenēs vai ārstēšana ar zīdītāju rapamicīna (mTOR) inhibitoriem, vai kuram bija aktīva autoimūna slimība vai patoloģijas, kas ārstējamas ar sistēmiskiem imūnsupresantiem.

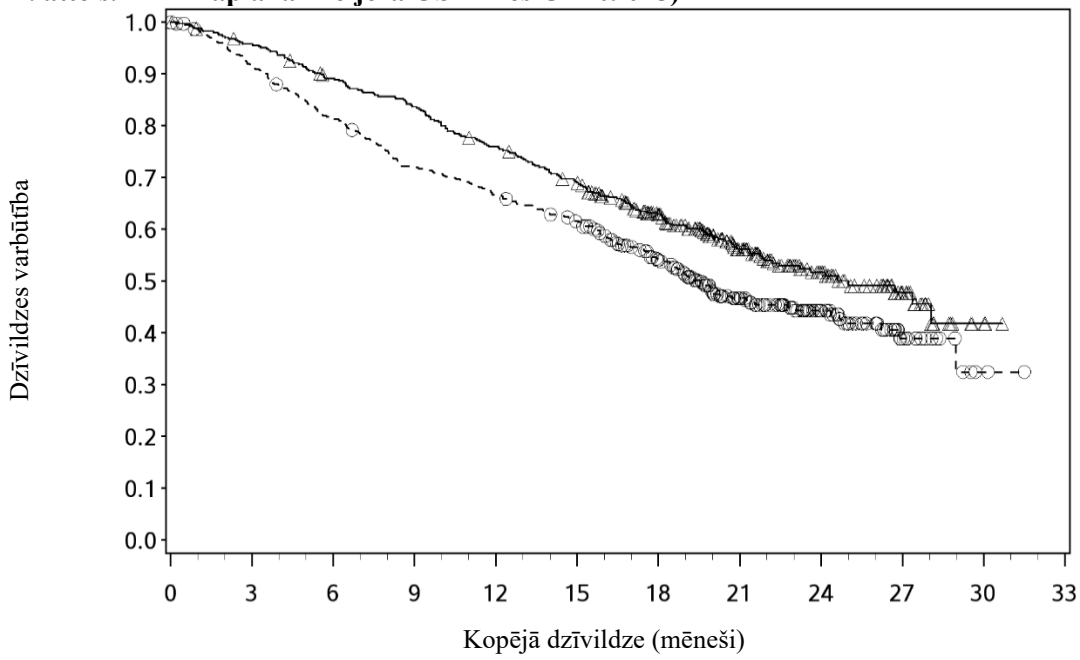
Kopā 821 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg lielas nivolumaba (n = 410) ik pēc divām nedēļām 60 minūšu ilgu intravenozu infūziju veidā vai everolima lietotu 10 mg dienā perorāli (n = 411). Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji pirmo reizi tika vērtēti astoņas nedēļas pēc randomizācijas. Vēlāk vērtēšana pirmajā gadā tika turpināta ik pēc astoņām nedēļām, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām, līdz tika novērota progresēšana vai tika pārtraukta ārstēšana – atkarībā no tā, kas notika vēlāk. To pacientu, kuriem terapija tika pārtraukta nevis progresēšanas, bet citu iemeslu dēļ, audzēju vērtēšana tika turpināta arī pēc terapijas pārtraukšanas. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta, ja pacientam bija klīnisks ieguvums un saskaņā ar pētnieka vērtējumu panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Sekundārie efektivitātes novērtējumi bija ORR un PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 18–88). 40% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 9% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (88%) un vīrieši (75%), un starp viņiem bija pārstāvētas visas Sloana-Keteringa Memoriālā vēža pētījumu centra riska grupas. Terapijas sākumā 34% un 66% pacientu KPS bija attiecīgi 70–80% un 90–100%. Vairums pacientu (72%) jau bija saņēmis vienu antiangiogēnas terapijas kursu. Gan nivolumaba, gan everolima grupā laika mediāna starp pirmreizējo diagnozes noteikšanu un randomizāciju bija 2,6 gadi. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,5 mēneši (0–29,6+ mēneši) ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem un 3,7 mēneši (no sešām dienām līdz 25,7+ mēnešiem) ar everolimu ārstētajiem pacientiem.

44% pacientu nivolumaba lietošana tika turpināta arī pēc slimības progresēšanas.

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 22. attēlā.

22. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes CA209025)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

—△—— Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 183/410), vidēji un 95% TI: 25,00 (21,75, NP)
- - -❍- - - Everolims 10 mg (gadījumi: 215/411), mediāna un 95% TI: 19,55 (17,64, 23,06)

Pētījumā iepriekš noteiktā starpposma analīzē, kad novēroja 398 gadījumus (70% no galīgajai analīzei plānotajiem gadījumiem), pierādīja statistiski ticamu OS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti nivolumaba lietošanai salīdzinājumā ar everolimu. (41. tabula un 22. attēls.) OS ieguvumu novēroja neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa.
Efektivitātes rezultāti ir parādīti 41. tabulā.

41. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209025)

	nivolumabs (n = 410)		everolims (n = 411)
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	183 (45%)		215 (52%)
Riska attiecība		0,73	
98,52% TI		(0,57, 0,93)	
p vērtība		0,0018	
Mediāna (95% TI)	25,0 (21,7, NA)		19,6 (17,6, 23,1)
Rādītājs (95% TI)			
6 mēnešos	89,2 (85,7, 91,8)		81,2 (77,0, 84,7)
12 mēnešos	76,0 (71,5, 79,9)		66,7 (61,8, 71,0)
Objektīva atbildes reakcija	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% TI)	(21,0, 29,6)		(3,4, 8,0)
Riska attiecība (95% TI)		5,98 (3,68, 9,72)	
p vērtība		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Stabila slimība (SD)	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	11,99 (0,0–27,6^{+}).		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	3,5 (1,4, 24,8)		3,7 (1,5–11,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Riska attiecība		0,88	
95% TI		(0,75, 1,03)	
p vērtība		0,1135	
Mediāna (95% TI)	4,6 (3,71, 5,39)		4,4 (3,71, 5,52)

"+" apzīmē cenzētu novērojumu.
NA = nav aprēķināms.

Laika mediāna līdz objektīvas atbildes reakcijas sākumam bija 3,5 mēneši (diapazons: 1,4–24,8 mēneši) pēc nivolumaba terapijas sākuma. Četrdesmit deviņiem (47,6%) pacientiem ar atbildes reakciju tika novērota 0,0–27,6^{+} mēnešus ilga nepārtraukta atbildes reakcija.

Kopējās dzīvildzes uzlabošanos ar laiku varētu papildināt ar slimību saistīto simptomu vājināšanās un ar slimību nesaistītās QoL uzlabošanās, ko novērtēja, izmantojot validētas un drošas skalas – Pretvēža terapijas funkcionālās nieru un slimības simptomu vērtēšanas (FKSI-DRS) skalu un EuroQoL EQ-5D skalu. Nivolumaba grupas pacientiem tika novērota acīmredzami nozīmīga simptomu vājināšanās (minimālā nozīmīgā atšķirība jeb MID bija pēc FKSI-DRS skalas iegūto vērtējuma punktu skaita izmaiņas par 2 punktiem, $p < 0,001$), un viņiem bija ievērojami labāks laiks līdz stāvokļa uzlabojumam (RA = 1,66, 95% TI 1,33–2,08; $p < 0,001$). Lai gan abas pētījuma grupas saņēma aktīvas zāles, par QoL iegūtie dati ir interpretējami, ņemot vērā, ka šis bija atklāts pētījums, un tie jāvērtē piesardzīgi.

3.b/4. fāzes drošuma pētījums (CA209374)
Papildu dati par drošumu un aprakstošo efektivitāti pieejami pētījumā CA209374, atklāta 3. b/4. fāzes nivolumaba monoterapijas (terapija ar 240 mg ik pēc 2 nedēļām) drošuma pētījumā pacientu ar progresējošu vai metastātisku NŠK (n = 142) ārstēšanai, ieskaitot 44 pacientus ar neskaidru šūnu histoloģiju.

Pacientiem ar neskaidru šūnu histoloģiju, ar vismaz aptuveni 16,7 mēnešu novērošanas periodu ORR un laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija attiecīgi 13,6% un 10,2 mēneši. Klīniskā aktivitāte tika novērota neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa.

Klasiska Hodžkina limfoma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar AVD, salīdzinot ar brentuksimaba vedotīnu kombinācijā ar AVD (CA2098UT)
Nivolumaba kombinācijas ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu (AVD) drošums un efektivitāte, lietojot to pieaugušo un pusaudžu no 12 gadu vecuma ar iepriekš neārstētu III vai IV stadijas kHL ārstēšanai vērtēta randomizētā, daudzcentru, atklātā 3. fāzes pētījumā.

Kopumā tika randomizēti 994 pacienti attiecībā 1:1, lai saņemtu nivolumabu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju (n = 496) vai brentuksimaba vedotīnu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju (BV + AVD) (n = 498). Randomizācijas stratifikācijas faktori bija vecums (12-17 gadi, salīdzinot ar 18-60 gadiem, salīdzinot ar > 60 gadiem), starptautiskais prognostiskais vērtējums (0-3, salīdzinot ar 4-7) un iepriekš plānota staru terapija ar PET noteiktas atlikušās slimības gadījumā (bija, salīdzinot ar nebija). Audzēja novērtējums tika veikts 4-8 nedēļas pēc 6. devu lietošanas cikla vai pēc pētījuma ārstēšanas pārtraukšanas. Primārais efektivitātes rezultāts bija PFS, ko noteica pētnieks. Papildu efektivitātes kritērijs bija OS, EFS un pilnīgas metaboliskās atbildes reakcijas rādītājs ārstēšanas beigās.

Pētījuma populācija bija pacienti ar histoloģiski pierādītu, no jauna diagnosticētu, iepriekš neārstētu III vai IV stadijas kHL (nodulāra skleroze, jauktu šūnu, ar limfocītiem bagāta vai limfocītu noplicināta, vai citādi neprecizēta) un divās dimensijās mērāmu slimību (vismaz viens perēklis ar lielāko diametru > 1,5 cm). Pacienti ar limfocītu dominējošu nodulāro Hodžkina limfomu netika iekļauti pētījumā. Pacientiem tika veikta visa ķermeņa vai ierobežota visa ķermeņa PET-CT skenēšana 42 dienu laikā pirms randomizācijas. Pacienti ar aktīvu autoimūnu saslimšanu, slimībām, kam nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, perifērisku neiropātiju, kas ir > 2. pakāpes, aktīvu intersticiālu pneimonītu vai intersticiālu plaušu slimību, vai CNS limfomu tika izslēgti no pētījuma.

Pacienti abās ārstēšanas grupās 6 devu lietošanas ciklu laikā katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā intravenozi saņēma:

- 240 mg nivolumaba 30 minūšu laikā kombinācijā ar doksorubicīnu (25 mg/m^2), vinblastīnu (6 mg/m^2) un dakarbazīnu (375 mg/m^2) ik pēc 2 nedēļām pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 80 kg); vai
- 3 mg/kg nivolumaba 30 minūšu laikā kombinācijā ar doksorubicīnu (25 mg/m^2), vinblastīnu (6 mg/m^2) un dakarbazīnu (375 mg/m^2) ik pēc 2 nedēļām pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 80 kg); vai
- 1,2 mg/kg brentuksimaba vedotīna kombinācijā ar doksorubicīnu (25 mg/m^2), vinblastīnu (6 mg/m^2) un dakarbazīnu (375 mg/m^2) ik pēc 2 nedēļām pieaugušajiem un pusaudžiem.

Sākotnējie raksturlielumi tika līdzsvaroti starp visiem randomizētajiem pacientiem abās ārstēšanas grupās. Pētamās populācijas vecuma mediāna bija 27 gadi (diapazons: 12-83) un 31 pacients (6%) bija ≥ 65 gadus vecs. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (75%), un 56% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (56%), 1 (38%) vai 2 (5%). 36% pacientu bija III stadijas kHL un 64% pacientu bija IV stadijas kHL diagnozes noteikšanas brīdī. Nivolumaba + AVD grupā 338 pacientiem (68,1%) starptautiskais prognostiskais rādītājs (*International Prognotic Score*, IPS) bija 0-3 un 158 pacientiem (31,9%) IPS bija 4-7 diagnozes noteikšanas brīdī.

Veicot iepriekšnoteiktu starpposma analīzi (minimālais novērošanas laiks 2,4 mēneši), tika pierādīta statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās, lietojot nivolumabu kombinācijā ar AVD ķīmijterapiju, salīdzinot ar
BV + AVD ar RA = 0,42 (95% TI: 0,27; 0,67). Atjaunotajā aprakstošajā analīzē ar minimālo novērošanas laiku 30,4 mēneši dati par OS vēl nebija precīzi. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 42. tabulā un 23. attēlā.

42. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti (CA2098UT)

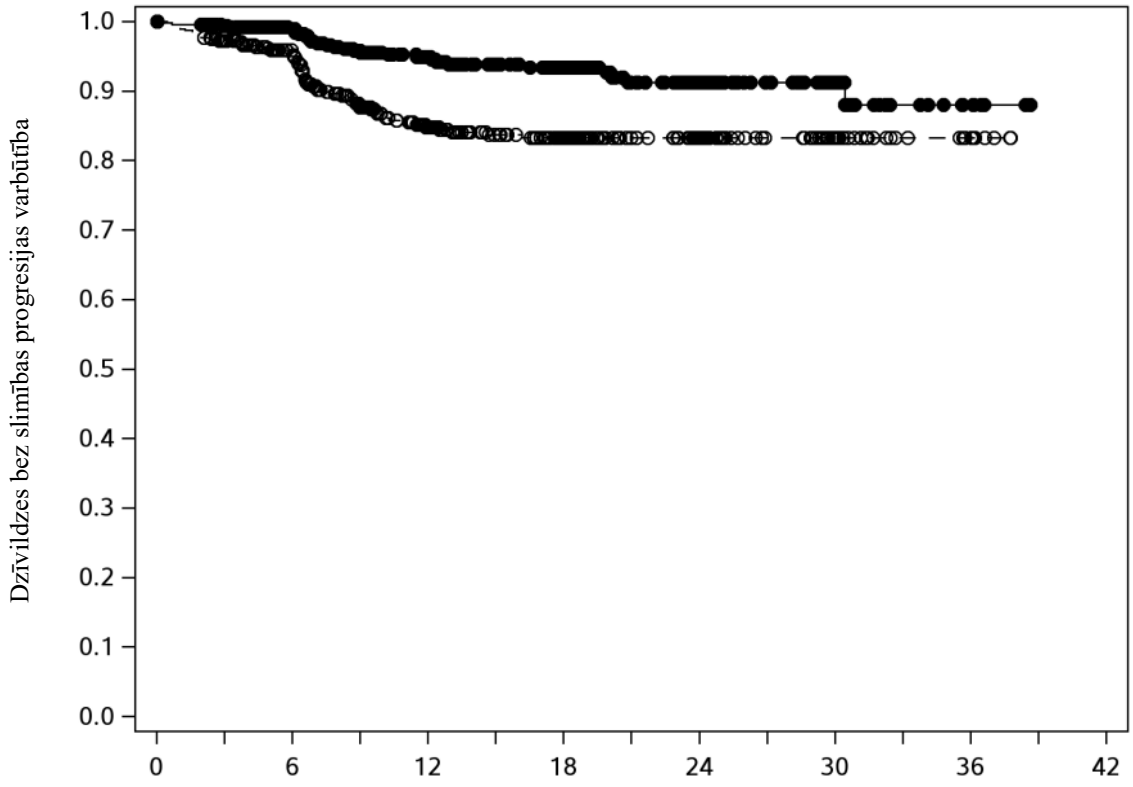
	nivolumabs + AVD (n = 496)	**BV + AVD (n = 498)**
	Minimālais novērošanas laiks: 2,4 mēneši	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi (%)	28/496 (5,6)	62/498 (12,4)
Riska attiecība	0,42	
(95% TI)[a]	(0,27; 0,67)	
p vērtība[b]	< 0,0001	
Mediāna (mēneši)[c] (95% TI)	NA	NA

[a] RA ir nivolumabs + AVD pret BV + AVD pēc Cox proporcionālā riska modeļa stratifikācijas pēc vecuma (12-17 gadi, salīdzinot ar 18-60 gadiem, salīdzinot ar > 60 gadiem), IPS (0-3, salīdzinot ar 4-7) un iepriekš plānota staru terapija ar PET noteiktas atlikušās slimības gadījumā (bija, salīdzinot ar nebija) saskaņā ar Onkoloģijas pacientu iekļaušanas tīklu (*Oncology Patient Enrollment Network*, OPEN).

[b] Vienpusējs *long-rank* pārākuma tests, stratificēts pēc tiem pašiem faktoriem kā Cox proporcionālā riska modelī.

[c] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

23. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes (CA2098UT)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + AVD							
496	412	285	189	93	36	6	0
BV + AVD							
498	396	249	165	89	32	9	0

——●—— Nivolumabs + AVD (gadījumi: 28/496), mediāna un 95% TI: NA
- - -○- - - BV + AVD (gadījumi: 62/498), mediāna un 95% TI: NA

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2022. gada 15. decembrim; minimālais novērošanas laiks 2,4 mēneši.

Atklāts 2. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu (CA209744)
2. fāzes, uz risku pamatotā, atbildes reakcijai pielāgotā, atklātā pētījumā tika novērtēts 3 mg/kg nivolumaba lietošanas drošums un efektivitāte kombinācijā ar 1,8 mg/kg brentuksimaba vedotīnu recidivējošas vai refraktāras kHL ārstēšanā pēc vienas iepriekšējas terapijas. R1 kohortā bija iekļauti 28 pacienti ar zemu recidīva risku, bet R2 kohortā bija iekļauti 44 pacienti ar standarta recidīva risku. Riska stratifikācijai tika ņemta vērā slimības stadija sākotnējās diagnozes noteikšanas laikā, laiks līdz recidīvam (no terapijas beigām), B simptomi vai ekstranodāla slimība recidīva laikā, plaša slimība, kuras gadījumā staru terapija bija kontrindicēta recidīva laikā, vai recidīvs iepriekšējās staru terapijas vietā, kā parādīts 43. tabulā. Pirms iekļaušanas pētījumā CD30 ekspresija netika mērīta.

43. tabula. Riska stratifikācijas algoritms pētījumam CA209744

Stadija sākotnējās diagnozes noteikšanas laikā	Laiks līdz recidīvam (no terapijas beigām)	B simptomi vai ekstranodāla slimība recidīva laikā, plaša slimība, kuras gadījumā staru terapija bija kontrindicēta recidīva laikā, vai recidīvs iepriekšējās staru terapijas vietā	Recidīva riska kategorija
IA, IIA	≥ 12 mēneši	Nav	**R1 kohorta Zems risks**
	3-12 mēneši (≤ 3 cikli un nebija staru terapijas)	Nav	
IB, IIB, IIIA	> 12 mēneši	Nav	
Visi pārējie			**R2 kohorta Standarta risks**

Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 6 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam turpinājās līdz slimības progresēšanai vai terapijas pabeigšanai vai pārtraukšanai. R1 kohortas kopējie primārie efektivitātes rezultāti bija pilnīgas metaboliskās atbildes reakcijas (*complete metabolic response*, CMR) rādītājs pēc BICR jebkurā laikā pirms staru terapijas un EFS rādītājs pēc BICR pēc 3 gadiem. R2 kohortas primārais efektivitātes rezultāts bija CMR rādītājs pēc BICR jebkurā laikā pirms augstas devas ķīmijterapijas un ACŠT (ADĶT/ACŠT). Papildu efektivitātes rezultāti ietvēra ORR pēc BICR pēc 4 nivolumaba kombinācijas ar brentuksimaba vedotīnu cikliem un PFS rādītāju pēc BICR pēc 3 gadiem. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši anti-PD(L) 1/2 vai brentuksimaba vedotīnu, tika izslēgti no pētījuma.

Visi pacienti tika iekļauti indukcijas fāzē un saņēma ārstēšanu ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu. Pacientiem, kuriem pētnieks novērtēja audzēja progresēšanu pēc diviem cikliem, ārstēšana tika pārtraukta. Pacienti, kuri nesasniedza CMR pēc 4 nivolumaba un brentuksimaba vedotīna kombinācijas cikliem, pārgāja uz intensifikācijas fāzi un saņēma 2 ciklus (R1 kohorta) vai 2-4 ciklus (R2 kohorta) brentuksimaba vedotīna kopā ar 90 mg/m^2/dienā bendamustīna, lai palīdzētu sasniegt CMR. Pacienti, kuri R1 kohortā sasniedza CMR pēc 4 nivolumaba un brentuksimaba vedotīna kombinācijas cikliem, pirms konsolidācijas fāzes saņēma vēl 2 nivolumaba un brentuksimaba vedotīna kombinācijas ciklus. Pacienti, kuri sasniedza CMR pēc indukcijas vai intensifikācijas, pārgāja uz konsolidācijas fāzi, kur viņi saņēma staru terapiju (R1 kohorta) vai ADĶT/ACŠT (R2 kohorta).

Sākotnējie raksturlielumi bija līdzsvaroti ārstēšanas grupās. Lielākā daļa pacientu bija vecuma grupā no ≥ 5 gadiem līdz < 18 gadiem gan R1, gan R2 kohortās (attiecīgi 64,3% un 70,5%). R1 kohortā tika ārstēti 3 bērni (5-11 gadi), 15 pusaudži (12-17 gadi) un 10 pieaugušie (18-30 gadi), bet R2 kohortā tika ārstēti 4 bērni (5-11 gadi), 27 pusaudži (12-17 gadi) un 13 pieaugušie (18-30 gadi). R1 kohortā 64,3% bija sieviešu dzimuma, bet R2 kohortā 65,9% bija vīriešu dzimuma pārstāvji. Pētījuma sākumā R1 kohortā 64,3% bija IIA stadijas slimība, bet R2 kohortā pētījuma sākumā attiecīgi 25%, 22,7% un 25% bija IIA, IIB un IVA stadijas slimība. Abās kohortās vidējais funkcionālā stāvokļa rādītājs pēc Karnofska un Lanska skalas bija > 95%. R1 kohortā 82,1% laiks no iepriekšējās terapijas beigām līdz recidīvam bija ≥ 12 mēneši. R2 kohortā 36,4% pacientu laiks no iepriekšējās terapijas beigām līdz recidīvam bija < 3 mēneši, savukārt 40,9% pacientu laiks no iepriekšējās terapijas beigām līdz recidīvam bija ≥ 3 mēneši līdz < 12 mēneši. 96,4% pacientu R1 kohortā bija recidīvs pēc iepriekšējās terapijas, savukārt R2 kohortā sadalījums starp recidivējošu (45,5%) un refraktāru (54,5%) atbildes reakciju uz iepriekšējo terapiju kopumā bija vienmērīgs.

Visi pacienti R1 un R2 kohortās pirms tam saņēma pretvēža terapiju. Visbiežākā iepriekšējā pretvēža terapija bija OEPA/COPDAC gan R1 kohortā (42,9%), gan R2 kohortā (45,5%).

Ārstēto pediatrisko pacientu sākotnējie raksturlielumi un iepriekšējās vēža terapijas atbilda visu CA209744 pētījumā ārstēto pacientu rādītājiem.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 44. tabulā.

44. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209744)

	R1 kohorta Zems recidīva risks		R2 kohorta Standarta recidīva risks	
	Visi ārstētie pacienti (n = 28)	**Ārstētie pediatriskie pacienti (n = 18)**	**Visi ārstētie pacienti (n = 44)**	**Ārstētie pediatriskie pacienti (n = 31)**
Pilnīga metaboliskā atbildes reakcija pirms konsolidācijas[a,b]				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
95% TI	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs pēc 4 indukcijas cikliem[c]				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
95% TI	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Pilnīga metaboliskā atbildes reakcija, n (%)				
	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Daļēja metaboliskā atbildes reakcija, n (%)				
	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

[a] Aprēķinā izmantots to pacientu skaits, kuri bija novērtējami attiecībā uz atbildes reakciju. Visiem ārstētajiem pacientiem/ārstētajiem pediatriskajiem pacientiem bija novērtējama atbildes reakcija.
Seši pacienti R1 kohortā un 11 pacienti R2 kohortā pirms konsolidācijas saņēma brentuksimaba vedotīnu kombinācijā ar bendamustīnu kā intensifikācijas ķīmijterapiju, jo viņi nesasniedza CMR pēc 4 indukcijas cikliem ar nivolumabu kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu.

[b] R1 kohortā 22 pacienti pētījuma laikā turpināja konsolidāciju ar staru terapiju. R2 kohortā 41 pacientam tika veikta ADĶT + ACŠT kā konsolidācija (32 pētījuma laikā un 9 ārpus pētījuma pēc galvenā pētnieka ieskatiem).

[c] Aprēķinā izmantots to pacientu skaits, kuri bija novērtējami pēc 4 nivolumaba + brentuksimaba vedotīna cikliem.

Atklāts 2. fāzes pētījums (CA209205) un atklāts 1.b fāzes pētījums (CA209039) par nivolumaba monoterapiju

Nivolumaba 3 mg/kg drošums un efektivitāte, lietojot to monoterapijā recidivējošas vai refraktāras kHL ārstēšanai pēc ACŠT vērtēta divos daudzcentru, atklātos vienas grupas pētījumos (CA209205 un CA209039).

CA209205 ir 2. fāzes, atklāts, multikohortu, vienas grupas nivolumaba pētījums kHL gadījumā. Tajā iekļauti 243 pacienti, kuriem bija veikta ACŠT; A kohortā tika iekļauti 63 pacienti (26%), kuri iepriekš nebija ārstēti ar brentuksimaba vedotīnu, B kohortā tika iekļauti 80 pacienti (33%), kuri bija saņēmuši brentuksimaba vedotīnu pēc neveiksmīgas ACŠT; un C kohortā tika iekļauti 100 pacienti (41%), kuri bija saņēmuši brentuksimaba vedotīnu pirms un/vai pēc ACŠT, no kuriem 33 pacienti (14%) bija saņēmuši vedotīnu tikai pirms ACŠT. Visi pacienti saņēma 3 mg/kg nivolumaba monoterapiju intravenozi 60 minūtes ilgas infūzijas veidā reizi 2 nedēļās. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 9 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas, un pēc tam turpinājās līdz slimības progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ORR, kā to noteikusi IRRC vērtējumā. Papildu efektivitātes kritērijs bija atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS.

CA209039 ir 1.b fāzes, atklāts, daudzcentru, devas kāpināšanas vairāku devu nivolumaba pētījums recidivējoša/refraktāra hematoloģiska vēža gadījumā, un šajā pētījumā piedalījās 23 pacienti ar kHL, kuriem lietoja 3 mg/kg nivolumaba monoterapiju; no tiem 15 pacienti iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar brentuksimaba vedotīnu kā glābējterapiju pēc ACŠT, līdzīgi kā B kohortā pētījumā CA209205. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 4 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas, un pēc tam turpinājās līdz slimības progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai. Efektivitātes novērtējumi ietvēra pētnieka vērtētu ORR, kas retrospektīvi novērtēts IRRC, un atbildes reakcijas ilgumu.

Dati par 80 pacientiem pētījuma CA209205 B kohortā un 15 pacientiem pētījumā CA209039, kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju ar brentuksimaba vedotīnu pēc ACŠT, tika integrēti. Tika prezentēti arī papildu dati 100 pacientiem pētījuma CA209205 C kohortā, kuri bija saņēmuši brentuksimabu pirms un/vai pēc ACŠT. Sākotnējie raksturlielumi abos pētījumos un kohortās bija līdzīgi (skatīt tālāk 45. tabulu).

45. tabula. Pacientu sākotnējie raksturlielumi pētījuma CA209205 B kohortā, C kohortā un pētījumā CA209039

	Pētījuma CA209205 B kohorta un pētījums CA209039 (n = 95)	CA209205 B kohorta[a] (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 C kohorta[b] (n = 100)
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19-69)
Dzimums	61 (64%) V 34 (36%) S	51 (64%) V 29 (36%) S	10 (67%) V 5 (33%) S	56 (56%) V 44 (44%) S
ECOG statuss				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 iepriekšējas sistēmiskās terapijas izvēles	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Pirms staru terapijas	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Pirms ACŠT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Gadi no pēdējās transplantācijas līdz pirmajai pētījuma terapijas devai, mediāna (min.-maks.)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0)

[a] 18/80 pacientiem pētījuma CA209205 B kohortā (22,5%) sākotnēji bija B-simptomi.
[b] 25/100 pacientiem pētījuma CA209205 C kohortā (25%) sākotnēji bija B-simptomi.

Efektivitāti abos pētījumos vērtēja viena un tā pati IRRC. Rezultāti ir parādīti 46. tabulā.

46. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar recidivējošu/refraktāru klasisku Hodžkina limfomu

Skaits (n)/ minimālais novērošanas ilgums (mēneši)	CA209205 B kohorta[a] un CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 B kohorta[a] (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Objektīva atbildes reakcija, n (%); (95% TI)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Pilnīga remisija (CR), n (%); (95% TI)	6 (6%); (2; 13)	6 (8%); (3; 16)	0 (0%); (0; 22)
Daļēja remisija (PR), n (%); (95% TI)	57 (60%); (49; 70)	48 (60%); (48; 71)	9 (60%); (32; 84)
Stabila slimība, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)[b]			
Mediāna (95% TI)	13,1 (9,5; NA)	13,1 (8,7; NA)	12,0 (1,8; NA)
Diapazons	$0,0^{+}$-$23,1^{+}$	$0,0^{+}$-$14,2^{+}$	1,8-$23,1^{+}$
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Novērošanas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.
[a] Datu iesniegšanas laikā novērošana turpinājās.
[b] Datu cenzēšanas rezultātā B kohortā dati nav stabili ierobežota atbildes reakcijas ilguma (*duration of response*, DOR) dēļ.
NA = nav attiecināms.

Atjauninātie efektivitātes rezultāti, kas iegūti par ilgāku novērošanas periodu B kohortā (vismaz 68,7 mēneši) un pētījuma CA209205 C kohortā (vismaz 61,9 mēneši) ir parādīti turpmāk 47. tabulā.

47. tabula. Aktualizēti efektivitātes rezultāti pacientiem ar recidivējošu/refraktāru klasisko Hodžkina limfomu pēc ilgāka novērošanas perioda pētījumā CA209205

Skaits (n)/ minimālais novērošanas laiks (mēneši)	CA209205 B kohorta (n = 80/68,7)	CA209205 C kohorta (n = 100/61,9)[a]
Objektīva atbildes reakcija, n (%); (95% TI)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Pilnīga remisija (CR), n (%); (95% TI)	11 (14%); (7;23)	21 (21%); (14;30)
Daļēja remisija (PR), n (%); (95% TI)	46 (58%); (46;69)	54 (54%); (44;64)
Stabila slimība, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Atbildes reakcijas ilgums visiem ar atbildes reakciju uz terapiju (mēneši) [b]		
Mediāna (95% TI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30.9)
Diapazons	$0,0^{+}$-$71,0^{+}$	($0,0^{+}$, $59,8^{+}$)
CR reakcijas ilgums (mēneši)		
Mediāna (95% TI)	30,3 (2,4; NA)	26,4 (7,1; NA)
Diapazons	$0,7^{+}$-$50,0^{+}$	($0,0^{+}$, $55,7^{+}$)
PR reakcijas ilgums (mēneši)		
Mediāna (95%TI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Diapazons	$0,0^{+}$-67.9^{+}	($0,0^{+}$, $55,9^{+}$)
Laika līdz atbildes reakcijai mediāna		
Mēneši (diapazons)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Novērošanas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (95% TI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Rādītājs (95%TI) pēc 60 mēnešiem	16 (6; 29)	15 (6; 28)
Kopējā dzīvildze		
Mediāna	Nav sasniegts	Nav sasniegts
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	72 (60; 81)	67 (56; 75)

"+" Nozīmē cenzētu novērojumu.

[a] Pacientiem C kohortā (n = 33), kuri bija saņēmuši brentuksimaba vedotīnu tikai pirms ACŠT, ORR bija 73% (95% TI: 55; 87), CR – 21% (95% TI: 9; 39), PR – 52% (95% TI: 34; 69). Atbildes reakcijas ilguma mediāna – 13,5 mēneši (95% TI: 9,4; 30,9).

[b] Noteikts, izmantojot datus par personām ar CR vai PR.

NA = nav attiecināms.

B-simptomi pētījumā CA209205 sākotnēji bija 22% pacientu (53/243). Nivolumaba terapijas rezultātā 88,7% pacientu (47/53) B-simptomi ātri mazinājās, un laika mediāna līdz to izzušanai bija 1,9 mēneši.

Post-hoc analīzē par 80 pacientiem no pētījuma CA209205 B kohortas 37 nebija atbildes reakcijas uz iepriekš saņemto ārstēšanu ar brentuksimaba vedotīnu. Starp šiem 37 pacientiem ārstēšana ar nivolumabu rezultējās ar 62,2% (23/37) ORR. Atbildes reakcijas ilguma mediāna ir 25,6 mēneši (10,6;56,5) 23 pacientiem ar atbildes reakciju uz nivolumabu, kuriem nebija atbildes reakcijas uz iepriekš lietotu brentuksimaba vedotīna terapiju.

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis

Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot metastātisku vai recidivējošu GKPŠV, ir vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209141. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti ar histoloģiski apstiprinātu recidivējošu vai metastātisku GKPŠV (mutes dobuma, rīkles, balsenes) III/IV stadijā un kuriem nav piemērota lokālā radikāla terapija (ķirurģiska vai staru terapija ar ķīmijterapiju vai bez tās) un kuriem slimība bija progresējusi platīnu saturošas shēmas laikā, vai sešu mēnešu laikā pēc tās un kuriem funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 vai "1". Iepriekš saņemtā platīnu saturošā shēma tika izmantota adjuvantai vai neoadjuvantai primāras, recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 vai cilvēka papilomas vīrusa (CPV) statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama imūnsupresija, recidivējošām vai metastātiskām deguna un rīkles karcinomām, nezināmas primārās izcelsmes plakanšūnu karcinomām, siekalu dziedzeru vai neplakanšūnu audzējiem (piemēram, gļotādas melanomām) vai aktīvām metastāzēm smadzenēs vai leptomeningālām metastāzēm. Pacienti ar ārstētām metastāzēm smadzenēs bija piemēroti, ja vismaz divas nedēļas pirms iekļaušanas bija atjaunojies viņu sākotnējais neiroloģiskais stāvoklis vai ja viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus vai lietoja stabilas vai arvien mazākas kortikosteroīdu dienas devas, kuru lielums bija līdzvērtīgs < 10 mg prednizona.

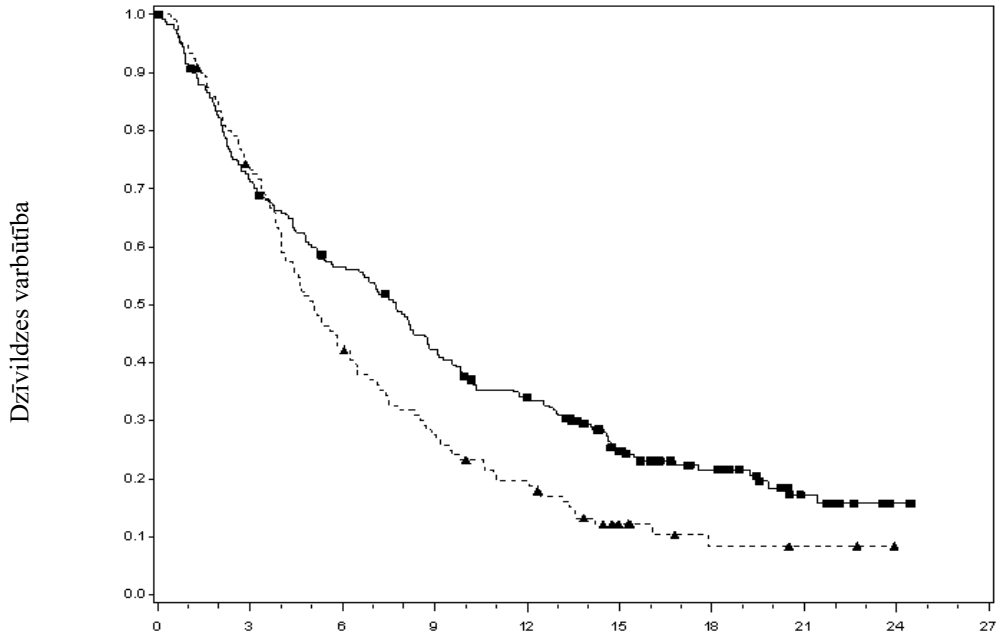
Kopā tika randomizēts 361 pacients, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n = 240) ik pēc divām nedēļām, ievadot 60 minūšu laikā, vai (pēc pētnieka izvēles) 400 mg/m^2 piesātinošu cetuksimaba devu, pēc tam vienu reizi nedēļā ievadot 250 mg/m^2 cetuksimaba (n = 15), vai vienu reizi nedēļā 40–60 mg/m^2 metotreksāta (n = 52) vai vienu reizi nedēļā 30–40 mg/m^2 docetaksela (n = 54). Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekš izmantotas cetuksimaba terapijas. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji pēc RECIST 1.1. versijas tika vērtēti deviņas nedēļas pēc randomizācijas, un vēlāk vērtēšana tika turpināta ik pēc sešām nedēļām. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta nivolumabu saņēmušajiem pacientiem, ja viņiem bija klīnisks ieguvums un saskaņā ar pētnieka vērtējumu viņi panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti bija pētnieka novērtētā PFS un ORR. Lai novērtētu efektivitāti saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju definētajā 1, 5 un 10% līmenī, tika veiktas iepriekš definēto apakšgrupu papildu analīzes.

Pirms randomizācijas tika sistemātiski uzkrāti pirms pētījuma sākuma ņemtie audzēja audu paraugi, lai veiktu plānotās efektivitātes analīzes saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Pacientu vecuma mediāna bija 60 gadu (diapazons: 28–83), 31% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 5% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. 83% pacientu bija vīrieši, un 83% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija "0" (20% pacientu) vai "1" (78% pacientu), 77% pacientu bija atmetuši smēķēšanu vai joprojām smēķēja, 90% pacientu slimība bija 4. stadijā, 66% pacientu bija vismaz divi bojājumi, attiecīgi 45, 34 un 20% pacientu jau bija saņēmuši vienu, divas, trīs vai vairāk sistēmiskas terapijas shēmas, un 25% pacientu bija pozitīvi attiecībā uz HPV-16 statusu.

Pētījumā minimālais novērošanas ilgums bija 11,4 mēneši, un salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija saņēmuši pētnieka izvēlētās shēmas, nivolumaba lietošanai randomizētiem pacientiem tika novērota statistiski nozīmīga OS uzlabošanās. Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 24. attēlā. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 48. tabulā.

24. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209141)



Kopējā dzīvildze (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Pētnieka izvēle								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 184/240), mediāna un 95% TI: 7,72 (5,68–8,77)
- - -▲- - - Pētnieka izvēle (gadījumi: 105/121), mediāna un 95% TI: 5,06 (4,04–6,24)

48. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209141)

	nivolumabs (n = 240)		**pētnieka izvēle (n = 121)**
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	184 (76,7%)		105 (86,8%)
Riska attiecība[a]		0,71	
(95% TI)		(0,55–0,90)	
p vērtība[b]		0,0048	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	7,72 (5,68–8,77)		5,06 (4,04–6,24)
Rādītājs (95% TI) pēc sešiem mēnešiem	56,5 (49,9–62,5)		43,0 (34,0–51,7)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	34,0 (28,0–40,1)		19,7 (13,0–27,3)
Rādītājs (95% TI) pēc 18 mēnešiem	21,5 (16,2–27,4)		8,3 (3,6–15,7)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	204 (85,0%)		104 (86,0%)
Riska attiecība		0,87	
95% TI		(0,69–1,11)	
p vērtība		0,2597	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	2,04 (1,91–2,14)		2,33 (1,97–3,12)
Rādītājs (95% TI) pēc sešiem mēnešiem	21,0 (15,9–26,6)		11,1 (5,9–18,3)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	9,5 (6,0–13,9)		2,5 (0,5–7,8)

	nivolumabs (n = 240)	pētnieka izvēle (n = 121)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% TI)	(9.3–18.3)	(2.4–11.6)
Riska attiecība (95% TI)	2,49 (1,07–5,82)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabila slimība (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5–8,5+)

[a] Atvasināts no stratificētā proporcionālā riska modeļa.
[b] p vērtība ir atvasināta no *log rank* testa, stratificējot pēc iepriekš saņemtas cetuksimaba terapijas, atbilstošais O'Braiena-Fleminga efektivitātes nozīmības robežvērtības līmenis ir 0,0227.
[c] Nivolumaba grupā diviem pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju un septiņiem pacientiem ar daļēju atbildes reakciju audzēja PD-L1 ekspresija bija < 1%.

Audzēja PD-L1 ekspresija kvantitatīvi tika noteikta 67% nivolumaba grupas pacientu un 82% pētnieka izvēlēto zāļu grupas pacientu. Abās terapijas grupās, nivolumabs, salīdzinot ar pētnieka izvēlētajām zālēm) audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi bija līdzsvaroti visos iepriekš definētajos audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņos - ≥ 1% (55, salīdzinot ar 62%), ≥ 5% (34, salīdzinot ar 43%) vai ≥ 10% (27, salīdzinot ar 34%).

Nivolumaba grupas pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju visos definētajos ekspresijas līmeņos tika novērota lielāka labākas dzīvildzes varbūtība nekā pētnieka izvēlēto zāļu grupas pacientiem. OS ieguvums audzēja PD-L1 ekspresijas ≥ 1%, ≥ 5% un ≥ 10% līmenī bija līdzīgs (skatīt 49. tabulu).

49. tabula. OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (CA209141)

PD-L1 ekspresija	nivolumabs	pētnieka izvēlētās zāles	
	OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas		
	Gadījumu skaits (pacientu skaits)		Nestratificētā riska attiecība (95% TI)
< 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)

Pētnieciskas *post hoc* analīzes laikā izmantojot nevalidētu metodi, audzēja šūnu PD-L1 ekspresija un ar audzēju saistīto imūno šūnu (*tumour-associated immune cell* - TAIC) PD-L1 ekspresija tika analizēta saistībā ar nivolumaba terapeitisko efektivitāti, to salīdzinot ar pētnieka izvēlēto zāļu efektivitāti. Šīs analīzes rezultāti liecināja, ka ne tikai audzēja šūnu PD-L1 ekspresija, bet arī TAIC PD-L1 ekspresija ir saistāma ar ieguvumu no ārstēšanas ar nivolumabu atbilstoši pētnieka izvēlei (skatīt 50. tabulu). Tā kā apakšgrupās bija maz pacientu, un analīze bija pētnieciska, pēc šiem datiem nav iespējams izdarīt precīzus secinājumus.

50. tabula. Efektivitāte atkarībā no audzēja šūnu un TAIC PD-L1 ekspresijas (CA209141)

	OS mediāna[a] (mēneši) RA[b] (95% TI)		PFS mediāna[a] (mēneši) RA[b] (95% TI)		ORR (%) (95% TI)[c]	
	nivolumabs	**pētnieka izvēlētās zāles**	**nivolumabs**	**pētnieka izvēlētās zāles**	**nivolumabs**	**pētnieka izvēlētās zāles**
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ daudz TAIC[d] (61 lietoja nivolumabu, 47 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	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+ retas TAIC[d] (27 lietoja nivolumabu, 14 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	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+ daudz TAIC[d] (43 lietoja nivolumabu, 25 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	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+ retas TAIC[d] (27 lietoja nivolumabu, 10 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	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 un PFS tika aprēķināta pēc Kaplana-Meijera metodes.

[b] Riska attiecība katrā apakšgrupā tika iegūta no Koksa proporcionālā riska modeļa, kā vienīgo kovariātu izmantojot lietotās zāles.

[c] ORR ticamības intervāls ir aprēķināts pēc Klopera-Pīrsona metodes.

[d] PD-L1+ TAIC klātbūtne audzēja mikrovidē tika novērtēta kvantitatīvi un, pamatojoties uz patologa vērtējumu, raksturota kā "daudzskaitlīga", "vidēja" un "reta". "Daudzskaitlīgā" un "vidējā" grupa tika apvienota, lai definētu grupu "daudz".

Pacienti, kuriem saskaņā ar pētnieka novērtējumu bija primārais orofaringeāls vēzis, tika testēti attiecībā uz CPV (nosakot ar imūnhistoķīmijas p16 metodi). Novērotais OS ieguvums nebija atkarīgs no CPV statusa (CPV pozitīviem pacientiem RA = 0,63, 95% TI 0,38–1,04; CPV negatīviem pacientiem RA = 0,64, 95% TI 0,40–1,03; un pacientiem ar nezināmu CPV statusu RA = 0,78, 95% TI 0,55–1,10).

Pacientu ziņotie rezultāti tika vērtēti pēc EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 un trīs līmeņu EQ-5D. 15 nedēļas ilgās novērošanas laikā ar nivolumabu ārstētie pacienti ziņoja par noturīgiem rezultātiem, bet pētnieku izvēlēto zāļu saņemšanai iedalītajiem pacientiem tika novērota būtiska fizisko, emocionālo un sociālo funkciju un veselības stāvokļa pasliktināšanās, kā arī simptomu (piemēram, nespēka, dispnojas, ēstgribas zuduma, sāpju, sajūtu traucējumu un sociālo kontaktu trūkuma) pastiprināšanās. Dati par pacientu ziņotajiem rezultātiem ir interpretējami atklātā pētījuma dizaina kontekstā, tādēļ pret tiem ir jāizturas piesardzīgi.

Progresējoša urotēlija karcinoma

Urotēlija karcinomas adjuvanta ārstēšana

Randomizēts 3. fāzes pētījums par adjuvantu nivolumaba lietošanu salīdzinājumā ar placebo lietošanu (CA209274)
Nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte urotēlija karcinomas adjuvantai ārstēšanai vērtēta ar placebo kontrolētā randomizētā dubultmaskētā 3. fāzes daudzcentru pētījumā CA209274. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem veikta muskuļus invadējušas urotēlija karcinomas (MIUC) radikāla rezekcija, kas sākotnēji radusies urīnpūslī vai urīnceļu augšdaļā (nieru bļodiņā vai urīnvadā). MIUC patoloģiskās stadijas kritēriji, kas definē lielam riskam pakļautus pacientus, bija ypT2-ypT4a vai ypN$^+$ neoadjuvantu cisplatīna ķīmijterapiju saņēmušiem pieaugušiem pacientiem un pT3-pT4a vai pN$^+$ neoadjuvantu cisplatīna ķīmijterapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kuri tai vai nu nebija piemēroti, vai bija no tās atteikušies. Pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no viņu PD-L1 statusa, kuru vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 vai 1 punkts (2 punkti pēc ECOG skalas bija atļauti neoadjuvantai cisplatīna ķīmijterapijai nepiemērotiem pacientiem). Audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu diagnosticētu vai iespējamu autoimūnu slimību, kā arī pacienti, kas 28 dienu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu ievadīšanas bija saņēmuši jebkādu ķīmijterapiju, staru terapiju, bioloģiskas izcelsmes pretvēža zāles, intravezikālu terapiju vai pētāmas zāles.

Pavisam tika randomizēti 709 pacienti, lai viņi līdz recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā vienu gadu ik pēc divām nedēļām saņemtu vai nu 240 mg nivolumaba (n = 353), vai placebo (n = 356). No šiem pacientiem 282 pacientiem (140 nivolumaba grupā un 142 placebo grupā) audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. Randomizēšana tika stratificēta pēc patoloģisko mezgliņu statusa (N+ pret N0/x ar < 10 izoperētu mezgliņu pret N0 ar ≥ 10 izoperētu mezgliņu), audzēja šūnu PD-L1 ekspresijas (≥ 1% pret < 1%/nenosakāmas) un neoadjuvantas cisplatīna ķīmijterapijas izmantošanas. Audzēja vērtēšanai paredzētajai attēlveidošanai bija jānotiek ik pēc 12 nedēļām no pirmās devas ievadīšanas datuma līdz 96. nedēļai, pēc tam ik pēc 16 nedēļām 96.–160. nedēļā, un pēc tam ik pēc 24 nedēļām līdz recidīvam ārpus urotēlija vai ārstēšanas pārtraukšanai (atkarībā no tā, kas notiks vēlāk), bet ne ilgāk kā piecus gadus. Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (*disease-free survival*, DFS) visiem randomizētajiem pacientiem un DFS randomizētajiem pacientiem, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. DFS bija definēta kā laiks starp randomizēšanas datumu un pirmā dokumentētā recidīva rašanos (lokāli urotēlijā, lokāli ārpus urotēlija vai distāli) saskaņā ar pētnieka novērtējumu vai nāves iestāšanos (jebkura iemesla dēļ), atkarībā no tā, kas notiks agrāk. Starp sekundāriem efektivitāti raksturojošiem mērķa kritērijiem bija kopējā dzīvildze (OS).

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Pacientu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% vidējais vecums bija 66 gadi (diapazons: 34–92 gadi). 76% bija vīrieši, un 76% bija baltās rases pārstāvji. 82% pacientu bija muskuļus invadējis urīnpūšļa vēzis, 18% pacientu bija urīnceļu augšdaļas urotēlija karcinoma (nieru bļodiņās un urīnvadā), 42% pacientu bija neoadjuvanti saņēmuši cisplatīnu, 45% pacientu radikālās rezekcijas laikā bija N+ statuss, pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 (61%), 1 (37%) vai 2 (2%) punkti, un 7% pacientu hemoglobīna līmenis bija < 10 g/dl.

Definētās primārās starpposma analīzes laikā vērtējot pacientus, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1% (nivolumaba grupā minimālais novērošanas laiks bija 6,3 mēneši, un novērojumu ilguma mediāna bija 22,1 mēnesis), pētījumā ir novērots, ka salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem nivolumaba saņemšanai randomizētajiem pacientiem bija būtiski uzlabojusies DFS. Atbilstoši pētnieka vērtējumam DFS mediāna nebija sasniegta (95% TI 21,19, NS) nivolumaba grupā, salīdzinot ar 8,41 mēnesi (95% TI 5,59; 21,19) placebo grupā. RA 0,55 (98,72% TI 0,35; 0,85), p vērtība = 0,0005. Primārā DFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai. DFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi.

Vērtējot pēc atjauninātajiem aprakstošās DFS analīzes rezultātiem par pacientiem, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1% (minimālais novērošanas laiks bija 11,4 mēneši, un novērojumu ilguma mediāna bija 25,5 mēneši nivolumaba grupā), ir apstiprinājusies DFS uzlabošanās.

Šīs aprakstošās atjauninātās analīzes efektivitātes rezultāti ir parādīti 51. tabulā un 25. attēlā.

51. tabula. Pētījumā CA209274 iegūtie efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%

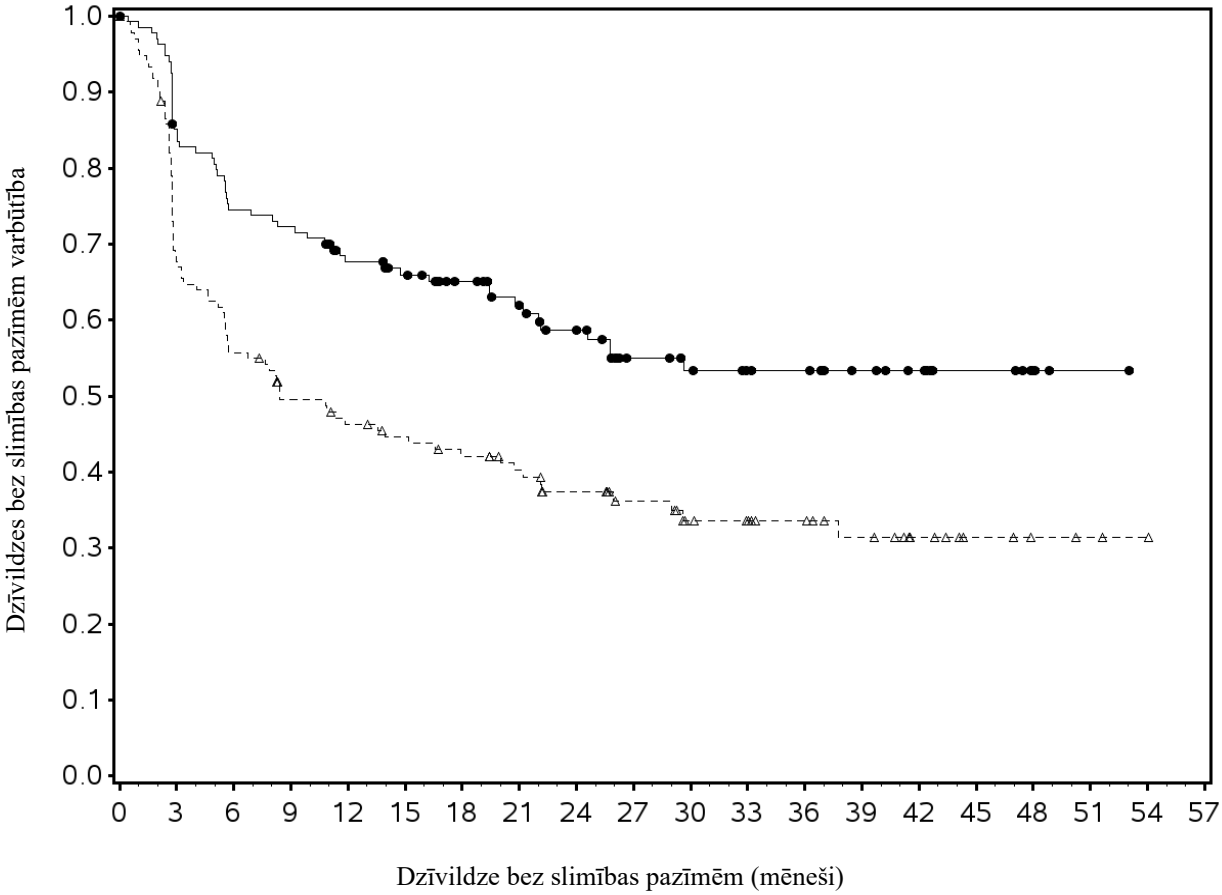
	nivolumabs (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm	Minimālais novērošanas ilgums bija 11,4 mēneši	
Gadījumi (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Riska attiecība (95% TI)[a]	0,53 (0,38, 0,75)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[b]	NS (22,11, NA)	8,41 (5,59, 20,04)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NS: nav sasniegts; NA: nav aprēķināms.

[a] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli. Riska attiecība, salīdzinot nivolumabu ar placebo.

[b] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

25. attēls. Kaplana-Meijera DFS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209274)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -△- - - Placebo (gadījumi: 85/142), mediāna un 95% TI: 8,41 (5,59, 20,04)

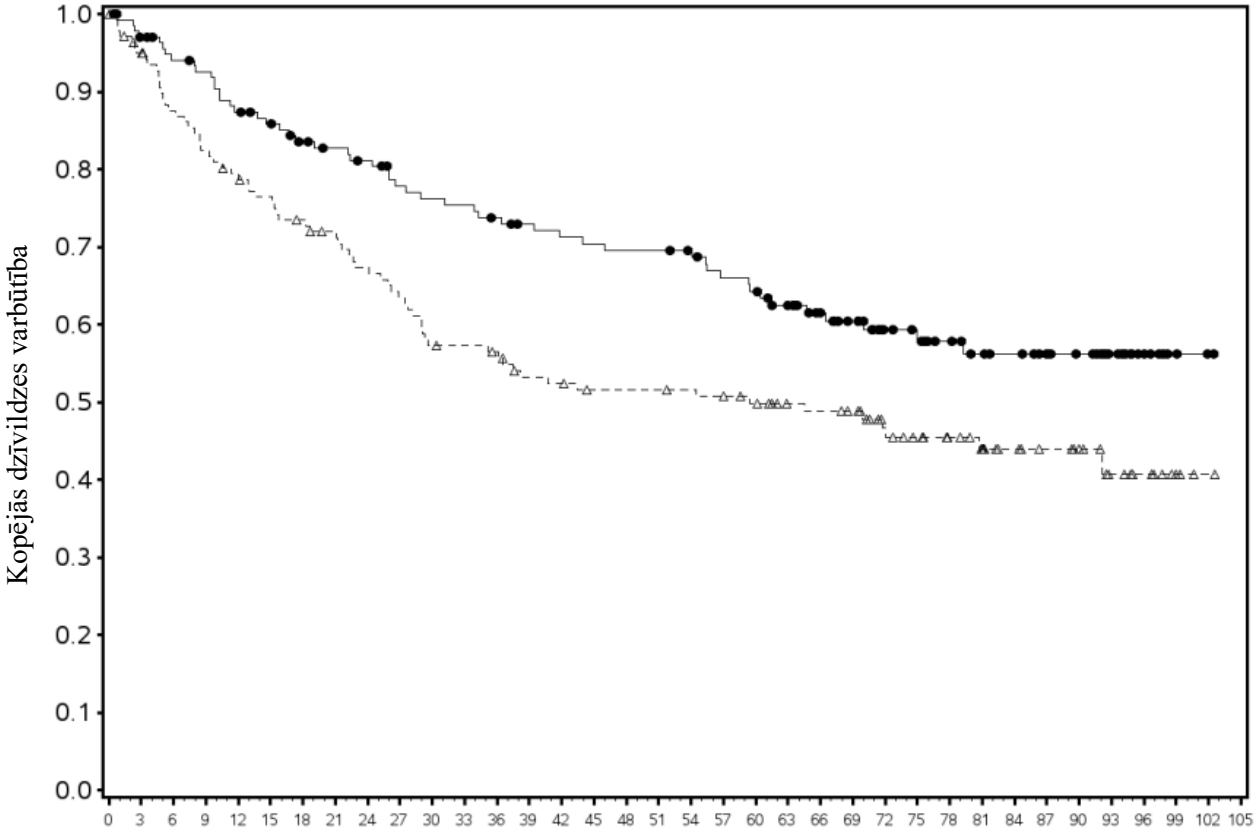
—●—— Nivolumabs (gadījumi: 56/140), mediāna un 95% TI: NA (22,11, NA)

Minimālais novērošanas ilgums – 11,4 mēneši.

Starpposma OS analīzē OS dati bija nepilnīgi, HR = 0,63; (99,26% TI: no 0,38 līdz 1,02; p vērtība = 0,0099). Nivolumaba grupā OS mediāna netika sasniegta, savukārt kontroles grupā OS mediāna bija 59,43 mēneši (95% TI: 29,14, NA) (skatīt 26. attēlu).

Pētnieciskās iepriekš noteiktās apakšgrupas aprakstošās pacientu ārstēšanas rezultātu analīzes notika, ņemot vērā jau saņemto neoadjuvanto cisplatīna terapiju.
Neoadjuvantu cisplatīna terapiju saņēmušo pacientu apakšgrupā (n = 118), kuriem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, DFS RA bija 0,37 (95% TI 0,22, 0,64), un nivolumaba un placebo grupā DFS mediāna attiecīgi netika sasniegta vai bija 8,41 mēnesis. Neoadjuvantu cisplatīna terapiju nesaņēmušo pacientu apakšgrupā (n = 164), kuriem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, DFS RA bija 0,69 (95% TI 0,44, 1,08), un nivolumaba un placebo grupā DFS mediāna bija attiecīgi 29,67 un 11,37 mēneši.

26. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209274)



Riskam pakļauto pacientu skaits
Placebo

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0

Nivolumabs

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0

- - -△- - - Placebo
—●—— Nivolumabs

Minimālais novērošanas laiks 52,9 mēneši

Randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (CA209901)
Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu, kam seko nivolumaba monoterapija, tika vērtēti randomizētā, atklātā pētījumā CA209901 pacientiem, kuri ir piemēroti cisplatīna terapijai un kuriem ir nerezecējama vai metastātiska urotēlija karcinoma. Pētījumā tika

iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar histoloģiskiem vai citoloģiskiem pierādījumiem par urotēlija metastātisku vai ķirurģiski nerezecējamu pārejas šūnu karcinomu (TCC), kas ietver nieru bļodiņu, urīnvadu, urīnpūsli vai urīnizvadkanālu, kuri bija piemēroti ārstēšanai ar cisplatīnu un gemcitabīnu. Nelieli histoloģiskie varianti (kopumā < 50%) bija pieņemami (TCC bija jābūt dominējošajai histoloģijai). Visiem pacientiem slimībai bija jābūt izmērāmai ar datortomogrāfiju (CT) vai magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MRI) atbilstoši RECIST 1.1. versijas kritērijam. Iepriekšēja sistēmiska pretvēža terapija metastātiskas vai ķirurģiski nerezecējamas urotēlija karcinomas gadījumā nebija atļauta. Iepriekšēja neoadjuvanta ķīmijterapija vai iepriekšēja adjuvanta platīnu saturoša ķīmijterapija pēc radikālas cistektomijas bija atļauta, ja slimība atkārtojās ≥ 12 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Iepriekšēja intravezikāla terapija bija atļauta, ja tā tika pabeigta vismaz četras nedēļas pirms pētījuma ārstēšanas uzsākšanas. Staru terapija (ar ķīmijterapiju vai bez tās) ar ārstniecisku nolūku bija atļauta, ja ārstēšana tika pabeigta ≥ 12 mēnešus pirms iekļaušanas. Paliatīvā staru terapija bija atļauta, ja tā tika pabeigta vismaz divas nedēļas pirms terapijas.

Kopumā 608 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304), vai cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304). Randomizāciju stratificēja pēc audzēja PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikta) un metastāzēm aknās (jā pret nē). Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 32–86), 51% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 12% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 23% pacientu bija aziāti, 72% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 0,3% pacientu bija melnās rases pārstāvji, 77% pacientu bija vīrieši, 23% pacientu bija sievietes. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (53%) vai 1 (46%). Pacienti grupā, kurā lietoja nivolumabu kombinācijā ar cisplatīna un gemcitabīnu, tika ārstēti ar nivolumabu 360 mg ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu līdz 6 cikliem, un pēc tam pacienti saņēma nivolumaba monoterapiju 480 mg ik pēc četrām nedēļām uz laiku līdz 24 mēnešiem. Pacienti saņēma gemcitabīna devu 1 000 mg/m^2 30 minūšu -ilgā intravenozā infūzijā trīs nedēļu ārstēšanas cikla 1. un 8. dienā un cisplatīna devu 70 mg/m^2 30–120 minūšu-ilgā intravenozā infūzijā trīs nedēļu ārstēšanas cikla 1. dienā. Kopumā 92 pacienti (49 nivolumaba kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu grupā un 43 cisplatīna un gemcitabīna grupā) nomainīja cisplatīna terapiju uz karboplatīnu pēc vismaz viena cisplatīna cikla.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz OS un PFS pacientiem, kas pēc randomizācijas bija cisplatīna un gemcitabīna kombinācijas grupā (salīdzinājumā ar cisplatīna un gemcitabīna monoterapiju). Efektivitātes rezultāti ir parādīti 52. tabulā, kā arī 27. un 28. attēlā.

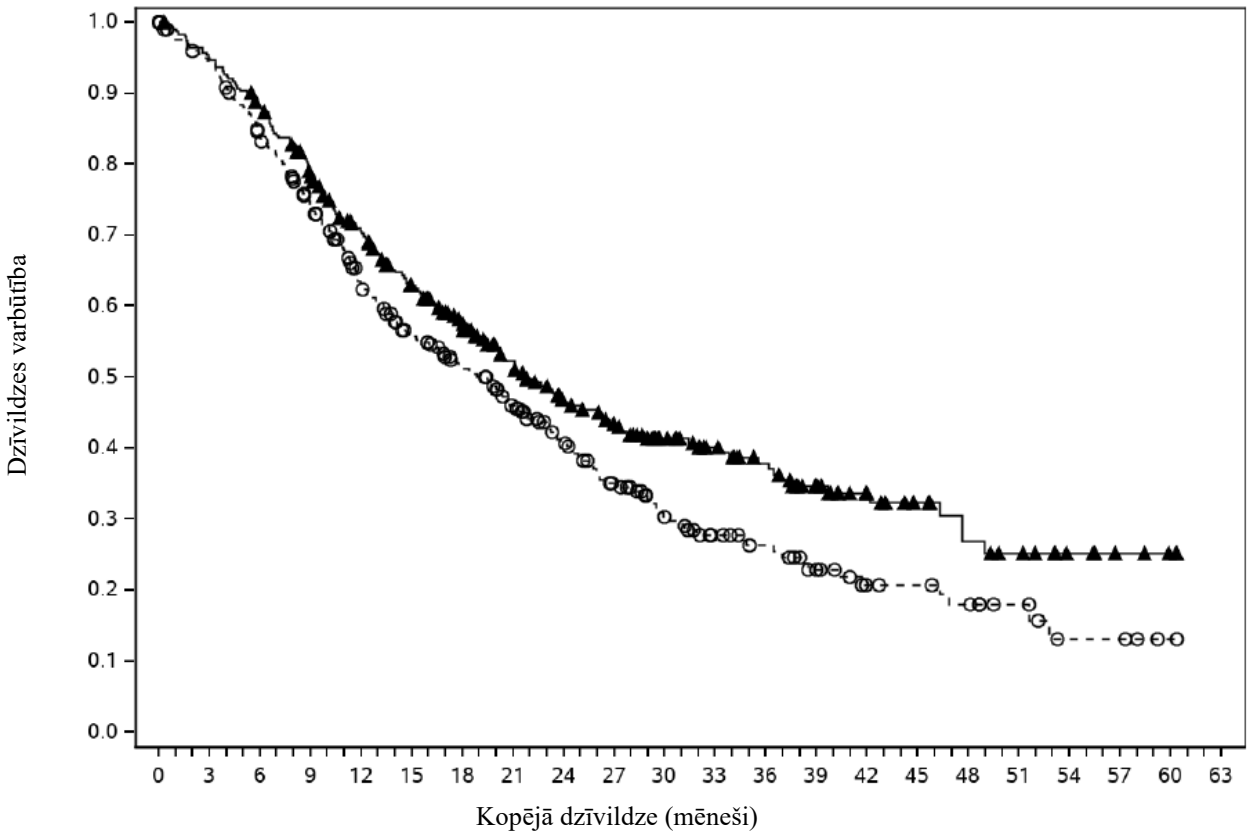
52. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209901)

	nivolumaba un cisplatīna-gemcitabīna ķīmijterapija (n = 304)	**ķīmijterapija ar cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304)**
Kopējā dzīvildze[a]		
Gadījumi	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,78 (0,63, 0,96)	
p vērtība[c]	0,0171	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[a]		
Gadījumi	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,72 (0,59, 0,88)	
p vērtība[c]	0,0012	
Objektīvā atbildes reakcija		
Pacienti ar atbildes reakciju	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% TI)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

[a] Pamatojoties uz aprēķiniem saskaņā ar Kaplana-Meijera metodi

[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] divpusēja p vērtība no stratificēta log-rank testa.

27. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209901)



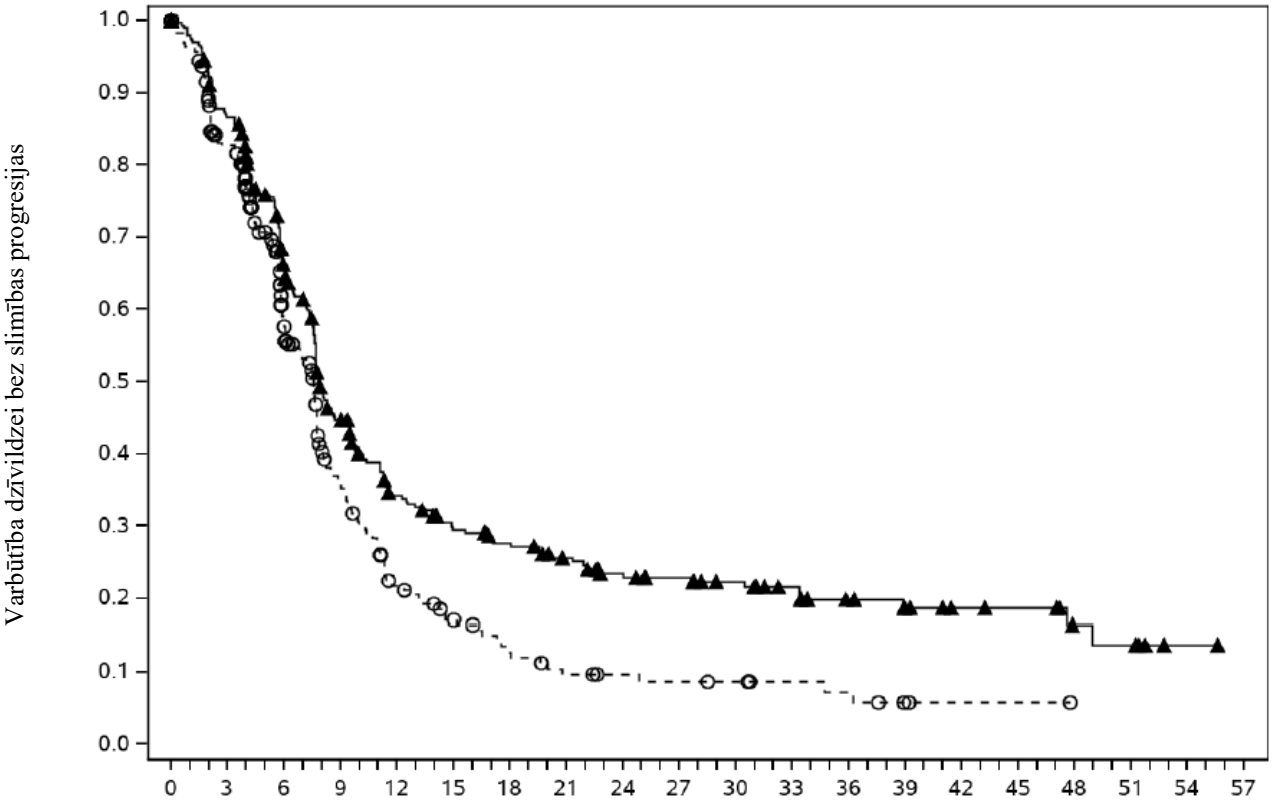
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija																				
304	286	264	228	196	167	142	119	97	84	69	58	48	36	25	20	15	12	7	4	2	0
Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija																				
304	277	242	208	166	140	122	102	82	65	49	39	33	24	17	16	13	9	4	4	1	0

——▲—— Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 172/304), mediāna un 95% TI: 21,72 (18,63, 26,38)
- - -○- - - Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 193/304), mediāna un 95% TI: 18,85 (14,72, 22,44)

Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 9. maijam; minimālais novērošanas laiks 7,4 mēneši.

28. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes (CA209901)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

304	253	179	116	82	65	57	49	41	36	31	26	19	14	11	10	10	6	5	1	0

Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

304	223	119	63	35	25	17	12	12	10	9	8	6	5	2	1	1	0	0	0	0

—▲—— Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 211/304), mediāna un 95% TI: 7,92 (7,62, 9,49)

- - -○- - - Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 191/304), mediāna un 95% TI: 7,56 (6,05, 7,75)

Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 9. maijam; minimālais novērošanas laiks 7,4 mēneši.

Primārā PFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai pirms slimības progresēšanas (52. tabula). PFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai pirms slimības progresēšanas un bez tās bija konsekventi.

Atklāts 2. fāzes pētījums (CA209275)

Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošumu un efektivitāti pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu vērtēja 2. fāzes daudzcentru, atklātā vienas grupas pētījumā (CA209275).

Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki), kuriem slimība bija progresējusi laikā, kad viņi lietoja platīnu saturošu ķīmijterapiju pret progresējošu vai metastātisku slimību, vai arī pēc šādas terapijas, un tie, kuriem slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā kopš neoadjuvantas vai adjuvantas ārstēšanas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 vai 1, un viņi tika iekļauti neatkarīgi no viņu audzēju PD-L1 statusa. Pacienti ar aktīvām metastāzēm smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti ar aknu metastāzēm, kas iepriekš bija saņēmuši vairāk par 2 ķīmijterapijas izvēlēm, tika izslēgti.

Kopumā efektivitāti vērtēja 270 pacientiem, kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba intravenozi 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām, un kuru novērošanas minimālais laiks bija 8,3 mēneši. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr bija klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad terapija vairs nebija panesama. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 8 nedēļas pēc terapijas sākšanas, un turpināti ik pēc 8 nedēļām, līdz pat 48 nedēļām, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām, līdz slimības progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Audzēju novērtējumi pēc terapijas pārtraukšanas tika turpināti pacientiem, kuri terapiju pārtrauca citu iemeslu, nevis slimības progresēšanas dēļ. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, tika atļauta, ja pacientiem, saskaņā ar pētnieka vērtējumu, bija klīnisks ieguvums, slimība neprogresēja strauji, un viņi panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija ORR, ko noteica BICR. Efektivitātes papildu kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS.

Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 38–90), turklāt 55% bija ≥65 gadus veci, bet 14% ≥75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (86%) un vīrieši (78%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (54%) vai 1 (46%).

53. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209275)[a]

	nivolumabs (n = 270)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	54 (20,0%)
(95% TI)	(15,4; 25,3)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	8 (3,0%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	46 (17,0%)
Stabila slimība (SD)	60 (22,2%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[b]	
Mēneši (diapazons)	10,4 (1,9$^+$-12,0$^+$)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai	
Mēneši (diapazons)	1,9 (1,6; 7,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas	
Gadījumi (%)	216 (80)
Mediāna (95% TI) mēneši	2,0 (1,9; 2,6)
Rādītājs (95% TI) pēc sešiem mēnešiem	26,1 (20,9; 31,5)
Kopējā dzīvildze[c]	
Gadījumi (%)	154 (57)
Mediāna (95% TI) mēneši	8,6 (6,05; 11,27)
Rādītājs (95 % TI) pēc 12 mēnešiem	41,0 (34,8; 47,1)

	Audzēja PD-L1 ekspresijas līmenis	
	< 1%	**≥ 1%**
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija (95% TI)	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Atbildes reakcijas ilguma mediāna Mēneši (diapazons)	10,4 (3,7; 12,0$^+$)	Nav sasniegts (1,9$^+$; 12,0$^+$)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (95% TI) mēneši	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (95% TI) mēneši	5.9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NA)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"$^+$" Apzīmē cenzētu novērojumu.

[a] novērošanas laika mediāna: 11,5 mēneši.
[b] Dati nav stabili ierobežota atbildes reakcijas ilguma (*duration of response*, DOR) dēļ.
[c] iekļauti 4 ar zālēm saistīti nāves gadījumi: 1 pneimonīts, 1 akūta elpošanas mazspēja, 1 elpošanas mazspēja un 1 kardiovaskulāra mazspēja.
NA – nav attiecināms.

Post-hoc izpētes analīžu rezultāti liecina, ka pacientiem ar zemu (t.i., < 1%) audzēja PD-L1 ekspresiju vai audzējiem bez PD-L1 ekspresijas, klīnisko iznākumu var ietekmēt citi pacienta raksturlielumi (piemēram, metastāzes aknās, metastāzes iekšējos orgānos, sākotnējais hemoglobīns < 10 g/dl un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums = 1).

Atklāts 1./2. fāzes pētījums (CA209032)
CA209032 bija 1./2. fāzes atklāts, multikohortu pētījums, kas ietvēra kohortu ar 78 pacientiem (ieskaitot 18 personas, kuru terapiju atbilstoši plānam nomainīja ar 3 mg/kg nivolumaba un 1 mg/kg ipilimumaba kombināciju) ar tādiem pašiem iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā CA209275, kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba monoterapiju urotēlija karcinomas ārstēšanai. Minimālā 9 mēnešu novērošanas laikā pētnieka novērtētais, apstiprinātais ORR bija 24,4% (95% TI: 15,3; 35,4). Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (diapazons: 4.4-16.6^{+} mēneši). OS mediāna bija 9,7 mēneši (95% TI:7.26; 16,16) un aprēķinātie OS rādītāji bija 69,2% (TI: 57,7; 78,2) pēc 6 mēnešiem un 45,6% (TI: 34,2; 56,3) pēc 12 mēnešiem.

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis

Atklāts pētījums par nivolumaba un ipilimumaba kombināciju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar dMMR vai MSI-H CRC ar metastātisku slimību
240 mg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu drošums un efektivitāte, zāles lietojot ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam seko 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām, nerezecējama vai metastātiska KRV ar zināmu MSI-H vai dMMR audzēja statusu pirmās izvēles terapijā tika novērtēta randomizētā, vairāku grupu, 3. fāzes, atklātā pētījumā (CA2098HW). Pētījuma ārstēšanas grupas ietvēra nivolumaba monoterapiju, nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju. MSI-H vai dMMR audzēja statusu noteica saskaņā ar vietējo standartpraksi, izmantojot PCR, NGS vai IHC testu. MSI-H statusu, izmantojot PCR (Idylla MSI) testu, un dMMR statusu, izmantojot IHC (Omnis MMR) testu, centrāli novērtēja retrospektīvi, pārbaudot MSI-H/dMMR statusa vietējai noteikšanai izmantotos pacientu audzēja paraugus. Primāro efektivitātes populāciju veidoja pacienti, kam MSI-H/dMMR statuss bija apstiprināts ar kādu no centrālajiem testiem. Pacienti, kuriem bija simptomātiskas metastāzes smadzenēs, aktīva autoimūna slimība, kuri lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus vai imūnsupresantus vai bija ārstēti ar kontrolpunktu inhibitoriem, tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja atrašanās vietas (labajā vai kreisajā pusē). Ķīmijterapijas grupā randomizētie pacienti varēja saņemt nivolumaba plus ipilimumaba kombināciju, kad progresēšana bija novērtēta saskaņā ar BICR.

Pētījumā randomizēja pavisam 303 iepriekš neārstētus pacientus ar metastātisku slimību, tostarp 202 pacientus nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā un 101 pacientu ķīmijterapijas grupā. No tiem 255 pacientiem bija centrāli apstiprināts MSI-H/dMMR statuss — 171 pacientam nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā un 84 pacientiem ķīmijterapijas grupā. Pacienti nivolumaba plus ipilimumaba grupā saņēma 240 mg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam sekoja 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma: mFOLFOX6 (oksaliplatīnu, leikovorīnu un fluoruracilu) ar vai nu bevacizumabu, vai cetuksimabu vai bez tiem: oksaliplatīnu 85 mg/m^2, leikovorīnu 400 mg/m^2 un fluoruracilu 400 mg/m^2 bolus injekcijas veidā, kam sekoja fluoruracils 2 400 mg/m^2 46 stundu laikā ik pēc 2 nedēļām. Pirms mFOLFOX6 ik pēc 2 nedēļām ievadīja bevacizumabu 5 mg/kg vai cetuksimabu 500 mg/m^2; vai FOLFIRI (irinotekāns, leikovorīns un fluoruracils) ar vai nu bevacizumabu, vai cetuksimabu vai bez tiem: irinotekānu 180 mg/m^2, leikovorīnu 400 mg/m^2 un fluoruracilu 400 mg/m^2 bolus injekcijas veidā un fluoruracilu 2 400 mg/m^2 46 stundu laikā ik pēc 2 nedēļām. Ik pēc 2 nedēļām ievadīja bevacizumabu 5 mg/kg vai cetuksimabu 500 mg/m^2 pirms FOLFIRI. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas gadījumā līdz 24 mēnešiem. Pacientiem, kuri pārtrauca kombinēto terapiju ipilimumaba izraisīto nevēlamo reakciju dēļ, tika atļauts

turpināt nivolumaba lietošanu monoterapijas veidā. Audzēja vērtēšana pēc RECIST 1.1. versijas pirmās 24 nedēļas notika ik pēc 6 nedēļām, pēc tam līdz 96. nedēļai ik pēc 8 nedēļām, tad līdz 146. nedēļai ik pēc 16 nedēļām, bet vēlāk ik pēc 24 nedēļām.

Sākotnējie raksturlielumi visiem randomizētajiem pacientiem, kam iepriekš nebija ārstēta metastātiska slimība, bija šādi: vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: 21–87), 46% bija ≥ 65 gadus veci un 18% bija ≥ 75 gadus veci; 46% bija vīrieši, un 86% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG kritērijiem bija 0 (54%) un ≥ 1 (46%); audzēja atrašanās vietas labajā vai kreisajā pusē attiecīgi 68% un 32% pacientu, un 39 pacientiem no 223 pacientiem ar zināmu statusu bija apstiprināts Linča sindroms. Sākotnējie raksturlielumi pacientiem, kam iepriekš nebija ārstēta metastātiska slimība, ar centrāli apstiprinātu MSI-H/dMMR atbilda visu randomizēto iepriekš neārstēto pacientu raksturlielumiem. No 101 pacienta, kas bija randomizēts ķīmijterapijas grupā, 88 pacienti saņēma ķīmijterapiju atbilstoši protokolam, tostarp oksaliplatīnu saturošas shēmas (58%) un irinotekānu saturošas shēmas (42%). Turklāt 66 pacienti saņēma mērķētu līdzekli — vai nu bevacizumabu (64%), vai cetuksimabu (11%).

Pētījuma primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija atbilstoši BICR novērtēta PFS saskaņā ar RECIST 1.1. versiju. Efektivitātes papildu rādītāji bija atbilstoši BICR novērtēts ORR, OS un atbildes reakcijas ilgums.

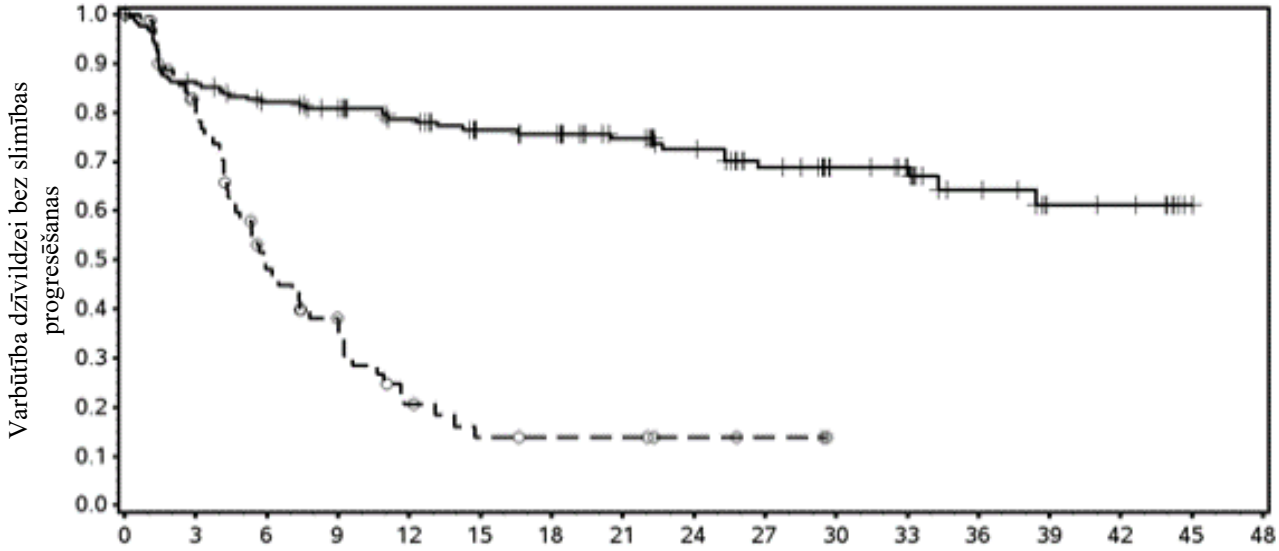
Plānotajā starpposma analīzē pētījumā bija sasniegts primārais mērķa kritērijs, kas uzrādīja atbilstoši BICR novērtētas PFS statistiski nozīmīgu uzlabošanos pacientiem ar centrāli apstiprinātu MSI-H/dMMR nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu. Atbilstoši BICR novērtētās PFS rezultāti ir parādīti 54. tabulā un 29. attēlā. Šīs starpposma analīzes laikā pārējie mērķa kritēriji, tostarp dati par nivolumaba monoterapijas grupu, testēšanas hierarhijas dēļ netika pārbaudīti.

54. tabula. Efektivitātes rezultāti MSI-H/dMMR centrāli apstiprināta KRV pirmās izvēles terapijā (CA2098HW)[a]

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 171)	**ķīmijterapija (n = 84)**
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	48 (28%)	52 (62%)
Riska attiecība	0,21	
95% TI	(0,14; 0,32)	
p vērtība[b]	< 0,0001	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	NS (38,4; NS)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Novērošanas laika mediāna 31,5 mēneši (diapazons: 6,1–48,4 mēneši).
[b] Pamatojoties uz stratificētā divpusējā *log rank* testa rezultātiem.

29. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne pirmās izvēles terapijas pacientiem ar MSI-H/dMMR centrāli apstiprinātu KRV (CA2098HW)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Ķīmijterapija																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 48/171), mediāna un 95% TI: NP (38,44; NP)
- - - ❍ - - - Ķīmijterapija (gadījumi: 52/84), mediāna un 95% TI: 5,85 (4,37; 7,79)

Atklāts pētījums par nivolumaba un ipilimumaba kombināciju dMMR vai MSI-H KRV pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši kombinētu ķīmijterapiju uz fluorpirimidīna bāzes

3 mg / kg nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar 1 mg / kg ipilimumabu dMMR vai MSI-H metastātiska KRV ārstēšanā tika novērtēta 2. fāzes, daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījumā (CA209142).

Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar lokāli noteiktu dMMR vai MSI-H statusu, kuriem slimība progresēja iepriekšējās fluoropirimidīna un oksaliplatīna vai irinotekāna terapijas laikā, pēc tās vai bija nepanesība. Pacientiem, kuriem pavisam nesen bija iepriekšējā terapija adjuvanta terapijas veidā, vajadzēja būt progresijai šobrīd vai 6 mēnešu laikā pēc adjuvanta ķīmijterapijas pabeigšanas. Funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem pacientiem bija 0 vai 1 un viņi tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD L1 stāvokļa. Pacienti ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā 119 pacienti tika ārstēti ar nivolumabu 3 mg / kg, ko ievadīja intravenozi 60 minūšu laikā kopā ar ipilimumabu 1 mg / kg, ko ievadīja intravenozi 90 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām 4 devās, kam sekoja nivolumaba monoterapija 3 mg / kg reizi 2 nedēļās. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīniskais ieguvums vai līdz ārstēšana vairs nebija panesama. Audzēju novērtēšana saskaņā ar RECIST 1.1 versiju tika veikta ik pēc 6 nedēļām pirmās 24 nedēļas un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Primārais efektivitātes rezultāts bija pētnieku novērtēta ORR. Sekundārie iznākuma rādītāji bija ORR ko noteica BRIC un slimības kontroles līmenis. ORR analīze ietvēra atbildes reakcijas ilgumu un laiku. Izpētes rezultātu mērījumi ietvēra PFS un OS.

Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons: 21-88), 32% ar ≥ 65 gadu vecumu un 9% ≥ 75 gadu vecumu, 59% bija vīrieši un 92% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG kritērijiem bija 0 vai 1 0 (45%) vai 1 (55%), 25% pacientu bija audzēji ar BRAF mutāciju, 37% bija KRAS mutācija un par 12% nebija zināms. No 119 ārstētajiem pacientiem 109 iepriekš bija saņēmuši fluorpirimidīna bāzes ķīmijterapiju metastātiskā veidā un 9 - adjuvanta veidā. Pirms iekļaušanas pētījumā no 119 ārstētajiem pacientiem 118 (99%) bija saņēmuši fluoruracilu, 111 (93%) bija saņēmuši oksaliplatīnu, 87 (73%) bija saņēmuši irinotekānu iepriekšējās terapijas ietvaros; 82 (69%) iepriekš bija ārstēti ar fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu un irinotekānu. Divdesmit trīs procenti, 36%, 24% un 16% saņēma attiecīgi 1, 2, 3 vai 4 vai vairāk iepriekšēju terapiju, un 29% pacientu bija saņēmuši EGFR inhibitoru.

Efektivitātes rezultāti (minimālais novērošanas laiks 46,9 mēneši; novērošanas laika mediāna 51,1 mēnesis) ir parādīti 55. tabulā.

55. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209142)*

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 119)
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija, n (%)	77 (64,7)
(95% TI)	(55,4; 73,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	15 (12,6)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabila slimība (SD), n (%)	25 (21,0)
Atbildes reakcijas ilgums	
Mediāna (diapazons) mēneši	NS (1,4; 58,0+)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna	
Mēneši (diapazons)	2,8 (1,1; 37,1)

* pēc pētnieka novērtējuma
"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.
NS = nav sasniegts.

ORR, ko novērtēja pēc BICR bija 61,3% (95% TI: 52,0, 70,1), ieskaitot CR rādītāju 20,2% (95% TI: 13,4, 28,5), PR rādītāju 41,2% (95% TI: 32,2, 50,6) un stabilu slimību ziņots 22,7%.
BICR novērtējumi kopumā atbilda pētnieka novērtējumam. Apstiprinātas atbildes reakcijas tika novērotas neatkarīgi no BRAF vai KRAS mutācijas stāvokļa un audzēja PD L1 ekspresijas līmeņa.

No 119 pacientiem 11 (9,2%) pacienti bija ≥ 75 gadi. Pētnieks novērtēts ORR ≥ 75 gadus veciem pacientiem 45,5% (95% TI: 16,7, 76,6).

Barības vada plakanšūnu karcinoma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu salīdzinājumu ar ķīmijterapiju, un nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapijas izmantošanu pirmās izvēles terapijai (CA209648)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas un nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas izmantošanas drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā atklātā pētījumā CA209648. Pētījumā bija iekļauti pieauguši pacienti no 18 gadu vecuma, kuriem bija vēl neārstēta nerezecējama progresējoša, recidivējoša vai metastātiska BVPŠK. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no viņu audzēju PD-L1 statusa, un audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Pacientiem bija jābūt noteiktai ar ķīmijterapijas, staru terapijas vai ķirurģiskām metodēm neārstējamas barības vada plakanšūnu karcinomas vai adenoskvamozo šūnu karcinomas diagnozei. Pirms iekļaušanas pētījumā notikusi adjuvanta, neoadjuvanta vai radikāla ķīmijterapija, staru terapija vai kombinēta ķīmijterapija un staru terapija bija atļauta, ja tā bija izmantota kā shēma, lai mēģinātu izārstēt pacientus. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums bija ≥ 2 punkti, bija simptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs, bija aktīva autoimūna slimība, pacienti, kuri lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus vai imūnsupresantus, kā arī pacienti, kam bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija

notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja šūnu PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenosakāmu), reģiona (Austrumāzija pret Āzijas pārējo daļu, pret pārējām pasaules daļām), vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG skalas (0 pret 1) un metastāžu skarto orgānu skaita (≤ 1 pret ≥2).

Kopumā 970 pacienti tika randomizēti vai nu nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas (n = 325), vai nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas (n = 321), vai ķīmijterapijas saņemšanai (n = 324). No šiem 473 pacientiem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija ≥ 1% bija 158 pacientiem nivolumaba un ipilimumaba grupā, 158 pacientiem nivolumaba un ķīmijterapijas grupā un 157 pacientiem ķīmijterapijas grupā. Nivolumaba un ipilimumaba grupas pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma 3 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc sešām nedēļām, un nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupas pacienti katra četras nedēļas ilgā cikla laikā ik pēc divām nedēļām 1. un 15. dienā saņēma 240 mg nivolumaba, 1.–5. dienā (piecas dienas pēc kārtas) intravenozi saņēma 800 mg/m^2 fluoruracila dienā un 1. dienā intravenozi saņēma 80 mg/m^2 cisplatīna. Ķīmijterapijas grupas pacienti katra četras nedēļas ilgā cikla 1.–5. dienā (piecas dienas pēc kārtas) intravenozi saņēma 800 mg/m^2 dienā fluoruracila un 1. dienā intravenozi saņēma 80 mg/m^2 cisplatīna. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupas pacientiem, kuru kombinētā terapija tika pārtraukta ar ipilimumabu saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ, tika atļauta nivolumaba lietošanas turpināšana monoterapijas veidā. Nivolumaba un ķīmijterapijas grupas pacientiem, kam tika pārtraukta fluoruracila un/vai cisplatīna lietošana, bija atļauts turpināt terapijas shēmas pārējo sastāvdaļu lietošanu.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Pacientu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% vidējais vecums bija 63 gadi (26–85 gadi), 8,2% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 81,8% pacientu bija vīrieši, 73,1% pacientu bija Āzijas izcelsmes, un 23,3% pacientu bija baltādaini. 98,9% pacientu bija histoloģiski apstiprināta plakanšūnu karcinoma, un 1,1% pacientu bija histoloģiski apstiprināta adenoskvamozo šūnu karcinoma. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija "0" (45,2% pacientu) vai "1" (54,8% pacientu).

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ķīmijterapiju

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija PFS (pēc BICR) un OS, kas tika vērtēta pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%. Sekundārie visu randomizēto pacientu definētās hierarhiskās testēšanas mērķa kritēriji bija OS, PFS (pēc BICR) un ORR (pēc BICR). Audzēja vērtēšana pēc RECIST 1.1. versijas līdz 48 nedēļai (ieskaitot) notika ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Primārās definētās analīzes laikā pēc vismaz 13,1 mēnesi ilgas novērošanas pētījumā pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% tika novērota statistiski nozīmīga OS uzlabošanās. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 56. tabulā.

56. tabula. Pētījumā CA209648 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti par pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 158)	**ķīmijterapija[a] (n = 157)**
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Riska attiecība (98,6% TI)[b]	0,64 (0,46, 0,90)	
p vērtība[c]	0,0010	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)

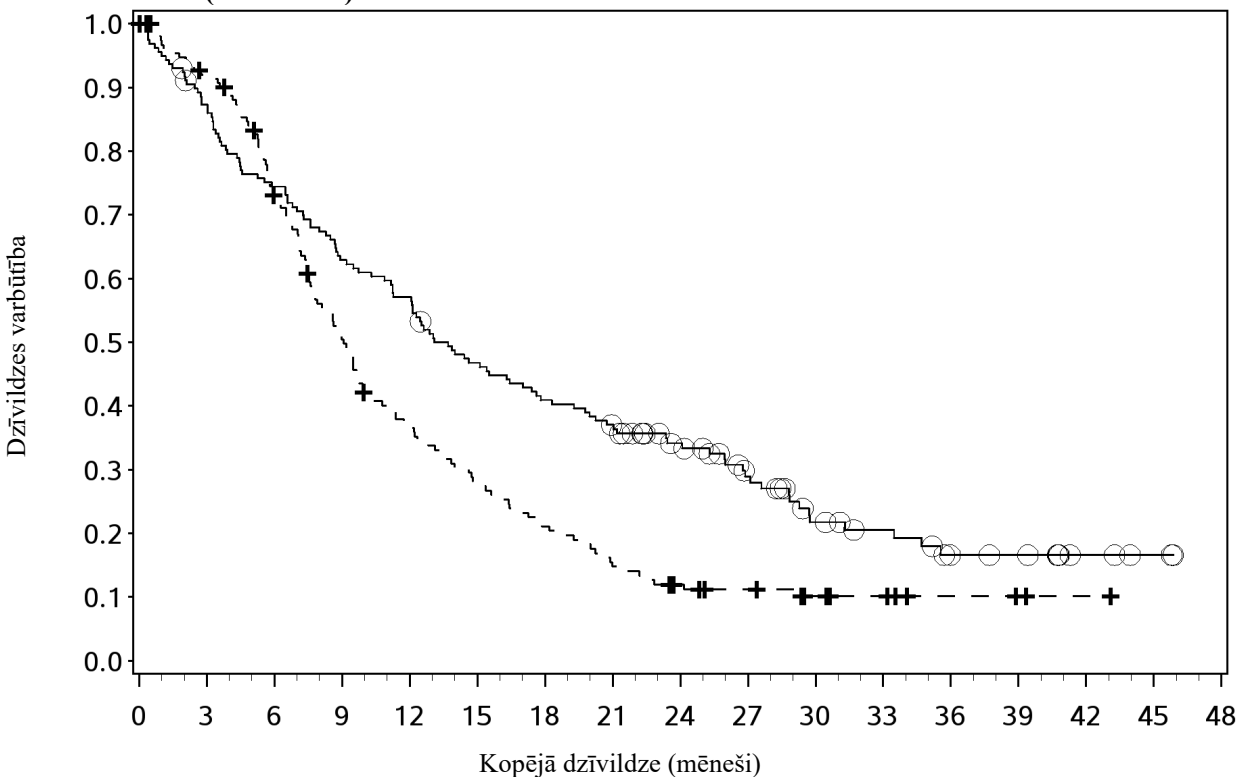
	nivolumabs + ipilimumabs (n = 158)		ķīmijterapija[a] (n = 157)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[e]			
Gadījumi	123 (77,8%)		100 (63,7%)
Riska attiecība (98,5% TI)[b]		1,02 (0,73, 1,43)	
p vērtība[c]		0,8958	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	4,04 (2,40, 4,93)		4,44 (2,89, 5,82)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	26,4 (19,5, 33,9)		10,5 (4,7, 18,8)
Kopējais atbildes reakcijas radītājs, n (%)[e]	56 (35,4)		31 (19,7)
(95% TI)	(28.0, 43.4)		(13.8, 26.8)
Pilnīga atbildes reakcija	28 (17,7)		8 (5,1)
Daļēja atbildes reakcija	28 (17,7)		23 (14,6)
Atbildes reakcijas ilgums[e]			
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	11,83 (7,10, 27,43)		5,68 (4,40, 8,67)
Diapazons	1.4^{+}, 34.5^{+}		1.4^{+}, 31.8^{+}

[a] Fluoruracils un cisplatīns.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] Pamatojoties uz stratificētā divpusējā *log rank* testa rezultātiem.
[d] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[e] Novērtējums pēc BICR.

Atjauninātās aprakstošās analīzes laikā pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas OS uzlabošanās atbilda tai, kas tika novērota primārās analīzes laikā. OS mediāna bija 13,70 mēneši (95% TI 11,24–17,41 mēneši) nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā pret 9,07 mēnešiem (95% TI 7,69–10,02 mēnešiem) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,63, 95% TI 0,49–0,82). PFS mediāna bija 4,04 mēneši (95% TI 2,40–4,93 mēneši) nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā pret 4,44 mēnešiem (95% TI 2,89–5,82 mēnešiem) ķīmijterapijas grupā (RA = 1,02, 95% TI 0,77–1,34 mēneši). ORR bija 35,4% (95% TI 28,0–43,4) nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā pret 19,7 (95% TI 13,8–26,8) ķīmijterapijas grupā.

Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS līknes ir parādītas 30. attēlā.

30. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs																
158	136	116	98	89	72	63	55	43	31	20	16	10	9	4	2	0
Ķīmijterapija																
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0	0

—○—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 119/158), mediāna un 95% TI: 13,70 (11,24, 17,41)
- - - + - - - Ķīmijterapija (gadījumi: 130/157), mediāna un 95% TI: 9,07 (7,69, 10,02)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija PFS (pēc BICR) un OS pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%. Sekundārie visu randomizēto pacientu definētās hierarhiskās testēšanas mērķa kritēriji bija OS, PFS (pēc BICR) un ORR (pēc BICR). Audzēja vērtēšana pēc RECIST 1.1. versijas līdz 48 nedēļai (ieskaitot) notika ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Primārās definētās analīzes laikā pēc vismaz 12,9 mēnesi ilgas novērošanas pētījumā pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% tika novērota statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 57. tabulā.

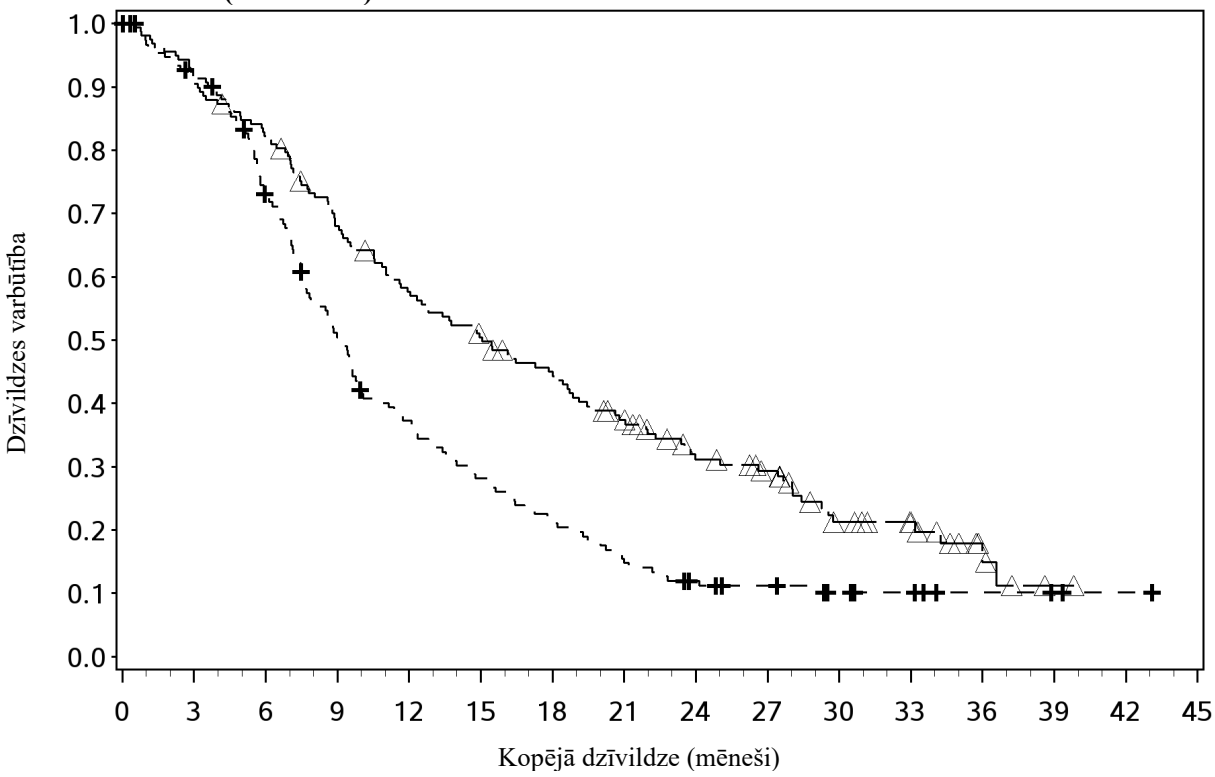
57. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 158)	ķīmijterapija[a] (n = 157)
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Riska attiecība (99,5% TI)[b]	0,54 (0,37, 0,80)	
p vērtība[c]	< 0,0001	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[e]		
Gadījumi	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Riska attiecība (98,5% TI)[b]	0,65 (0,46, 0,92)	
p vērtība[c]	0,0023	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Kopējais atbildes reakcijas radītājs, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% TI)	(45,1, 61,1)	(13,8, 26,8)
Pilnīga atbildes reakcija	26 (16,5)	8 (5,1)
Daļēja atbildes reakcija	58 (36,7)	23 (14,6)
Atbildes reakcijas ilgums[e]		
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazons	1,4+, 34,6	1,4+, 31,8+

[a] Fluoruracils un cisplatīns.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] Pamatojoties uz stratificētā divpusējā *log rank* testa rezultātiem.
[d] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[e] Novērtējums pēc BICR.

Atjauninātās aprakstošās analīzes laikā pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas OS uzlabošanās atbilda tai, kas tika novērota primārās analīzes laikā. OS mediāna bija 15,05 mēneši (95% TI 11,93–18,63 mēneši) nivolumaba un ķīmijterapijas grupā pret 9,07 mēnešiem (95% TI 7,69–10,02 mēnešiem) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,59, 95% TI 0,46–0,76). PFS mediāna bija 6,93 mēneši (95% TI 5,68–8,35 mēneši) nivolumaba un ķīmijterapijas grupā pret 4,44 mēnešiem (95% TI 2,89–5,82 mēneši) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,66, 95% TI 0,50–0,87 mēneši). ORR bija 53,2% (95% TI 45,1–61,1) nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā pret 19,7 (95% TI 13,8–26,8) ķīmijterapijas grupā.
Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS un PFS līknes ir parādītas 31. un 32. attēlā.

31. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)



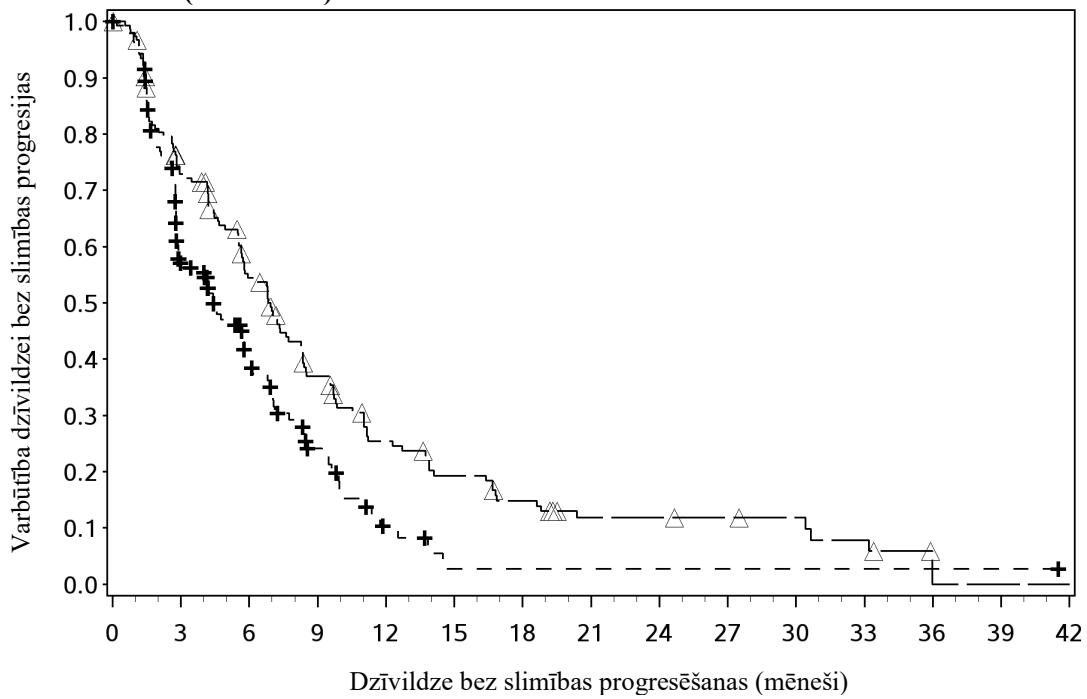
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija															
158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Ķīmijterapija															
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

- - -△- - - Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 118/158), mediāna un 95% TI: 15,05 (11,93, 18,63)
- - -+- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 130/157), mediāna un 95% TI: 9,07 (7,69, 10,02)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas.

32. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Ķīmijterapija														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 123/158), mediāna un 95% TI: 6,93 (5,65, 8,35)
- - -+- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 101/157), mediāna un 95% TI: 4,44 (2,89, 5,82)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas.

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumaba monoterapiju jau ārstētiem pacientiem (ONO-4538-24/CA209473)

Nivolumaba 240 mg monoterapijas drošums un efektivitāte nerezecējamas progresējošas, recidivējošas vai metastātiskas barības vada plakanšūnu karcinomas (BVPŠK) ārstēšanā tika novērtēta 3. fāzes randomizētā, aktīvi kontrolētā, atklātā pētījumā (ONO-4538-24 / CA209473). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti (20 gadus veci vai vecāki), kuri nepakļāvās vai nepanesa vismaz vienu fluoropirimidīna un platīna kombinētu terapijas shēmu, un pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa. Pacienti, kuri nepakļāvās vai nepanesa taksāna terapiju, kuriem bija simptomātiskas metastāzes smadzenēs vai kuriem bija nepieciešama ārstēšana, bija aktīva autoimūna slimība, vai patoloģijas, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, un pacienti ar acīmredzamu audzēja invāziju orgānos, kas atradās blakus barības vadam (piemēram, aorta vai elpošanas orgāni) tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā 419 pacienti tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu 240 mg nivolumabu, kas intravenozi ievadīts 30 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām (n = 210), vai pētnieka izvēlētu taksāna ķīmijterapiju: vai nu docetakselu (n = 65) 75 mg/m^2 intravenozi ik pēc 3 nedēļām vai paklitakselu (n = 144) 100 mg/m^2 intravenozi vienu reizi nedēļā 6 nedēļas, kam seko 1 nedēļas pārtraukums. Randomizācija tika stratificēta pēc atrašanās vietas (Japāna, salīdzinot ar pārējo pasauli), orgānu ar metastāzēm skaitu (≤ 1, salīdzinot ar ≥ 2) un audzēja PD-L1 ekspresijas (≥ 1%, salīdzinot ar < 1% vai nenoteiktu). Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, ko pētnieks novērtēja pēc RECIST 1.1. versijas, vai līdz nepieņemamai toksicitātei. Audzēju novērtēšana tika veikta ik pēc 6 nedēļām 1 gadu un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Ārstēšana pēc sākotnējās pētnieka novērtētās progresēšanas bija atļauta pacientiem, kuri saņēma nivolumabu bez straujas progresēšanas, pētnieka novērtēta ieguvuma, tolerances pret ārstēšanu, stabila funkcionālā stāvokļa un kuriem ārstēšana pēc progresēšanas neaizkavētu

nenovēršamu iejaukšanos, lai novērstu nopietnas ar slimību saistītas komplikācijas progresēšanu (piemēram, metastāzes smadzenēs). Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija OS. Galvenie sekundāro efektivitātes rezultātu rādītāji bija pētnieku novērtēti ORR un PFS. Papildu tika veikta iepriekš noteiktas apakšgrupu analīze, lai novērtētu efektivitāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš noteiktā 1% līmenī. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: no 33 -87 gadiem), 53% bija ≥65 gadus veci, 10% bija ≥ 65 gadus veci, 87% bija vīrieši, 96% bija aziāti un 4% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (50%) vai 1 (50%).

Ar minimālo novērošanas laiku 17,6 mēneši pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai, salīdzinot ar pētnieka izvēlēto taksāna ķīmijterapiju. Efektivitātes rezultāti parādīti 58. tabulā un 33. attēlā.

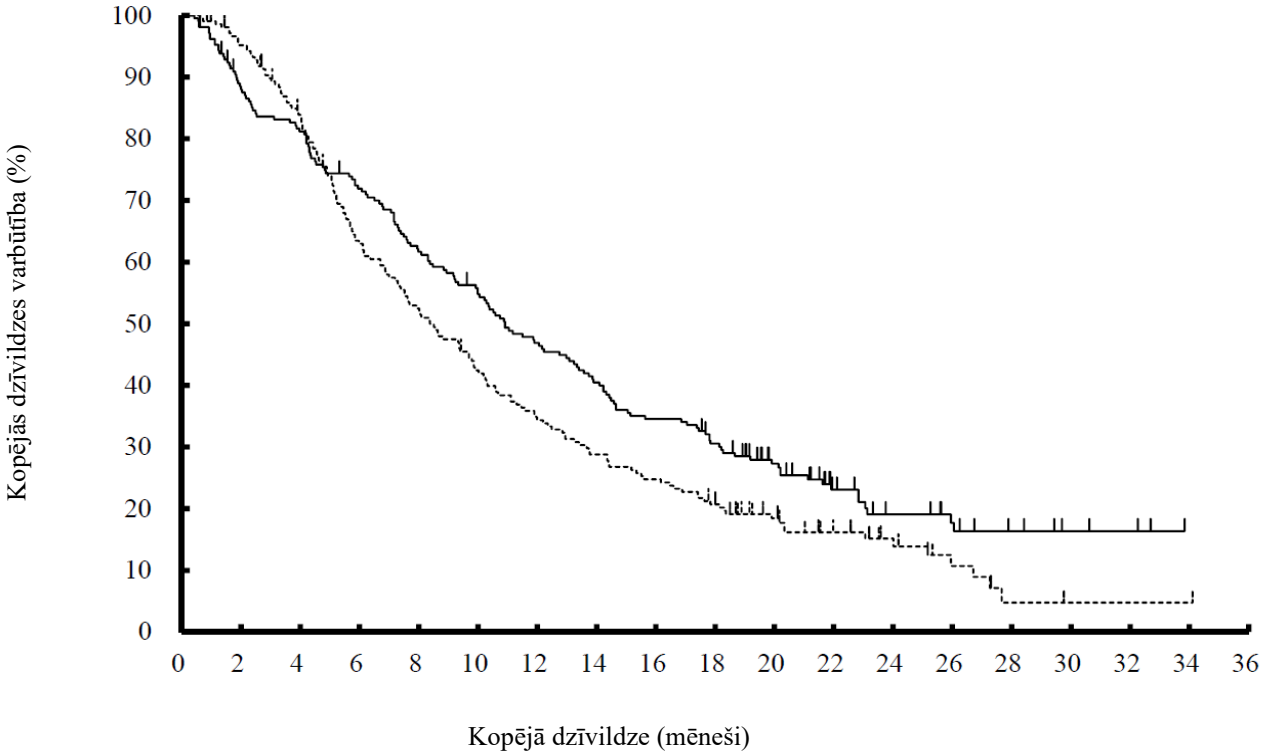
Pirmajos 2,5 mēnešos lielāks nāves gadījumu skaits bija nivolumaba grupā (32/210, 15,2%), salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (15/209, 7,2%). Nevarēja noteikt konkrētu (-us) faktoru (-us), kas būtu saistīts ar pārragru nāvi.

58. tabula. Efektivitātes rezultāti (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumabs (n = 210)	**pētnieka izvēle (n = 209)**
Kopējā dzīvildze[a]		
Gadījumi	160 (76%)	173 (83%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,77 (0,62, 0,96)	
p vērtība[c]	0,0189	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Objektīvā atbildes reakcija[d,e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% TI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Daļēja atbildes reakcija	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabila slimība	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (95% TI) (mēneši)	6,9 (5.4, 11.1)	3,9 (2,8; 4,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[a]		
Gadījumi	187 (89%)	176 (84%)
Mediāna (95% TI) (mēneši)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Riska attiecība (95% TI)[b]	1,1 (0,9, 1,3)	

[a] Pamatojoties uz ITT analīzi.
[b] Pamatojoties uz stratificētu proporcionālu bīstamības modeli.
[c] Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.
[d] Pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējamo kopu (RES) analīzi, n = 171 nivolumaba grupā un n = 158 pētnieka izvēlētajā grupā.
[e] Nav būtiska, p vērtība 0,6323.

33. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (ONO-4538-24 / CA209473)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs																			
210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0	
Pētnieka izvēle																			
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0	

———— Nivolumabs - - - - - - Pētnieka izvēle

No 419 pacientiem 48% audzēja PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. Pārējiem 52% pacientu audzēja PD-L1 ekspresija bija < 1%. OS riska attiecība (HR) bija 0,69 (95% TI: 0,51, 0,94) ar vidējo dzīvildzi nivolumaba un taksāna ķīmijterapijas grupās attiecīgi 10,9 un 8,1 mēnešus audzēja PD-L1 pozitīvajā apakšgrupā. Audzēja PD L1 negatīvā BVPŠK apakšgrupā HR bija 0,84 (95% TI: 0,62, 1,14) ar mediāno dzīvildzi 10,9 un 9,3 mēnešus nivolumaba un ķīmijterapijas grupās.

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvanta ārstēšana

Nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvantā ārstēšanā tika novērtēta 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, ar placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209577). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti, kuri bija saņēmuši ĶRT, kam sekoja pilnīga karcinomas ķirurģiska rezekcija 16 nedēļu laikā pirms randomizācijas un kuriem bija atlikusi patoloģiska slimība, ko apstiprināja pētnieks, ar vismaz ypN1 vai ypT1. Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējumu ≥ 2, kuri pirms operācijas nesaņēma vienlaicīgu ĶRT, ar IV pakāpes rezekcijas slimību, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģiju, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa.

Kopumā 794 pacienti tika randomizēti 2: 1, lai saņemtu 240 mg nivolumaba (n = 532) vai placebo (n = 262). Pacientiem nivolumabu ievadīja intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām 16 nedēļas, pēc tam 480 mg infūzijas pa 30 minūtēm ik pēc 4 nedēļām, sākot ar 17. nedēļu. Pacientiem tika ievadīts placebo 30 minūšu laikā ar tādu pašu devu shēmu kā nivolumabs. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 stāvokļa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikts vai nenovērtējams), patoloģiskā limfmezglu stāvokļa (pozitīvs ≥ ypN1 pret negatīvu ypN0) un histoloģijas (plakanšūnu

pret adenokarcinomu). Ārstēšana turpinājās līdz slimības atkārtošanās brīdim, nepieņemamai toksicitāte vai kopumā līdz 1 gadam. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS), ko novērtēja pētnieks un kas definēts kā laiks starp randomizācijas datumu un pirmās atkārtošanās dienu (lokālu, reģionālu vai distancēti no primārās rezekcijas vietas) vai nāvi, kas iestājusies jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas noticis pirmais. Pacientiem, kuriem veica ārstēšanu, tika veikta audzēja atkārtošanās attēlveidošana ik pēc 12 nedēļām 2 gadus un vismaz viena skenēšana ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem no 3 līdz 5 gadiem.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 26-86); 36% vecums bija ≥ 65 gadi, bet 5% vecums bija ≥ 75 gadi. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (82%) un vīrieši (85%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (58%) vai 1 (42%).

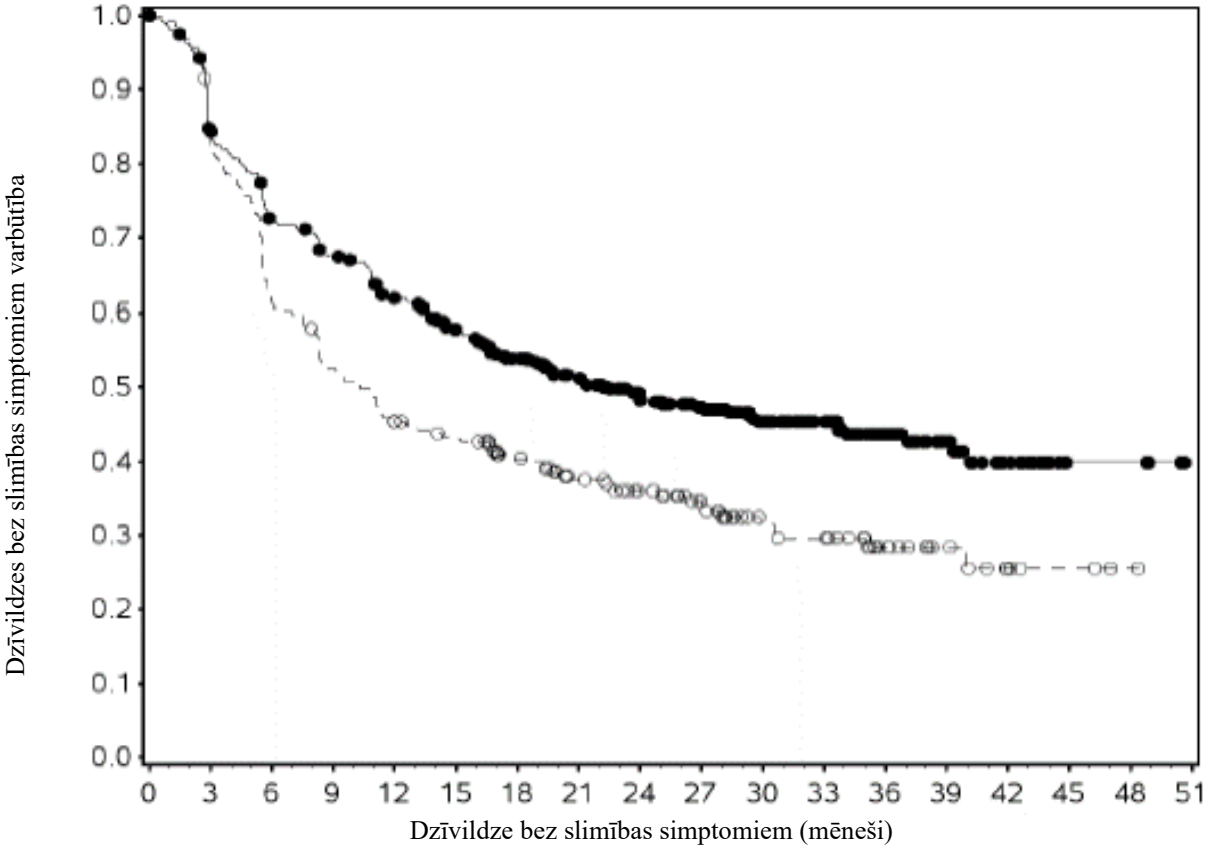
Primārajā iepriekš noteiktajā starpposma analīzē (minimālais novērošanas ilgums 6,2 mēneši, novērošanas ilguma mediāna 24,4 mēneši) pētījumā netika pierādīta statistiski nozīmīga DFS uzlabošanās pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai, salīdzinot ar placebo. Pētnieka noteiktā DFS mediāna bija 22,41 mēnesis (95% TI: 16,62, 34,00) nivolumaba grupā salīdzinājumā ar 11,04 mēnešiem (95% TI: 8,34, 14,32) placebo grupā, HR 0,69 (96,4% TI: 0,56, 0,86), p vērtība < 0,0003. Primārā DFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai. DFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi. Atjauninātā aprakstošā DFS analīzē, kad minimālais novērošanas ilgums bija 14 mēneši, bet novērošanas ilguma mediāna — 32,2 mēneši, tika apstiprināts DFS uzlabojums. Šīs aprakstošās sekundārās analīzes efektivitātes rezultāti ir parādīti 59. tabulā un 34. attēlā.

59. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209577)

	nivolumabs (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Dzīvildze bez slimības simptomiem[a] ar minimālo novērošanas laiku līdz 14 mēnešiem[c]		
Gadījumi (%)	268 (50)	171(65)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3;13,9)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Pamatojoties uz visiem randomizētajiem pacientiem.
[b] Pamatojoties uz stratificētu *cox* proporcionālā riska modeli.
[c] Aprakstoša analīze, pamatojoties uz datu robeždatumu: 2021. gada 18. februāris.

34. attēls. Kaplana-Meijera DFS līknes (CA209577)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs																	
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

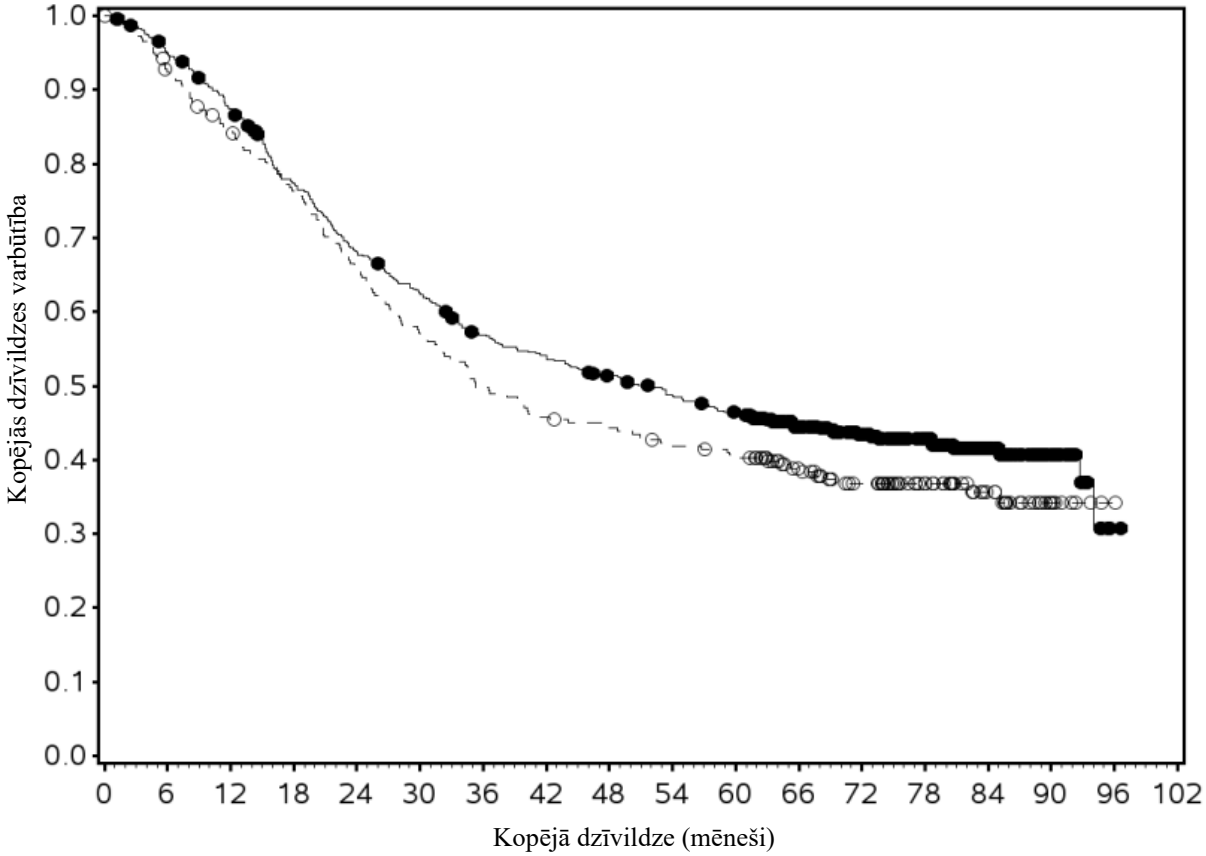
—●—— Nivolumabs (gadījumi: 268/532), mediāna un 95% TI: 22,41 (16,95; 33,64)

- - -○- - - Placebo (gadījumi: 171/262), mediāna un 95% TI: 10,35 (8,31; 13,93)

Pamatojoties uz datu robeždatumu: 2021. gada 18. februāris, minimālais novērošanas laiks ir 14 mēneši.

Galīgajā OS analīzē ar minimālo novērošanas periodu 60 mēneši OS HR bija 0,85 (95,87% TI: 0,70; 1,04), p vērtība = 0,1064. OS mediāna bija 51,71 (95% TI: 41,03; 61,63) mēnesis nivolumaba grupā salīdzinājumā ar 35,25 (95% TI: 30,72; 48,76) mēnešiem placebo grupā. Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS līknes ir parādītas 35. attēlā.

35. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209577)



Nivolumabs																	
532	501	460	402	354	325	292	278	261	244	230	185	150	111	59	22	1	0
Placebo																	
262	239	217	195	168	146	127	117	112	105	101	80	64	46	26	8	1	0

—●—— Nivolumabs (gadījumi: 299/532), mediāna un 95% TI: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -○- - - Placebo (gadījumi: 162/262), mediāna un 95% TI: 35,25 (30,72; 48,76)
Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2024. gada 17. decembrim; minimālais novērošanas laiks 60 mēneši.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

240 mg nivolumaba drošums un efektivitāte ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju (nivolumaba deva un shēma, kas izvēlēta atkarībā no izmantotās ķīmijterapijas shēmas, skatīt zemāk) tika novērtēta randomizētā, atklātā pētījumā (CA209649). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar iepriekš neārstētu progresējošu vai metastātisku kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinomu, bez iepriekšējas sistēmiskas ārstēšanas (ieskaitot HER2 inhibitorus) un ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem 0 vai 1. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja šūnu PD-L1 statusa, un audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Retrospektīva pacienta audzēja PD-L1 stāvokļa atkārtota novērtēšana, izmantojot CPS, tika veikta, izmantojot randomizācijai izmantotos PD-L1 iekrāsotos audzēja paraugus. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar zināmiem HER2 pozitīviem audzējiem, kuriem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem bija ≥ 2, neārstētas centrālās nervu sistēmas metastāzes vai kuriem bija aktīva, zināma vai autoimūna slimība vai aizdomas par to vai medicīniski stāvokļi, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Kopumā pētījumā tika iekļauti 643 pacienti ar HER2 nenoteiktu statusu (40,3% no pētījuma populācijas). Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja šūnu PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikta), reģiona (Āzija pret ASV pret pārējo pasauli), funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG (0 pret 1) un ķīmijterapijas režīma. Ķīmijterapija sastāvēja no FOLFOX (fluoruracila, leikovorīna un oksaliplatīna) vai CapeOX (kapecitabīna un oksaliplatīna).

Kopumā 1581 pacients tika randomizēts, lai saņemtu nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai ķīmijterapiju. No tiem 955 pacientiem PD-L1 CPS bija ≥ 5; 473 nivolumaba plus ķīmijterapijas grupā un 482 ķīmijterapijas grupā. Pacienti nivolumaba un ķīmijterapijas grupā saņēma 240 mg nivolumaba intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā kombinācijā ar FOLFOX (oksaliplatīns 85 mg/m^2, leikovorīns 400 mg/m^2 un 400 mg/m^2 fluoruracila intravenozi 1. dienā un fluoruracilu 1200 mg/m^2 intravenozi nepārtrauktas infūzijas veidā 24 stundas dienā vai saskaņā ar vietējiem standartiem 1. un 2. dienā) ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg nivolumaba intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā kombinācijā ar CapeOX (oksaliplatīns 130 mg/m^2 intravenozi 1. dienā un 1000 mg kapecitabīna) /m^2 iekšķīgi divas reizes dienā 1.-14. dienā) ik pēc 3 nedēļām. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus tikai nivolumaba gadījumā. Pacientiem, kuri saņēma nivolumabu un ķīmijterapiju un kuriem ķīmijterapija tika pārtraukta, nivolumaba monoterapiju bija atļauts lietot pa 240 mg ik pēc 2 nedēļām, 360 mg ik pēc 3 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām līdz 24 mēnešiem pēc ārstēšanas sākuma. Audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 6 nedēļām līdz 48. nedēļai (ieskaitot), pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Pacientiem ar PD L1 CPS ≥ 5 vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 18-90), 11% bija ≥ 75 gadus veci, 71% bija vīrieši, 25% bija Āzijas izcelsmes un 69% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem bija 0 (42%) vai 1 (58%). Audzēja atrašanās vietas sadalījums bija kuņģis (70%), GES (18%) un barības vads (12%).

Primārie efektivitātes rādītāji bija PFS (pēc BICR) un OS, kas novērtēti pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5, pamatojoties uz PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundārie parametri pēc iepriekš noteiktās hierarhiskās pārbaudes bija OS pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 1 un visiem randomizētiem pacientiem; citi parametri ietvēra ORR (BICR) PD-L1 CPS ≥ 5 un visus randomizētos pacientus. Sākotnēji iepriekš noteiktā analīzē ar minimālo novērošanas laiku 12,1 mēnesis pētījums parādīja statistiski nozīmīgu OS un PFS uzlabošanos pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5. Vidējā OS bija 14,4 mēneši (95% TI: 13,1, 16.2) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 11,1 mēnesi (95% TI: 10,0, 12,1) ķīmijterapijai (HR = 0,71; 98,4% TI: 0,59, 0,86; p vērtība < 0,0001). Vidējais PFS bija 7,69 mēneši (95% TI: 7,03, 9,17) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 6,05 mēnešiem (95% TI: 5,55, 6,90) ķīmijterapijai (HR = 0,68; 98% TI: 0,56, 0,81; p- vērtība < 0,0001). ORR bija 60% (95% TI: 55, 65) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 45% (95% TI: 40, 50) ķīmijterapijai.

Atjauninātajā aprakstošajā analīzē, kuras minimālais novērošanas laiks bija 19,4 mēneši, OS uzlabojumi atbilda primārajai analīzei. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 60. tabulā, kā arī 36. un 37. attēlā.

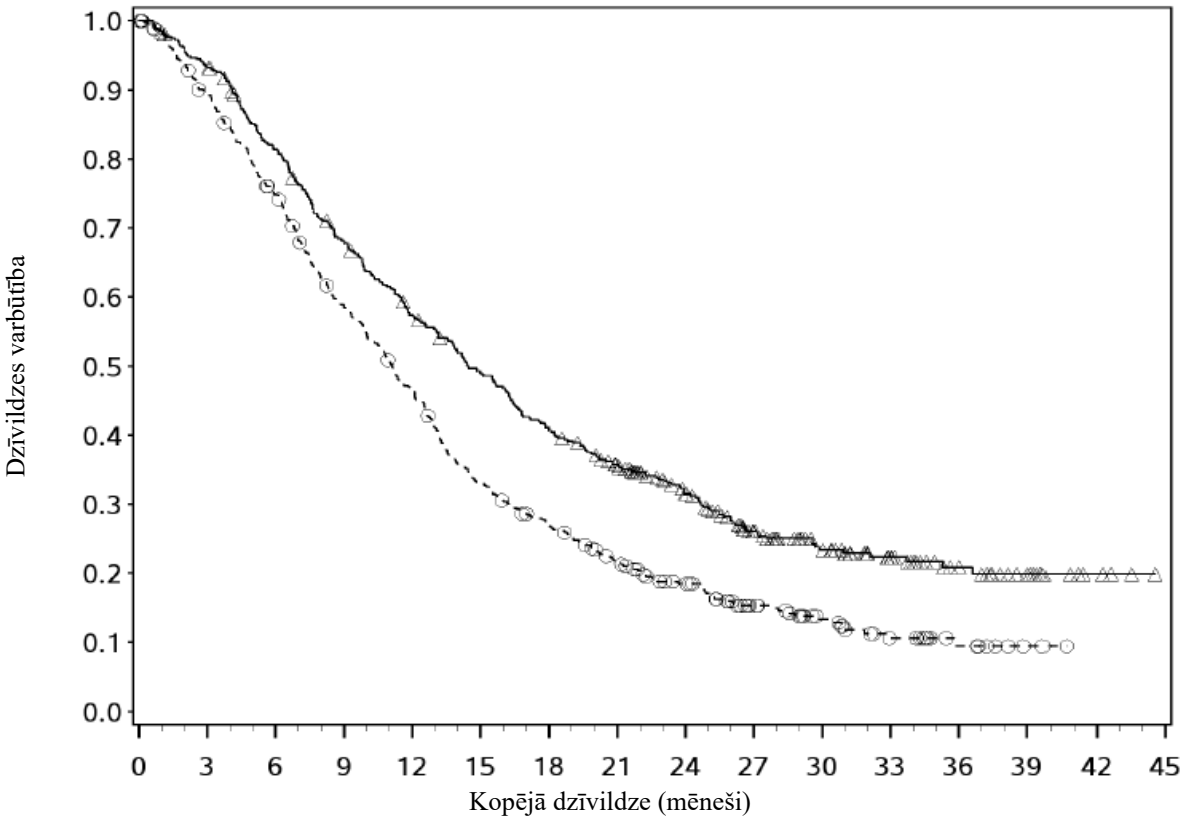
60. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 473)	**Ķīmijterapija (n = 482)**
	Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši[a]	
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	344 (73%)	397 (82%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Dzīvildze bez progresēšanas[d]		
Gadījumi	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 473)	Ķīmijterapija (n = 482)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs[d,e]	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% TI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Pilnīga atbildes reakcija	12,2%	6,7%
Daļēja atbildes reakcija	47,9%	38,5%
Atbildes reakcijas ilgums[d,e]		
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Aprakstoša analīze, pamatojoties uz datu robeždatumu: 2021. gada 4. janvāris
[b] Pamatojoties uz stratificētu log Cox proporcionālās bīstamības modeli.
[c] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[d] BICR apstiprināts
[e] Pamatojoties uz pacientiem ar izmērāmu slimību sākotnējā stāvoklī

36. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija

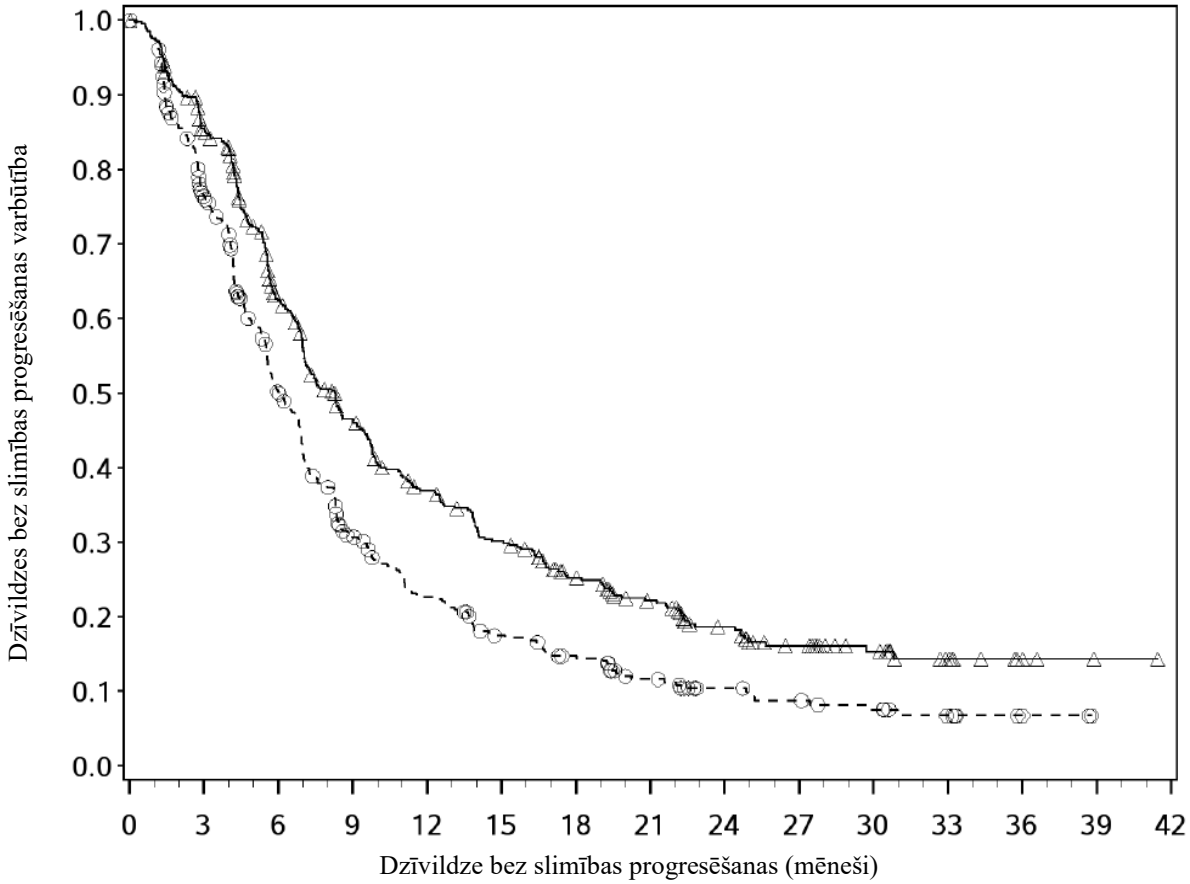
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0

Ķīmijterapija

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

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi 344/473), mediāna un 95% TI: 14,42 (13,14; 16,26)
- - -❍- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 397/482), mediāna un 95% TI: 11,10 (10,02; 12,09)
Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši

37. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Ķīmijterapija														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 342/473), mediāna un 95% TI: 8,31 (7,03; 9,26)
- - -❍- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 397/482), mediāna un 95% TI: 6,05 (5,55; 6,90)
Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši

Hepatocelulāra karcinoma

1 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumabu drošums un efektivitāte, lietojot ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam seko 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām, nerezecējamas vai metastātiskas hepatocelulāras karcinomas (HCK) pirmās izvēles terapijā tika novērtēta 3. fāzes, randomizētā, aktīvi kontrolētā, atklātā pētījumā (CA2099DW). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar histoloģiski apstiprinātu HCK, A klasi pēc *Child-Pugh*, ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1 un bez iepriekšējas sistēmiskas terapijas progresējošas slimības gadījumā. Ezofagogastroduodenoskopija pirms iekļaušanas nebija obligāta. Pētījumā tika iekļauti pieaugušie, kuru slimība nebija piemērota ķirurģiskai un/vai lokoreģionālai terapijai vai progresēja pēc tās. Iepriekšēja neoadjuvanta vai adjuvanta sistēmiskā terapija bija atļauta. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, metastāzēm smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, pacienti, kuriem iepriekš veikta aknu transplantācija, anamnēzē bija aknu encefalopātija (12 mēnešu laikā pirms randomizācijas), klīniski nozīmīgs ascīts, medicīniski stāvokļi, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, HIV infekcija vai aktīva vienlaicīga B hepatīta vīrusa (HBV) un C hepatīta vīrusa (HCV) infekcija, vai HBV un D hepatīta vīrusa (HDV) infekcija, pētījumā netika iekļauti. Randomizācija tika stratificēta pēc etioloģijas (HBV, salīdzinot ar HCV, salīdzinot ar vīrusa neesamību), makrovaskulāras invāzijas un/vai ekstrahepatiskās izplatības (ir vai nav) un alfa fetoproteīna līmeņa (≥ 400 vai < 400 ng/ml).

Kopumā 668 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (n = 335), vai pēc pētnieka izvēles lenvatinibu vai sorafenibu (n = 333). Pētnieka izvēlētajā grupā 85% un 15% ārstēto pacientu saņēma attiecīgi lenvatinibu vai sorafenibu. Pacienti nivolumaba un ipilimumaba grupā saņēma 1 mg/kg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumaba ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam sekoja 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām. Pacienti pētnieku izvēlētajā grupā saņēma vai nu lenvatinibu 8 mg dienā iekšķīgi (ja ķermeņa masa < 60 kg), vai 12 mg dienā iekšķīgi (ja ķermeņa masa ≥ 60 kg), vai sorafenibu 400 mg divas reizes dienā iekšķīgi. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pacientiem, kuri pārtrauca kombinēto terapiju ipilimumaba nevēlamo blakusparādību dēļ, tika atļauts turpināt nivolumaba lietošanu monoterapijas veidā. Audzēju novērtēja terapijas sākumā, pēc randomizācijas 9. un 16. nedēļā, pēc tam ik pēc 8 nedēļām līdz 48 nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai, ārstēšanas pārtraukšanai vai turpmākas terapijas uzsākšanai.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 20–89), 53% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 16% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 53% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 44% pacientu bija aziāti, 2,2% pacientu bija melnās rases un 82% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (71%) vai 1 (29%). Trīsdesmit četriem procentiem (34%) pacientu bija HBV infekcija, 28% bija HCV infekcija, un 36% nebija nekādu HBV vai HCV infekcijas pazīmju. Deviņpadsmit procentiem (19%) pacientu bija alkohola izraisīta aknu slimība un 11% bija nealkoholiskā taukaino aknu slimība. Lielākajai daļai pacientu sākotnēji bija BCLC rādītājs atbilstoši C stadijai (73%), 19% bija atbilstoši B stadijai un 6% — A stadijai. Pacienti ar *Child-Pugh* rādītāju 5, 6 un ≥ 7 bija attiecīgi 77%, 20% un 3%. Kopumā 54% pacientu bija ekstrahepatiska izplatība; 25% bija makrovaskulāra invāzija; un 33% AFP līmenis bija ≥ 400 µg/l.

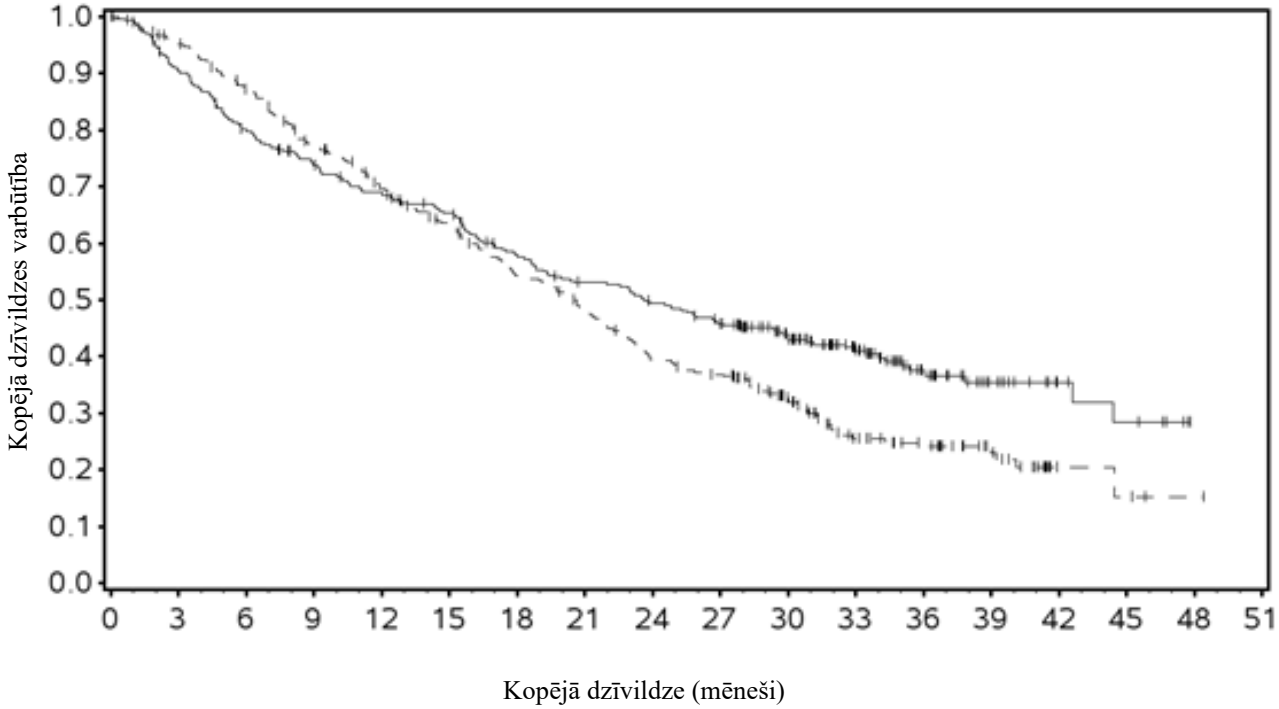
Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz OS un ORR pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar pētnieka izvēlēto lenvatiniba vai sorafeniba grupu. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 61. tabulā un 38. attēlā.

61. tabula. Efektivitātes rezultāti pirmās izvēles HCK terapijā (CA2099DW)[a]

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 335)	**lenvatinibs vai sorafenibs (n = 333)**
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	194 (58%)	228 (68%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
p vērtība[c]	0,0180	
Kopējais atbildes reakcijas radītājs, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% TI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p vērtība[c]	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Daļēja atbildes reakcija (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)[d]		
Mediāna (95% TI)	30,4 (21,2; NP)	12,9 (10,2; 31,2)

[a] Minimālais novērošanas laiks 26,8 mēneši. Novērošanas laika mediāna 35,2 mēneši.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] Pamatojoties uz divpusēju stratificētu log-rank testu. Statistiskās nozīmības robeža: p vērtība ≤ 0,0257.
[d] Novērtēja BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju.
[e] Pamatojoties uz divpusēju stratificētu Kohrana-Mantela-Henzela testu. Statistiskās nozīmības robeža: p vērtība ≤ 0,025.

38. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne pirmās izvēles terapijas pacientiem ar HCK (CA2099DW)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Pētnieka izvēle																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 194/335), mediāna un 95% TI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - Levatinibs vai sorafenibs (gadījumi: 228/333), mediāna un 95% TI: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatriskā populācija

Atklāts 1./2. fāzes pētījums (CA209070)
Pētījums CA209070 bija atklāts, vienas grupas, devu apstiprināšanas un paplašināšanas, 1./2. fāzes pētījums, kurā tika pētīts nivolumabs monoterapijā un nivolumaba kombinācija ar ipilimumabu pediatriskiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar atkārtotu vai refraktāru norobežotu vai hematoloģisku audzēju, tajā skaitā neiroblastomu, osteosarkomu, rabdomiosarkomu, Jūinga sarkomu, progresējošu melanomu, kHL un Nehodžkina limfomu (NHL). No 126 ārstētajiem pacientiem 97 pacienti bija pediatriskie pacienti vecumā no 12 mēnešiem līdz < 18 gadiem. No 97 pediatriskajiem pacientiem 64 pacienti saņēma nivolumabu monoterapijas veidā (3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām), un 33 pacienti saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (nivolumabs 1 mg/kg vai 3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā kombinācijā ar ipilimumabu 1 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas, kam sekoja nivolumabs monoterapijas veidā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām). Pacienti saņēma nivolumabu monoterapijas veidā (mediāna: 2 devas (diapazons: 1, 89) vai ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (mediāna: 2 devas (diapazons: 1, 24). Galvenie primārie mērķa kritēriji bija drošums, panesamība un pretaudzēja aktivitāte, ko vērtēja pēc ORR un OS.

No 64 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu monoterapijas veidā, 60 pacientiem bija vērtējama atbildes reakcija (melanoma n = 1, norobežoti audzēji n = 47 un hematoloģiski audzēji n = 12). No 48 pediatriskajiem pacientiem ar melanomu vai norobežotu audzēju, kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, nevienam netika novērota objektīva atbildes reakcija. No 12 pediatriskajiem pacientiem ar hematoloģisku audzēju, kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, ORR bija 25,0% (95% TI: 5,5; 57,2), tajā skaitā 1 pilnīga atbildes reakcija pie kHL un 2 daļējas atbildes

reakcijas, pa vienai pie kHL un NHL. Aprakstošajā analīzē 64 pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, OS mediāna bija 6,67 mēneši (95% TI: 5,98; NA); 6,14 mēneši (95% TI: 5,39; 24,67) pacientiem ar melanomu un norobežotiem audzējiem un netika sasniegta pacientiem ar hematoloģiskiem audzējiem.

No 30 pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (citi norobežoti audzēji, ne tikai melanoma) un kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, nevienam netika novērota objektīva atbildes reakcija. Aprakstošajā analīzē 33 pediatriskajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, OS mediāna bija 8,25 mēneši (95%TI: 5,45; 16,95).

Atklāts 1.b/2. fāzes pētījums (CA209908)
Pētījums CA209908 bija atklāts, secīgas grupas, 1.b/2. fāzes nivolumaba monoterapijas un nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu klīniskais pētījums bērniem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar augstas pakāpes primāriem CNS ļaundabīgiem audzējiem, tai skaitā difūzu iekšējo pontīna gliomu (DIPG), augstas pakāpes gliomu, medulloblastomu, ependimomu un citiem recidivējošiem augstas pakāpes CNS ļaundabīgo audzēju apakštipiem (piemēram, pineoblastoma, netipisks teratoīds/rabdoīds audzējs un embrionāli CNS audzēji). No 151 pētījumā iesaistītiem pediatriskiem pacientiem (vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz < 18 gadiem), 77 tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju (3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām), un 74 tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (3 mg/kg nivolumaba, kam seko 1 mg/kg ipilimumaba, ik pēc 3 nedēļām 4 devām, kam seko nivolumaba monoterapija 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām). Primārie efektivitātes iznākuma rādītāji bija OS DIPG kohortā un pētnieku novērtētais PFS, pamatojoties uz RANO kritērijiem, visiem citiem audzēju veidiem. OS mediāna DIPG kohortā bija 10,97 mēneši (80% TI: 9,92; 12,16) pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, un 10,50 mēneši (80% TI: 9,10; 12,32) pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu. Visiem citiem pētītajiem pediatriskiem CNS audzēju veidiem PFS mediāna bija no 1,23 līdz 2,35 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu monoterapiju, un no 1,45 līdz 3,09 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu. Pētījumā netika novērotas objektīvas atbildes reakcijas, izņemot vienu pacientu ar ependimomu, kurš tika ārstēts ar nivolumabu monoterapijā un kuram bija daļēja atbildes reakcija. CA209908 pētījumā novērotie OS, PFS un ORR rezultāti neliecina par klīniski nozīmīgu ieguvumu salīdzinājumā ar sagaidāmo šajās pacientu grupās.

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus nivolumabam limfoīdo audu ļaundabīgu audzēju ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem

Kopumā drošuma un efektivitātes atšķirības gados vecākiem (vismaz 65 gadus veciem) pacientiem un gados jaunākiem (līdz 65 gadus veciem) pacientiem nav novērotas. Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar GKPŠV, melanomas adjuvanto terapiju un BV un GES vēža adjuvanto terapiju ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju. Dati par 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar kHL ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju. Dati no ĻPM pacientiem uzrādīja lielāku nopietnu blakusparādību biežumu un blakusparādību dēļ pārtraukto zāļu lietošanu 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem (attiecīgi 68% un 35%) salīdzinājumā ar visiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (54% un attiecīgi 28%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nivolumaba monoterapija

Lietojot devās no 0,1 līdz 10 mg/kg, nivolumaba farmakokinētika (FK) ir lineāra. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, nivolumaba ģeometriskais vidējais klīrenss (CL), terminālais eliminācijas pusperiods un vidējā iedarbība līdzsvara stāvoklī, lietojot pa 3 mg/kg reizi 2 nedēļās, bija attiecīgi 7,9 ml/h, 25,0 dienas un 86,6 μg/ml.

Nivolumaba CL kHL pacientiem bija aptuveni 32% zemāks salīdzinot ar NSŠPV. Nivolumaba sākotnējais CL līmenis adjuvantās melanomas pacientiem bija aptuveni par 40% zemāks, un līdzsvara stāvoklis CL bija par 20% zemāks, salīdzinot ar progresējošu melanomu. Pēc pieejamiem drošuma datiem CL samazināšanās nebija klīniski nozīmīga.

Nivolumaba metabolisms nav raksturots. Paredzams, ka nivolumabs, tāpat kā endogēnais IgG, tiek sašķelts līdz nelieliem peptīdiem un aminoskābēm katabolisma reakcijās.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu

Pēc nivolumaba 1 mg/kg kombinētas lietošanas ar ipilimumabu 3 mg/kg par 29% pastiprinājās nivolumaba CL un ipilimumaba CL pastiprinājās par 9%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Lietojot 3 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu, nivolumaba CL pastiprinājās par 1%, bet ipilimumaba CL samazinājās par 1,5%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Pēc kombinētas lietošanas ar ipilimumabu nivolumaba antivielu klātbūtnē nivolumaba CL pastiprinājās par 20% un ipilimumaba CL pastiprinājās par 5,7% ipilimumaba antivielu klātbūtnē. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju

Lietojot 360 mg nivolumabu ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu un 2 ķīmijterapijas cikliem, nivolumaba CL samazinājās aptuveni par 10%, bet ipilimumaba CL palielinājās par 22%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu atradi.

Īpašas pacientu grupas

FK analīze neliecināja par nivolumaba CL atšķirībām atkarībā no vecuma, dzimuma, rases, norobežota audzēja veida, audzēja izmēra vai aknu darbības traucējumiem. Lai gan ECOG funkcionālais stāvoklis, sākotnējais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ), albumīna līmenis, ķermeņa masa un viegli aknu darbības traucējumi ietekmēja nivolumaba CL, ietekme nebija klīniski nozīmīga. Nivolumaba CL pacientiem ar kHL bija par aptuveni 32% mazāks nekā pacientiem ar NSŠPV. Saskaņā ar pieejamiem drošuma datiem šī CL samazināšanās nebija klīniski nozīmīga.

Pediatriskā populācija
Lietojot nivolumabu monoterapijā ieteicamajā devā, iedarbība pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri sver vismaz 50 kg, ir sagaidāma līdzīga kā pieaugušiem pacientiem. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir zem 50 kg, devu ieteicams izvēlēties atkarībā no ķermeņa masas.

Lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu ieteicamajā devā, nivolumaba un ipilimumaba iedarbība pediatriskajiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir sagaidāma līdzīga kā pieaugušiem pacientiem,

Līdzīgi kā pieaugušo populācijā, nivolumaba CL pediatriskiem pacientiem ar kHL bija zemāks nekā pacientiem ar norobežotiem audzējiem. CL samazinājuma apmērs pediatriskiem un pieaugušiem pacientiem ar kHL bija līdzīgs. Nivolumaba iedarbība bija līdzīga (< 20% atšķirība ģeometriskajās vidējās vērtībās) pediatriskiem pacientiem ar kHL, kuri saņēma nivolumabu 3 mg/kg intravenozi ik pēc 3 nedēļām, un pieaugušiem pacientiem ar kHL, kuri saņēma nivolumabu 3 mg/kg intravenozi ik pēc 3 nedēļām, vai pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kuri saņēma nivolumabu 3 mg/kg intravenozi ik pēc 2 nedēļām.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba CL populācijas FK analīzē tika vērtēta pacientiem ar viegliem (GFĀ < 90 un ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), vidēji smagiem (GFĀ < 60 un ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 un ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli nieru darbības rādītāji (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342). Klīniski nozīmīgas nivolumaba CL atšķirības pacientiem ar

viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem netika novērotas. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba CL populācijas FK analīzē tika vērtēta pacientiem ar dažādiem audzēja veidiem (NSŠPV, SŠPV, melanoma, NŠK, GKPŠK, UK, kuņģa vēzis un kHL) ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija no 1,0 × līdz 1,5 × NAR vai ASAT > NAR atbilstoši Nacionālā Vēža institūta aknu disfunkcijas kritērijiem; n = 351) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija no > 1,5 × līdz 3 × NAR un jebkāds ASAT; n = 10), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli aknu darbības rādītāji (kopējā bilirubīna un ASAT koncentrācija ≤ NAR; n = 3096). Klīniski nozīmīgas nivolumaba CL atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem nekonstatēja. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar HCK (viegli aknu darbības traucējumi: n = 152; vidēji smagi aknu darbības traucējumi: n = 13). Nivolumaba lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija > 3 × NAR un jebkāda ASAT vērtība; skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Peļu grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālu blokāde izjauc toleranci pret augli un palielina augļa bojāejas biežumu. Nivolumaba ietekme uz prenatālo un postnatālo attīstību tika novērtēta mērkaķiem, kuriem no organoģenēzes sākuma pirmajā trimestrī līdz dzemdībām nivolumabs tika ievadīts divas reizes nedēļā, un nivolumaba iedarbība (pamatojoties uz AUC) 8 vai 35 reizes pārsniedza iedarbību pēc nivolumaba lietošanas klīniskā devā 3 mg/kg. Sākot ar trešo trimestri, devatkarīgi palielinājās augļa mirstība un neonatālā mirstība.

Pārējie pēcnācēji mātītēm, kurām tika ievadīts nivolumabs, izdzīvoja līdz paredzētajam dzemdību laikam, un tiem netika novērotas ar zālēm saistītas klīniskas pazīmes, novirzes no normālas attīstības, ietekme uz orgāniem vai ķermeņa masu vai makroskopiskas vai mikroskopiskas patoloģiskas izmaiņas. Augšanas indikatoru rezultāti, kā arī teratogenitātes, imunoloģisko un klīniskās patoloģijas rādītāju vērtēšanas rezultāti 6 mēnešu laikā pēc dzimšanas bija līdzīgi kontroles grupai. Tomēr, ņemot vērā darbības mehānismu, augļa pakļaušana nivolumaba iedarbībai var paaugstināt ar imunitāti saistīto traucējumu rašanās vai normālas imūnās atbildes reakcijas pārmaiņu risku, un PD-1 *knockout* pelēm ziņots par traucējumiem, kas saistīti ar imunitāti.

Fertilitātes pētījumi ar nivolumabu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Mannīts (E421)
Pentetīnskābe (dietilēnetriamīnpentaetiķskābe)
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija hidroksīds (pH vērtības regulēšanai)
Sālsskābe (pH vērtības regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. OPDIVO nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaikus ar citām zālēm caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc infūzijas sagatavošanas

Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte no sagatavošanas brīža ir pierādīta šādi (laikos ir iekļauts ievadīšanas periods):

Infūzijas sagatavošana	**Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte**	
	Uzglabāšana 2ºC līdz 8ºC, sargāt no gaismas	**Uzglabāšana istabas temperatūrā (≤ 25°C) un istabas apgaismojumā**
Neatšķaidīts vai atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām	30 dienas	24 stundas (no kopējā 30 dienu uzglabāšanas laika)
Atšķaidīts ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām	7 dienas	8 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas laika)

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums, neatkarīgi no šķīdinātāja, jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 7 dienas 2°C līdz 8°C temperatūrā vai 8 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas laika) istabas temperatūrā (≤ 25°C). Infūzijas sagatavošanas laikā jānodrošina aseptiski apstākļi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā līdz 25°C istabas apgaismojumā līdz 48 stundām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc infūzijas sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

4 ml koncentrāta 10 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (apvalkots butilkaučuks) un tumšzilu noplēšamu vāciņu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 flakons.
10 ml koncentrāta 10 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (apvalkots butilkaučuks) un pelēku noplēšamu vāciņu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 flakons.
12 ml koncentrāta 25 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (apvalkots butilkaučuks) un zilu noplēšamu vāciņu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 flakons.
24 ml koncentrāta 25 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (apvalkots butilkaučuks) un sarkanu matētu noplēšamu vāciņu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zāles drīkst sagatavot tikai apmācīti darbinieki saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Sagatavošana un ievadīšana

Devas aprēķināšana
Lai ievadītu pacientam paredzēto kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens OPDIVO koncentrāta flakons.

Nivolumabs monoterapijas veidā
Pieaugušam pacientam parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg neatkarīgi no ķermeņa masas, bet atkarībā no indikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Melanoma pusaudžiem (progresējoša slimība vai adjuvanta terapija). Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg parakstītā deva tiek norādīta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu.
- Kopējā nivolumaba deva mg = pacienta ķermeņa masa kg × parakstītā deva mg/kg.
- Devas sagatavošanai nepieciešamais OPDIVO koncentrāta tilpums (ml) = kopējā nivolumaba deva mg, dalīta ar 10 (OPDIVO koncentrāta stiprums ir 10 mg/ml).

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu
Pacientam parakstītā deva ir izteikta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu (skatīt augstāk).

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu ĻPM gadījumā
Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša kolorektālā vēža ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva var būt atkarīga no ķermeņa masas (3 mg/kg) vai arī pacientam var ievadīt 240 mg neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu BVPŠK ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva var būt atkarīga no ķermeņa masas (3 mg/kg) vai arī pacientam var ievadīt 360 mg neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju rezecējama NSŠPV ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju BVPŠK ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju, ārstējot kuņģa, GES vai barības vada adenokarcinomu
Pacientam parakstītā deva ir 360 mg vai 240 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju
Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu
Pacientam parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg nivolumaba, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu
Pacientam parakstītā deva ir izteikta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu (skatīt augstāk).

Infūzijas sagatavošana
Sagatavojot infūziju, jārīkojas aseptiski.

OPDIVO intravenozai ievadīšanai var izmantot:
- neatšķaidītu — pēc pārnešanas infūzijas tvertnē ar atbilstošu sterilu šļirci;
- pēc atšķaidīšanas saskaņā ar šādām norādēm:.
  - galīgajai infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 10 mg/ml.
  - kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 160 ml. Pacientiem, kuri sver mazāk par 40 kg, kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 4 ml uz kilogramu pacienta ķermeņa masas.

OPDIVO koncentrātu var atšķaidīt ar kādu no šiem līdzekļiem:
- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

1. SOLIS
- Pārbaudiet, vai OPDIVO koncentrātā nav sīku daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nekratiet flakonu. OPDIVO koncentrāts ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsas līdz gaiši dzeltens šķidrums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, kas nav caurspīdīgas vai baltas, flakons jāizņīcina.
- Ar sterilu šļirci paņemiet vajadzīgo OPDIVO koncentrāta tilpumu.

2. SOLIS
- Pārnesiet koncentrātu sterilā, tukšā stikla pudelē vai intravenozā tvertnē (no PVH vai poliolefīna).
- Ja nepieciešams, atšķaidiet ar vajadzīgo tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Lai atvieglotu sagatavošanu, koncentrātu var pārnest iepriekš iepildītā tvertnē, kurā ir atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.
- Uzmanīgi samaisiet infūziju, manuāli grozot. Nekratiet.

Ievadīšana
OPDIVO infūziju nedrīkst ievadīt intravenoza spiediena vai bolus injekcijas veidā.

OPDIVO infūzija jāievada intravenozi 30 vai 60 minūtes, atkarībā no devas.

OPDIVO infūziju nedrīkst ievadīt vienā intravenozā sistēmā kopā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūziju sistēmu.

Izmantojiet infūzijas sistēmu ar sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 µm līdz 1,2 µm).

OPDIVO infūzija ir saderīga ar PVH un poliolefīna tvertnēm, stikla pudelēm, PVH infūziju komplektiem un iekšējiem filtriem, kuriem ir poliētersulfona membrānas ar poru izmēru no 0,2 µm līdz 1,2 µm.

Pēc nivolumaba devas ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Atkritumu likvidēšana
Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāizņīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 300 mg šķīdums injekcijām
OPDIVO 600 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 120 mg nivolumaba (*nivolumab*).

Viens 2,5 ml flakons satur 300 mg nivolumaba.
Viens 5 ml flakons satur 600 mg nivolumaba.

Nivolumabs ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu šūnām ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šo zāļu 2,5 ml flakons satur 1,25 mg polisorbāta 80.

Katrs šo zāļu 5 ml flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķidrums, kas praktiski nesatur redzamas daļiņas. Šķīduma pH ir aptuveni 5,5–6,5, un tā osmolalitāte ir aptuveni 296–444 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

OPDIVO monoterapijas veidā indicēts kā adjuvantā terapija pieaugušajiem ar IIB vai IIC stadijas melanomu vai arī melanomu ar limfmezglu iesaistīšanos, vai metastātisku slimību, kuriem veikta pilnīga rezekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ipilimumabu indicēts progresējušas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Attiecībā pret nivolumaba monoterapiju dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) nivolumaba kombinācijai ar ipilimumabu ir pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

OPDIVO kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ir indicēts kā neoadjuvanta terapija pieaugušiem pacientiem ar rezecējamu nesīkšūnu plaušu vēzi un augstu recidīva risku, ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

OPDIVO kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju, kam seko monoterapija ar OPDIVO kā adjuvantu terapiju, ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar rezecējamu nesīkšūnu plaušu vēzi un augstu recidīva risku, ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

OPDIVO monoterapijas veidā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas pieaugušajiem.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar vidēja/augsta riska progresējošu nieru šūnu karcinomu (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts progresējošas nieru šūnu karcinomas ārstēšanai pēc iepriekš veiktas terapijas pieaugušajiem.

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis (GKPŠV)

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu recidivējošu vai metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kas progresē pēc terapijas uz platīna savienojumu bāzes vai šādas terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Urotēlija karcinoma (UK)

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts kā adjuvanta terapija muskuļus invadējušas urotēlija karcinomas (*muscle invasive urothelial carcinoma* – MIUC) ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir liels recidīva risks pēc radikālas MIUC rezekcijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku urotēlija karcinomu (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu lokāli progresējošu nerezecējamu vai metastātisku urotēlija karcinomu pēc neveiksmīgas platīnu saturošas terapijas.

Kolorektālais vēzis (KRV) ar neatbilstības labošanas deficītu (*mismatch repair deficient* – dMMR) vai augstu mikrosatelītu nestabilitāti (*microsatellite instability-high* – MSI-H)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem ar kolorektālo vēzi, kam ir gēnu, kuriem jānodrošina nepāra atlikumu korekcija, deficīts vai ļoti izteikta mikrosatelītu nestabilitāte, šādos gadījumos:
- pirmās izvēles terapija nerezecējama vai metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana pēc jau saņemtas kombinētas ķīmijterapijas uz fluorpirimidīna bāzes (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

OPDIVO kombinācijā ar ķīmijterapiju uz fluorpirimidīnu grupas un platīna savienojumu bāzes ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu karcinomu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%.

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts, lai pieaugušajiem ārstētu nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu vēzi pēc iepriekšējas kombinētas fluorpirimidīnu un platīnu saturošas ķīmijterapijas.

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža (BV vai GES) adjuvanta terapija

OPDIVO monoterapijas veidā ir indicēts adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem ar barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēzi, kuriem pēc iepriekšējas neoadjuvantas ķīmijradioterapijas ir palikusi patoloģiska slimība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

OPDIVO kombinācijā ar kombinētu ķīmijterapiju, kuras pamatā ir fluoropirimidīns un platīns, ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar HER2 negatīvu progresējošu vai metastātisku kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomu, kuru audzēji ekspresē PD-L1 ar kombinētu pozitīvu punktu skaitu (CPS) ≥ 5.

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu vai progresējošu hepatocelulāru karcinomu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi vēža ārstēšanā.

Pacienti, kuri pašreiz saņem intravenozu nivolumaba monoterapiju vai saņem to kopā ar ķīmijterapiju vai kabozantinibu, var pāriet uz OPDIVO šķīdumu injekcijām.

PD-L1 testēšana
Ja indikācijā norādīts, pacientu atlase ārstēšanai ar OPDIVO, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, jānovērtē ar CE marķētu *in vitro* IVD medicīnas ierīču testu. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejams, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

MSI/MMR testēšana
Ja indikācijā norādīts, pacientu atlase ārstēšanai ar OPDIVO, pamatojoties uz MSI-H/dMMR audzēja statusu, jānovērtē, izmantojot ar CE zīmi marķētu IVD, kas atbilst paredzētajam mērķim. Ja ar CE marķēts IVD nav pieejams, jāizmanto alternatīvs validēts tests (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

OPDIVO monoterapija
OPDIVO šķīduma injekcijām ieteicamā deva ir vai nu 600 mg nivolumaba ik pēc 2 nedēļām, **vai** 1200 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientiem jāmaina terapijas shēma no 600 mg ik pēc 2 nedēļām uz terapijas shēmu 1200 mg ik pēc 4 nedēļām, pirmā 1200 mg deva jāievada divas nedēļas pēc pēdējās 600 mg devas. Savukārt, ja pacientiem jāmaina terapijas shēma no 1200 mg ik pēc 4 nedēļām uz terapijas shēmu 600 mg ik pēc 2 nedēļām, pirmā 600 mg deva jāievada četras nedēļas pēc pēdējās 1200 mg devas.

OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu

Melanoma

1. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki OPDIVO šķīduma infūzijām lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko monoterapija ar OPDIVO šķīdumu injekcijām, melanomas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze OPDIVO šķīdums infūzijām, intravenozi (i.v.), un ipilimumabs 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze OPDIVO šķīdums injekcijām, subkutāni (s.k.)**
Nivolumabs	1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām Pirmā deva jāievada: • 3 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 600 mg ik pēc 2 nedēļām; vai • 6 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 1200 mg ik pēc 4 nedēļām.
Ipilimumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

2. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki OPDIVO šķīduma infūzijām lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko monoterapija ar OPDIVO šķīdumu injekcijām, NŠK gadījumā

	Kombinācijas fāze OPDIVO šķīdums infūzijām, intravenozi (i.v.), un ipilimumabs 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze OPDIVO šķīdums injekcijām, subkutāni (s.k.)**
Nivolumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām Pirmā deva jāievada: • 3 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 600 mg ik pēc 2 nedēļām; vai • 6 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas, ja lieto 1200 mg ik pēc 4 nedēļām.
Ipilimumabs	1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis (KRV)

3. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki OPDIVO šķīduma infūzijām lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko monoterapija ar OPDIVO šķīdumu injekcijām, dMMR vai MSI-H KRV gadījumā

		Kombinācijas fāze, OPDIVO šķīdums infūzijām, intravenozi (i.v.), un ipilimumabs līdz 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze OPDIVO šķīdums injekcijām, subkutāni (s.k.)**
Nivolumabs	Pirmās izvēles terapija	240 mg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā.	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas. Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.
	Ārstēšana pēc pirmās izvēles fluorpirimidīnu saturošas kombinācijas ķīmijterapijas	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas.
Ipilimumabs		1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)

4. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki OPDIVO šķīduma infūzijām lietošanai kombinācijā ar ipilimumabu, kam seko monoterapija ar OPDIVO šķīdumu injekcijām, HCK gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze OPDIVO šķīdums infūzijām, intravenozi (i.v.), un ipilimumabs līdz 4 devu cikliem	**Monoterapijas fāze* OPDIVO šķīdums injekcijām, subkutāni (s.k.)**
Nivolumabs	1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām Pirmā nivolumaba deva jāievada 3 nedēļas pēc i.v. nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pēdējās devas lietošanas.
Ipilimumabs	3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 30 minūšu laikā	-

*Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus.

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

5. tabula. Ieteicamās devas OPDIVO šķīdumam injekcijām kombinācijā ar kabozantinibu NŠK gadījumā

	Kombinācijas terapija*
Nivolumabs	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām
Kabozantinibs	40 mg dienā, iekšķīgi

*Lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, OPDIVO terapija jāturpina līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai maksimāli 24 mēnešus pacientiem, kuriem nav vērojama slimības progresēšana. Kabozantiniba lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu (ZA).

OPDIVO kombinācijā ar ķīmijterapiju

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

6. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas laiki OPDIVO šķīduma injekcijām lietošanai kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju BVPŠK gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)*

	Kombinācijas terapija
Nivolumabs	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām
Fluoropirimidīnu un platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 4 nedēļām

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

7. tabula. Ieteicamās devas OPDIVO šķīduma injekcijām lietošanai kombinācijā ar fluorpirimidīnu un platīnu saturošu ķīmijterapiju kuņģa, GES vai barības vada adenokarcinomas gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)*

	Kombinācijas terapija
Nivolumabs	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 900 mg ik pēc 3 nedēļām
Fluoropirimidīnu un platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 2 nedēļām vai ik pēc 3 nedēļām atkarībā no nivolumaba lietošanas shēmas

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem bez slimības progresēšanas.

Urotēlija karcinoma (UK)

8. tabula. Ieteicamās devas OPDIVO šķīduma injekcijām lietošanai kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu, kam seko OPDIVO monoterapija, UK gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	Kombinācijas fāze līdz 6 devu cikliem	**Monoterapijas fāze***
Nivolumabs	900 mg ik pēc 3 nedēļām	600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām
Cisplatīns un gemcitabīns	Ik pēc 3 nedēļām	-

*Ārstēšanu ar nivolumabu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pēc pirmās devas ievadīšanas atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

Neoadjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

9. tabula. Ieteicamās devas OPDIVO šķīduma injekcijām lietošanai kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju NSŠPV gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu)

	Kombinācijas terapija 3 cikliem
Nivolumabs	900 mg ik pēc 3 nedēļām
Platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 3 nedēļām

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) gadījumā

10. tabula. Ieteicamās devas OPDIVO šķīduma injekcijām lietošanai kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju, kam seko monoterapija ar OPDIVO kā adjuvanta terapija, NSŠPV gadījumā

	Kombinācijas fāze (neoadjuvanta terapija) 4 cikliem	**Monoterapijas fāze* (adjuvanta terapija)**
Nivolumabs	900 mg ik pēc 3 nedēļām	1200 mg ik pēc 4 nedēļām
Platīnu saturoša ķīmijterapija	Ik pēc 3 nedēļām	-

*Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai vai recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 13 cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums
Ārstēšana ar OPDIVO monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai kamēr pacients vairs nepanes ārstēšanu (un līdz maksimālajam terapijas ilgumam, ja konkrētajai indikācijai tāds ir noteikts).

Adjuvantās terapijas maksimālais ārstēšanas ilgums ar OPDIVO ir 12 mēneši.

Ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t. i., sākotnēja pārejoša audzēja palielināšanās vai dažu jaunu bojājumu rašanās dažu pirmo mēnešu laikā, kam seko audzēja apjoma samazināšanās). Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem slimības progresēšanas simptomiem ir ieteicama nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas terapijas turpināšana, līdz slimības progresēšana tiek apstiprināta.

Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama, OPDIVO lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības zāļu lietošana var būt jāatliek vai jāpārtrauc. Norādījumi par pilnīgu devu ievadīšanas pārtraukšanu vai lietošanas apturēšanu sniegti 10. tabulā. Sīkāki norādījumi par ar imunitāti saistītu blakusparādību novēršanu sniegti 4.4. apakšpunktā. Ja nivolumabu lieto kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, tad informāciju par devām skatīt šo citu kombinēto terapeitisko līdzekļu zāļu aprakstā.

11. tabula. Ieteikumi par terapijas pielāgošanu gadījumos, kad tiek lietots OPDIVO vai tā kombinācija

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas izmaiņas
Ar imunitāti saistīts pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd, mazinās radiogrāfiskās novirzes un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes pneimonīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
Ar imunitāti saistīts kolīts	2. pakāpes caureja vai kolīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. pakāpes caureja vai kolīts OPDIVO monoterapija	Devu ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	OPDIVO un ipilimumaba kombinācija[a]	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
	4. pakāpes caureja vai kolīts	OPDIVO lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistīts hepatīts **PIEZĪME**: pacientiem ar NŠK, kuri ārstēti ar **OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu** ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, norādījumus par devām skatīt tekstā zem tabulas.	2. pakāpes aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojušās sākotnējās laboratoriskās vērtības un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	3. vai 4. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi	2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Devu ievadīšana jāatliek, līdz kreatinīna līmenis sasniedzis sākotnējo līmeni un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstinājums	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas	Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipotireoze, hipertireoze vai hipofizīts 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes diabēts	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem (ja nepieciešama akūtu iekaisuma simptomu gadījumā). Zāļu ievadīšana jāturpina, ja tiek veikta hormonaizstājterapija[b], līdz nav nekādu simptomu
	4. pakāpes hipotireoze 4. pakāpes hipertireoze 4. pakāpes hipofizīts 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes diabēts	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas izmaiņas
Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas	3. pakāpes izsitumi	Devas ievadīšana jāatliek, līdz simptomi ir izzuduši un pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes izsitumi	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
	Stīvensa-Džonsona sindroms (SDžS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ar imunitāti saistīts miokardīts	2. pakāpes miokardīts	Pilnīgi jāpārtrauc zāļu devas (-u) ievadīšana līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem[c]
	3. vai 4. pakāpes miokardīts	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Citas ar imunitāti saistītās nevēlamās blakusparādības	3. pakāpes (pirmoreiz)	Devu ievadīšana jāatliek
	4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes un nepārejošas 2. vai 3. pakāpes, lai gan ir mainīta shēma, vai arī nav iespējams kortikosteroīdu dienas devu samazināt līdz tādai, kas atbilst 10 mg prednizona vai līdzvērtīgai	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam
Miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[d]	2. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms	Devu ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms	Zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam

Piezīme. Toksicitātes smaguma pakāpes norādītas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versijai (NCI-CTCAE v4).

[a] Terapijas otrās fāzes (nivolumaba monoterapijas) ordinēšanas laikā pēc kombinācijas terapijas, zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam, ja parādās 3. pakāpes caureja vai kolīts.

[b] Ieteikumi par hormonaizstājterapijas lietošanu sniegti 4.4. apakšpunktā.

[c] Nivolumaba vai nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu lietošanas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis ar imunitāti saistīts miokardīts, nav zināms.

[d] Izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās. Jāņem vērā atsevišķu notikumu vissmagākā pakāpe atbilstoši CTCAE, lai noteiktu rekomendējamās ārstēšanas izmaiņas.

OPDIVO, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, pavisam jāpārtrauc lietot, ja:

- rodas 4. pakāpes vai recidivējošas 3. pakāpes blakusparādības;
- nepārejošas 2. vai 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, neskatoties uz ārstēšanu.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar OPDIVO, jāiedod pacientiem paredzētā kartīte un jāinformē par riskiem, kas saistīti ar OPDIVO lietošanu (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Ja OPDIVO tiek ievadīts intravenozi kombinācijā ar ipilimumabu un ja ir jāatliek viena līdzekļa devas ievadīšana, jāatliek arī otra līdzekļa ievadīšana. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta devu ievadīšana, jāatsāk vai nu kombinēta intravenoza terapija, vai intravenozi vai subkutāni ievadīta OPDIVO monoterapija, pamatojoties uz pacienta stāvokļa individuālu novērtējumu.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, par devām skatīt citu kombinēto terapijas līdzekļu zāļu aprakstus. Ja kāda līdzekļa lietošana tiek atlikta, pārējos līdzekļus var turpināt lietot. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta devu ievadīšana vai nu kā kombinētā terapija, vai OPDIVO monoterapijas veidā vai tikai ķīmijterapija, to var atsākt, pamatojoties uz pacienta stāvokļa individuālu novērtējumu.

OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu NŠK gadījumā
Lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, iepriekš minētās 10. tabulas ārstēšanas modifikācijas attiecas arī uz OPDIVO komponentu. Turklāt aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumā pacientiem ar NŠK, kuri tiek ārstēti ar OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu:

- Ja ALAT vai ASAT > 3 reizes pārsniedz NAR, bet ≤ 10 reizes NAR, vienlaikus nesasniedzot kopējo bilirubīna līmeni ≥ 2 reizes virs NAR, gan OPDIVO, gan kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, līdz šīs blakusparādības mazinās līdz 0.-1. pakāpei. Var apsvērt kortikosteroīdu terapiju. Pēc atveseļošanās var domāt par atkārtotu vienu zāļu lietošanas uzsākšanu, vai atkārtotu abu zāļu lietošanas uzsākšanu. Ja atsāk lietot kabozantinibu, skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu.
- Ja ALAT vai ASAT > 10 reizes virs NAR vai > 3 reizes virs NAR vienlaikus ar kopējo bilirubīna līmeni ≥ 2 reizes virs NAR, gan OPDIVO, gan kabozantiniba lietošana jāpārtrauc pavisam un var apsvērt kortikosteroīdu terapiju.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi
Pamatojoties uz populāciju farmakokinētikas (FK) rezultātiem intravenozi ievadītam nivolumabam, devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

Aknu darbības traucējumi
Pamatojoties uz populāciju FK rezultātiem intravenozi ievadītam nivolumabam, devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija > 3 x pārsniedz NAR un jebkāda AsAT vērtība) OPDIVO jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

OPDIVO šķīduma injekcijām drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

OPDIVO šķīdums injekcijām paredzēts subkutānai lietošanai.
Ir svarīgi pārbaudīt flakona etiķetes, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta atbilstošā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna forma) un deva, kā parakstīts.

OPDIVO šķīdums injekcijām nav paredzēts intravenozai ievadīšanai, un tas jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā norādītajās devās. Lai ievadītu pacientam kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens OPDIVO šķīduma injekcijām flakons. Norādījumus par lietošanu un rīkošanos ar OPDIVO šķīdumu injekcijām pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ievadiet pilnu OPDIVO šķīduma injekcijām šļirces saturu vēdera vai augšstilba zemādas audos 3-5 minūšu laikā. Devu nedrīkst dalīt starp divām šļircēm vai divām ievadīšanas vietām. Mainīt injicēšanas vietas secīgām injekcijām. Neinjicēt apvidos, kur āda ir jutīga, apsārtusi vai nobrāzta, vai vietās, kur ir rētas vai dzimumzīmes. Ja OPDIVO šķīduma injekcijām ievadīšana tiek pārtraukta, to var atsākt tajā pašā vietā vai citā vietā.

OPDIVO šķīduma injekcijām terapijas kursa laikā citas subkutāni ievadāmas zāles vēlams injicēt dažādās vietās.

OPDIVO šķīdums infūzijām (intravenoza zāļu forma)
OPDIVO koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstā (Zāļu apraksts) ir jāskatās informācija par dozēšanas norādījumiem un lietošanas veidu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

PD-L1 statusa novērtējums
Veicot PD-L1 audzēja statusa novērtēšanu, svarīgi ir izvēlēties labi pārbaudītu un robustu metodi.

MSI/MMR statusa novērtējums
Veicot MSI-H un dMMR audzēja statusa novērtēšanu, svarīgi ir izvēlēties labi pārbaudītu un robustu metodi.

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības
Ja nivolumabu lieto kombinācijā, pirms terapijas uzsākšanas skatīt citu kombinētās terapijas līdzekļu ZA. Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības radās biežāk nekā pēc nivolumaba lietošanas monoterapijas veidā. Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības ir bijušas līdzīgā biežumā, lietojot OPDIVO kombinācijā ar kabozantinibu, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju. Tādēļ tālāk sniegtie norādījumi par ar imūno sistēmu saistītām blakusparādībām attiecas uz OPDIVO kā kombinācijas sastāvdaļu, izņemot gadījumus, kas īpaši norādīti. Visbiežāk sastopamās ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda pēc atbilstošas ārstēšanas, tai skaitā kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas un terapijas shēmas pielāgošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu orgānu sistēmu, var rasties vienlaikus.

Lietojot kombinēto terapiju, ir ziņots arī par nevēlamām reakcijām, kas saistītas ar sirdi un plaušām, tai skaitā plaušu emboliju. Pacienti nepārtraukti jākontrolē, vai nerodas nevēlamas reakcijas, kas saistītas ar sirdi un plaušām, turklāt pirms terapijas uzsākšanas un periodiski arī tās laikā jākontrolē, vai nerodas klīniskās pazīmes, simptomi un novirzes laboratoriskos izmeklējumos, kas norāda uz elektrolītu līdzsvara traucējumiem un dehidratāciju. Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc dzīvībai bīstamu vai atkārtotu smagu sirds vai plaušu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti pastāvīgi jānovēro (vismaz līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās devas lietošanas), jo nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu blakusparādības var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā vai pēc tās beigām.

Ja ir aizdomas par blakusparādību, kas saistīta ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz blakusparādības smaguma pakāpi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un jāievada kortikosteroīdi. Ja blakusparādību terapijai izmanto imūnsupresiju ar kortikosteroīdiem, tad, blakusparādībām mazinoties, jāsāk pakāpeniska, vismaz 1 mēnesi ilga kortikosteroīdu devas samazināšana. Strauja devas samazināšana var izraisīt blakusparādības pastiprināšanos vai recidīvu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpievieno imūnsupresīva terapija ar citiem līdzekļiem, kas nav kortikosteroīdi.

Novērojumu pētījumu dati liecina, ka pacientiem ar iepriekšēju autoimūnu slimību (*autoimmune disease -AID*) imūnās sistēmas izraisītu blakusparādību risks pēc kontrolpunktu inhibitoru terapijas var paaugstināties, salīdzinot ar risku pacientiem bez *AID*. Turklāt pamatā esošās *AID* uzliesmojumi bija bieži, taču vairumā gadījumu tie bija viegli un ārstējami.

Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu nedrīkst atsākt, kamēr pacients lieto imūnsupresīvas kortikosteroīdu devas vai citu imūnsupresīvu terapiju. Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, profilaktiski jālieto antibiotikas, lai novērstu oportūnistiskas infekcijas.

Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas ievadīšana jāpārtrauc pavisam, ja smaga, ar imunitāti saistīta blakusparādība atkārtojas vai rodas jebkāda dzīvībai bīstama, ar imunitāti saistīta blakusparādība.

Ar imunitāti saistīts pneimonīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu ir novērots smags pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, radioloģiskas izmaiņas (piemēram, perēkļveida matēta stikla tipa apēnojumi, plankumveida infiltrāti), dispnoja un hipoksija. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Trešās vai 4. pakāpes pneimonīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās pakāpes (simptomātiska) pneimonīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā, un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts kolīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu ir novērota smaga caureja vai kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas caureja un citi kolīta simptomi, piemēram, vēdersāpes un gļotas vai asinis izkārnījumos. Ir ziņots par citomegalovīrusu (CMV) infekciju/reaktivāciju pacientiem ar kortikosteroīdu refraktoru ar imunitāti saistītu kolītu. Jāizslēdz infekciozas un citas etioloģijas caureja, tādēļ jāveic atbilstoši laboratorijas testi un papildu pārbaudes. Ja tiek apstiprināta kortikosteroīdu refraktīva ar imūno sistēmu saistīta kolīta diagnoze, jāapsver kortikosteroīdu terapijai alternatīva imūnsupresīvu līdzekļu pievienošana vai terapijas ar kortikosteroīdiem aizstāšana.

Ceturtās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Trešās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba monoterapija jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba monoterapiju. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, nivolumaba monoterapija jāpārtrauc pavisam. Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas novērotās 3. smaguma pakāpes caurejas vai kolīta dēļ terapija ir pilnībā jāpārtrauc un jāsāk lietot kortikosteroīdu devas, kas atbilst 1–2 mg/kg lielām metilprednizolona dienas devām.

Otrās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek. Ja traucējumi neizzūd, jāsāk terapija ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas

samazināšanas, ja tāda nepieciešama, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu var atsākt. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts hepatīts
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērots smags hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi, piemēram, transamināžu un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pavisam un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā jāatliek nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana. Pastāvīga šo laboratorisko vērtību paaugstināšanās jāārstē ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5–1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpalielina deva līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērots smags nefrīts vai nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas nefrīta vai nieru darbības traucējumu pazīmes un simptomi. Vairumam pacientu ir asimptomātiska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Jāizslēdz ar slimību saistīta etioloģija.

Ceturtās pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā gadījumā jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pavisam un jāsāk kortikosteroīdu terapija devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā gadījumā jāatliek nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana un jāsāk terapija ar kortikosteroīdiem devā no 0,5 līdz 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpalielina deva līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un pilnīgi jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana.

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas
Saistībā ar nivolumaba monoterapijas vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu novērotas smagas endokrinopātijas, piemēram, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja (arī sekundāra virsnieru dziedzeru mazspēja), hipofizīts (arī hipopituitārisms), cukura diabēts un diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas endokrinopātijas klīniskās pazīmes un simptomi un hiperglikēmija, kā arī vairogdziedzera darbības izmaiņas (terapijas sākumā, periodiski terapijas laikā un atkarībā no indikācijām, ņemot vērā klīnisko izmeklējumu rezultātus). Pacientiem var būt nespēks, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, vēdera sāpes, neparasta vēdera izeja un hipotensija vai nespecifiski simptomi, kas var līdzināties citiem cēloņiem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs vai pamatslimībai. Ja vien nav pierādīta cita etioloģija, endokrinopātijas pazīmes vai simptomi jāuzskata par saistītiem ar imunitāti.

Simptomātiskas hipotireozes gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk vairogdziedzera hormonaizstājterapija. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk antitireoīdu līdzekļu lietošana. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Jāturpina kontrolēt vairogdziedzera darbību, lai nodrošinātu atbilstošu hormonaizstājterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstama hipertireoze vai hipotireoze, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Simptomātiskas virsnieru dziedzeru 2. pakāpes mazspējas gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk fizioloģiska kortikosteroīdu aizstājterapija. Ja rodas smaga vai dzīvībai bīstama (attiecīgi 3. vai 4. pakāpes) virsnieru dziedzeru mazspēja, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc. Jāturpina kontrolēt virsnieru darbību un hormonu līmeni, lai nodrošinātu atbilstošu kortikosteroīdu aizstājterapiju.

Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk hormonaizstājterapija. Ja ir aizdomas par akūtu hipofīzes iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Ja rodas dzīvībai bīstams (4. pakāpes) hipofizīts, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc. Jāturpina kontrolēt hipofīzes darbību un hormonu līmeni, lai nodrošinātu atbilstošu hormonaizstājterapiju.

Simptomātiska diabēta gadījumā nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk insulīna aizstājterapija. Jāturpina glikozes kontrole asinīs, lai nodrošinātu atbilstošu insulīnterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstams diabēts, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas
Pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas, kā arī (retāk) pēc nivolumaba lietošanas monoterapijas veidā ir novēroti ļoti izteikti izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 3. pakāpes izsitumi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek, bet ja rodas 4. pakāpes izsitumi, tā jāpārtrauc pavisam. Smagi izsitumi jāārstē ar lielu kortikosteroīdu devu, kas līdzvērtīga 1 – 2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Retos gadījumos ir novērots SDžS un TEN, un daži no gadījumiem ir bijuši letāli. Ja pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas rodas SDžS vai TEN simptomi vai pazīmes, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc un pacients izmeklēšanai un ārstēšanai jānosūta uz specializētu nodaļu. Ja pēc nivolumaba vai tā kombinācijas ar ipilimumabu lietošanas pacientam ir attīstījies SDžS vai TEN, ieteicams pilnībā pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientam, kuram iepriekš bijusi smaga vai dzīvībai bīstama ādas reakcija citu imunitāti stimulējošu pretvēža līdzekļu terapijas laikā, tiek apsvērta nivolumaba lietošana, jāievēro piesardzība.

Citas ar imunitāti saistītas nevēlamas blakusparādības
Mazāk nekā 1% pacientu, kas klīniskos pētījumos ārstēti ar dažādām monoterapijas veidā lietotām nivolumaba devām vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un kuriem bija dažāda veida audzēji, ziņots par šādām ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām: pankreatīts, uveīts, demielinizācija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas un sestā nerva parēze), Gijēna-Barē sindroms, *myasthenia gravis*, miastēniskais sindroms, aseptiskais meningīts, encefalīts, gastrīts, sarkoidoze, duodenīts, miozīts, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms, miokardīts, rabdomiolīze un mielīts. Pēcreģistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindromu, hipoparatireozi un neinfekciozu cistītu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Ņemot vērā blakusparādības smaguma pakāpi, nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana jāatliek vai jānozīmē kortikosteroīdi. Ja blakusparādība mazinās, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu. Nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja ir jebkādas smagas ar imunitāti saistītas blakusparādības, kas atkārtojas, kā arī ja ir jebkādas dzīvībai bīstamas, ar imunitāti saistītas blakusparādības.

Pēc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ir ziņots par miotoksicitātes gadījumiem (miozītu, miokardītu un rabdomiolīzi), kas dažkārt ir bijuši letāli. Ja pacientam attīstās miotoksicitātes pazīmes un simptomi, jāsāk rūpīga novērošana, un viņš nekavējoties jānosūta pie speciālista izmeklēšanai un ārstēšanai. Atkarībā no miotoksicitātes smaguma nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana ir uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Lai apstiprinātu miokardīta diagnozi, nepieciešams augsts pierādījumu indekss. Pacientiem ar sirds vai kardiopulmonāriem simptomiem jāizvērtē miokardīta iespējamība. Ja ir aizdomas par miokardītu, jāuzsāk tūlītēja lielas steroīdu devas (prednizons no 1 līdz 2 mg/kg dienā vai metilprednizolons no 1 līdz 2 mg/kg dienā) lietošana un neatliekama kardiologa konsultācija ar diagnostiku atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Tiklīdz ir apstiprināta miokardīta diagnoze, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Agrīna atpazīšana un agresīva ārstēšana ir būtiskas, lai mazinātu ar to saistīto saslimstību un mirstības risku.

Pie 3. vai 4. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāuzsāk kortikosteroīdu terapija atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pie 2. pakāpes miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāaptur un jāuzsāk kortikosteroīdu terapija atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc uzlabošanās var apsvērt ārtēšanas ar nivolumabu atsākšanu pēc kortikosteroīdu terapijas beigām. Ja pēc kortikosteroīdu uzsākšanas stāvoklis pasliktinās vai nav novērojama uzlabošanās, kortikosteroīdu deva jāpielāgo atbilstoši klīniskām indikācijām, un ārstēšana ar nivolumabu vai nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu jāpārtrauc pavisam.

Pēcreģistrācijas laikā pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar nivolumabu var paaugstināt norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas risku. Attiecībā uz šiem pacientiem ir jāapsver ieguvumi no ārstēšanas ar nivolumabu pret iespējamo orgāna atgrūšanas risku.

Lietojot nivolumabu monoterapijā un lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Jāievēro piesardzība, lietojot nivolumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ipilimumabu. Ja ir apstiprināta HLH, ir jāpārtrauc nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Pacientiem ar klasisku Hodžkina limfomu, kuriem pēc iepriekšējas intravenozas nivolumaba lietošanas tika veikta allogēnu hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija (HCŠT), novēroja akūtu transplantāta atgrūšanas slimību (TAS) un ar transplantātu saistītu mirstību (ATSM). Katrā gadījumā rūpīgi jāizvērtē iespējamais ieguvums no HCŠT un iespējamais ar transplantātu saistīto komplikāciju paaugstinātais risks. Pacientiem, kurus ārstēja ar intravenozi ievadāmu nivolumabu pēc allogēnas HCŠT, pēcreģistrācijas periodā ziņoja par akūtu un smagu TAS, dažos gadījumos ar letālu iznākumu.

Ārstēšana ar nivolumabu var paaugstināt smagu TAS un nāves risku pacientiem, kuriem iepriekš bija allogēna HCŠT, galvenokārt pacientiem, kuriem iepriekš bija TAS. Šiem pacientiem jāapsver ārstēšanas ar nivolumabu ieguvums, salīdzinot ar iespējamo risku.

Ar infūziju saistītas reakcijas (intravenoza zāļu forma)
Pēc intravenozi ievadāma nivolumaba vai intravenozi ievadāma nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas klīniskajos pētījumos ir ziņots par smagām, ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā intravenozi ievadāma nivolumaba vai intravenozi ievadāma nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas infūzija jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu, ar infūziju saistītu reakciju intravenozi ievadāmu nivolumabu vai intravenozi ievadāmu nivolumaba un ipilimumaba kombināciju var ievadīt stingrā kontrolē, izmantojot premedikāciju saskaņā ar vietējām vadlīnijām par infūziju izraisītu reakciju profilaksi.

Slimībai specifiski brīdinājumi

Progresējoša melanoma
Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits ≥ 2, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes, autoimūna slimība, kā arī pacienti, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, tika izslēgti no nivolumaba vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas pivotāliem klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem bija acu/acu asinsvadu apvalka melanoma, tika izslēgti no melanomas pivotāliem klīniskajiem pētījumiem. Turklāt no CA209037 pētījuma bija izslēgti pacienti, kuriem bija 4. pakāpes ar anti-CTLA-4 terapiju saistītas blakusparādības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits 2, ārstētas leptomeningeālas metastāzes, acu/acu asinsvadu apvalka melanoma, autoimūna slimība, vai pacienti, kuriem bija 3.-4. pakāpes ar iepriekšēju anti-CTLA-4 terapiju saistītas blakusparādības, tika iekļauti CA209172 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā datu par pacientiem, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, kā arī par pacientiem ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Attiecībā pret nivolumaba terapiju PFS pagarināšanās pēc nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas ir novērota tikai pacientiem ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju. OS uzlabošanās bija līdzīga starp nivolumaba terapiju kombinācijā ar ipilimumabu un nivolumaba monoterapiju pacientiem ar augstu audzēja PD-L1 ekspresiju (PD-L1 ≥ 1%). Pirms sākt kombinētu terapiju, ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt konkrētā pacienta un viņa audzēja īpatnības, ņemot vērā arī novēroto kombinācijas radīto ieguvumu un toksicitāti salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nivolumaba lietošana melanomas pacientiem ar strauji progresējošu slimību
Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir strauji progresējoša slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sāksies vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Melanomas adjuvantā terapija
Nav datu par adjuvanto terapiju pacientiem ar melanomu, kuriem ir šādi riska faktori (skatīt 4.5 un 5.1. apakšpunktu):
- pacienti ar iepriekš esošu autoimūnu slimību un jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm;
- pacienti ar iepriekšēju melanomas terapiju (izņemot pacientus, kuriem ir bijusi ķirurģiska iejaukšanās, adjuvanta staru terapija pēc neiroķirurģiskās centrālās nervu sistēmas bojājumu rezekcijas un iepriekšēja adjuvanta interferona lietošana, kas pabeigta ≥ 6 mēnešus pirms randomizācijas);

- pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti CTLA-4 antivielām (tai skaitā ipilimumabu vai jebkuru citu antivielu vai zālēm, kas īpaši vērsta uz T šūnu stimulēšanu vai kontrolpunktu ceļiem);
- pacienti līdz 18 gadu vecumam.

Tā kā datu nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

NSŠPV ārstēšana pēc iepriekšējas ķīmijterapijas
Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits ≥ 2, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai autoimūna slimība, simptomātiska intersticiāla plaušu slimība, kā arī pacienti, kuri pirms iekļaušanas pētījumā bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus, tika izslēgti no NSŠPV pivotāliem klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem sākotnēji bija funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits 2, tika iekļauti CA209171 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā datu par pacientiem ar autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un pacientiem, kuri pirms iekļaušanās pētījumā saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus nav, nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam rūpīgi apsverot iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sākas vēlāk. Ārstējot neplakanšūnu NSŠPV, nivolumaba grupā triju mēnešu laikā novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks nekā docetaksela grupā. Ar agrīnu nāvi bija saistīti sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība apvienojumā ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Neoadjuvanta terapija NSŠPV gadījumā
Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, ar nerezecējamu audzēju vai metastātisku slimību, pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža terapiju rezecējama audzēja ārstēšanai, vai pacienti, kuriem bija noteiktas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas, tika izslēgti no pivotālā pētījuma par neoadjuvantu terapiju rezecējama NSŠPV gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija NSŠPV gadījumā
Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, 2. vai augstākas smaguma pakāpes perifēru neiropātiju, aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, ar nerezecējamu audzēju vai metastātisku slimību, pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža terapiju rezecējama audzēja ārstēšanai, un pacienti, kuriem bija noteiktas EGFR mutācijas vai zināmas ALK translokācijas, vai pacienti, kuriem bija metastāzes smadzenēs, tika izslēgti no pivotālā pētījuma par neoadjuvantu un adjuvantu terapiju NSŠPV gadījumā (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

Nivolumabs vai nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu
Pacienti, kuriem anamnēzē ir jebkādas metastāzes galvas smadzenēs, aktīva autoimūna slimība vai patoloģija, kas jāārstē ar sistēmiskiem imūnsupresantiem no klīniskajiem pētījumiem ar nivolumabu vai nivolumaba un ipilimumaba kombināciju tika izslēgti (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācija jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu
Pacienti ar jebkādām aktīvām smadzeņu metastāzēm, autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no nivolumaba kombinācijā ar kabozantinibu klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Datu trūkuma dēļ nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Lietojot nivolumabu kopā ar kabozantinibu, ziņots par biežāku 3. un 4. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju pacientiem ar progresējošu NŠK (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski visā ārstēšanas laikā jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Jāievēro abu zāļu medicīniskās aprūpes vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu un skatīt kabozantiniba zāļu aprakstu).

Galvas un kakla vēzis
No GKPŠV klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, vai pacienti, kuriem primārais audzējs bija degunā, rīklē vai siekalu dziedzerī (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pirms sākt ārstēt pacientus, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība, ārstiem jāņem vērā, ka nivolumaba iedarbība sākas vēlāk. Ārstējot galvas un kakla vēzi, nivolumaba grupā triju mēnešu laikā novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks nekā docetaksela grupā. Ar pāragru nāvi saistītie faktori bija funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas, strauja slimības progresēšana iepriekš saņemtās platīna terapijas laikā un liela audzēja slodze.

Urotēlija karcinoma

Progresējošas urotēlija karcinomas ārstēšana
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no urotēlija karcinomas klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Urotēlija karcinomas adjuvanta ārstēšana
No klīniskā pētījuma par adjuvantu urotēlija karcinomas ārstēšanu tika izslēgti pacienti, kam sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija ≥2 (izņemot pacientus ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu 2, kas nebija saņēmuši neoadjuvantu ķīmijterapiju uz cisplatīna bāzes un tika uzskatīti par nepiemērotiem adjuvantai cisplatīna ķīmijterapijai), kam pēc operācijas bija slimības pazīmes, pacienti, kam bija aktīvas autoimūnas slimības, vai kam bija patoloģijas, kuru dēļ ir nepieciešama sistēmiska imūnsupresija (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis (KRV)
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no dMMR vai MSI-H metastātiska KRV klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu šajās populācijās jālieto piesardzīgi, un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

BVPŠK pirmās izvēles terapija
No klīniskā pētījuma par BVPŠK ārstēšanu tika izslēgti pacienti, kam sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija ≥2, kam anamnēzē bija jebkādas vienlaicīgas metastāzes galvas smadzenēs, kam bija aktīva autoimūna slimība, kam bija slimības, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, vai kam bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

BVPŠK ārstēšana pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas
Lielākā daļa klīnisko datu, kas pieejami par barības vada plakanšūnu karcinomu, ir par Āzijas izcelsmes pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥2, metastāzēm galvas smadzenēs, kas bija simptomātiskas vai kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšana, acīmredzamu audzēja invāziju orgānos, kas atrodas blakus barības vadam (piemēram, aorta vai elpošanas trakts), aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no BVPŠK klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar BVPŠK ārstiem jāņem vērā nivolumaba iedarbības aizkavēšanās iespēja. Lietojot nivolumabu, 2,5 mēnešu laikā pēc randomizācijas, novērotais nāves gadījumu skaits bija lielāks, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Nevarēja noteikt konkrētu(-us) faktoru(-us), kas saistīts(-i) ar pāragru nāvi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvanta ārstēšana
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, kuri pirms operācijas nesaņēma vienlaicīgu ķīmijradioterapiju (ĶRT), ar IV pakāpes rezecējamu slimību, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no barības vada un gastroezofageālā savienojuma vēža klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinoma
Pacienti ar sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu ≥ 2, neārstētām centrālās nervu sistēmas metastāzēm, aktīvu, zināmu autoimūnu slimību vai aizdomām par to vai patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no kuņģa, GES vai barības vada adenokarcinomas klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, nivolumabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pacienti ar zināmu HER2 pozitīvu statusu tika izslēgti no CA209649 pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar nenoteiktu statusu, un tie bija 40,3% no pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)
Pacienti, kuriem sākotnēji novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija ≥ 2, iepriekš veikta aknu transplantācija, bija aknu slimības C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, vienlaicīgas metastāzes smadzenēs anamnēzē, aknu encefalopātija anamnēzē (12 mēnešu laikā pirms randomizācijas), klīniski nozīmīgs ascīts, HIV infekcija vai aktīva blakusinfekcija ar B hepatīta vīrusu (HBV) un C hepatīta vīrusu (HCV), vai HBV un D hepatīta vīrusu (HDV), aktīva autoimūna slimība vai medicīniski stāvokļi, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no HCK klīniskā pētījuma (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Dati par HCK pacientiem ar B klasi pēc *Child-Pugh* ir ierobežoti. Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma/riska attiecības izvērtēšanas.

Lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu HCK gadījumā, 6 mēnešu laikā tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits, salīdzinot ar lenvatinibu vai sorafenibu. Lielāks nāves gadījumu skaits var būt saistīts ar sliktiem prognostiskiem faktoriem. Pirms ārstēšanas ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju ārstiem jāapsver šis risks pacientiem ar sliktiem prognostiskiem faktoriem.

OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)
Šīs zāles satur 1,25 mg polisorbāta 80 katrā 2,5 ml flakonā un 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 5 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/10 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienta kartīte
Visiem ārstiem, ordinējot OPDIVO, jāiepazīstas ar ārstiem paredzēto informāciju un lietošanas norādījumiem. Ārstam ar pacientiem jāpārrunā OPDIVO terapijas lietošanas riski. Pacientiem kartīte tiks nodota kopā ar katru recepti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nivolumabs ir cilvēka monoklonālā antiviela, tāpēc farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā monoklonālo antivielu metabolismā nav iesaistīti citohroma P450 (CYP) vai citi zāļu metabolisma enzīmi, nav paredzams, ka vienlaicīgi lietotu zāļu izraisītā šo enzīmu inhibīcija vai inducēšana varētu ietekmēt nivolumaba farmakokinētiku.

Citi mijiedarbības veidi

Sistēmiska imūnsupresija
Sākotnēji, pirms nivolumaba lietošanas uzsākšanas ir jāvairās no sistēmisko kortikosteroīdu un citu imūnsupresantu lietošanas, jo ir iespējama to ietekme uz farmakodinamisko aktivitāti. Taču sistēmiskos kortikosteroīdus un citus imūnsupresantus var lietot pēc nivolumaba lietošanas uzsākšanas, lai ārstētu ar imunitāti saistītas blakusparādības. Pagaidu rezultāti liecina, ka sistēmiska imūnsupresija pēc nivolumaba terapijas uzsākšanas nekavē atbildes reakciju uz nivolumabu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par nivolumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku iedarbību uz embriju un augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG4 šķērso placentāro barjeru, un nivolumabs ir IgG4, tāpēc no mātes nivolumabs var nonākt augļa organismā. Nivolumabu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams, ja vien klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku. Vismaz piecus mēnešus pēc pēdējās nivolumaba devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nivolumabs izdalās cilvēka pienā. Daudzas zāles, arī antivielas, var izdalīties cilvēka pienā, tāpēc nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar nivolumabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu nivolumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tāpēc nivolumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nivolumabs vai nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamo blakusparādību, piemēram, nespēka, dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, ja vien viņi nav pārliecinājušies, ka nivolumabam nav nevēlamas ietekmes uz šīm aktivitātēm.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nivolumabs monoterapijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Drošuma profila kopsavilkums
Intravenozi ievadāma nivolumaba monoterapijā apvienotajā datu kopā dažādiem audzēju veidiem (n = 4 646) ar minimālo novērošanas perioda laiku no 2,3 līdz 28 mēnešiem visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija nespēks (44%), muskuļu un kaulu sāpes (28%), caureja (26%), izsitumi (24%), klepus (22%), slikta dūša (22%), nieze (19%), samazināta ēstgriba (17%), artralģija (17%), aizcietējums (16%), dispnoja (16%), sāpes vēderā (15%), augšējo elpceļu infekcija (15%), drudzis (13%), galvassāpes (13%), anēmija (13%) un vemšana (12%). Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas (1. vai 2. pakāpes). Ar pētījuma zālēm saistītu 3.–5. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 44%, un 0,3% blakusparādību bija letālas. NSŠPV pacientus novērojot vismaz 63 mēnešus, jauni drošuma signāli nav konstatēti.

Subkutāni ievadīta nivolumaba drošums bija līdzīgs zināmajam nivolumaba intravenozās zāļu formas drošuma profilam ar papildu nevēlamu reakciju injekcijas vietā (7% subkutāni ievadāma nivolumaba grupā (n = 247) salīdzinājumā ar 0% intravenozi ievadāma nivolumaba grupā (n = 245)).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
Nevēlamās blakusparādības, kas saskaņā ar apvienotajiem datiem novērotas nivolumaba monoterapiju saņēmušajiem pacientiem (n = 4646), ir norādītas 12. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

12. tabula. Nivolumaba monoterapijas nevēlamās blakusparādības

	Nivolumaba monoterapija
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija[a], bronhīts
Reti	aseptisks meningīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Reti	histiocītisks nekrotizējošais limfadenīts (*Kikuchi* limfadenīts)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	limfopēnija[b], anēmija[b,i], leikopēnija[b], neitropēnija[a,b], trombocitopēnija[b]
Retāk	eozinofilija
Nav zināms	hemofagocītiska limfohistiocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms), paaugstināta jutība (tai skaitā anafilaktiska reakcija)
Retāk	sarkoidoze
Nav zināms	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana[f]

	Nivolumaba monoterapija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Bieži	hipotireoze, hipertireoze, tireoidīts
Retāk	virsnieru mazspēja[j], hipopituitārisms, hipofizīts, cukura diabēts
Reti	diabētiska ketoacidoze, hipoparatireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b]
Bieži	dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās, hipoglikēmija[b]
Retāk	metaboliska acidoze
Nav zināms	audzēja sabrukšanas sindroms[g]
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	perifēriska neiropātija, reibonis
Retāk	polineiropātija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas un n. abducens parēze), miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[n]
Reti	Gijēna-Barē sindroms, demielinizācija, miastēniskais sindroms, encefalīts[a,k], redzes nerva neirīts
Nav zināms	mielīts (ieskaitot transversālo mielītu)
Acu bojājumi	
Bieži	neskaidra redze, acs sausums
Retāk	uveīts
Nav zināms	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms[f]
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana
Retāk	miokardīts[a], perikarda bojājumi[h], aritmija (tai skaitā ventrikulāra aritmija)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	hipertensija
Reti	vaskulīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	dispnoja[a], klepus
Bieži	pneimonīts[a], izsvīdums pleiras dobumā
Retāk	plaušu infiltrācija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums
Bieži	kolīts[a],stomatīts, sausa mute
Retāk	pankreatīts, gastrīts
Reti	divpadsmitpirkstu zarnas čūla, aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk	hepatīts, holestāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	izsitumi[c], nieze
Bieži	*vitiligo*, sausa āda, eritēma, alopēcija
Retāk	psoriāze, rozācija, *erythema multiforme*, nātrene
Reti	toksiska epidermas nekrolīze[a, d], Stīvensa-Džonsona sindroms[a]
Nav zināms	*lichen sclerosus*[g] vai citi *lichen* veida ādas bojājumi

	Nivolumaba monoterapija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes[e], artralģija
Bieži	artrīts
Retāk	reimatiskā polimialģija
Reti	Šēgrena sindroms, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts)[a], rabdomiolīze[a,d]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums)[a]
Reti	tubulointersticiāls nefrīts, neinfekciozs cistīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nespēks, drudzis
Bieži	sāpes, sāpes krūšu kurvī, tūska[l], reakcija injekcijas vietā[m]
Izmeklējumi[b]	
Ļoti bieži	paaugstināts AsAT līmenis, hiponatrēmija, hipoalbuminēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts AlAT līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, hiperkaliēmija, paaugstināts amilāzes līmenis, hipokalcēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hiperkalcēmija
Bieži	paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, hipernatrēmija, hipermagnēmija

12. tabulā norādīto nevēlamo blakusparādību biežums var nebūt pilnībā attiecināms tikai uz nivolumabu, bet tas var būt saistīts ar pamatslimību.

[a] Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ir ziņots par nāves gadījumiem.

[b] Laboratorisko rādītāju noviržu biežums atspoguļo pacientu īpatsvaru, kuriem pasliktinājās laboratoriskie rādītāji, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Skatīt turpmāk "Atsevišķu blakusparādību raksturojums; laboratorisko rādītāju novirzes".

[c] Izsitumi ir salikts termins, kas ietver makulopapulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, masalu izsitumiem līdzīgus izsitumus,` papulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, vezikulārus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, atopisku dermatītu, bulozu dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, psoriātisku dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un pemfigoīdu.

[d] Ziņota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz lietošanu visas programmas laikā.

[e] Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūšu kurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūta, mialģija, starpribu mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.

[f] Ziņots pēcreģistrācijas laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

[g] Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā.

[h] Perikarda bojājumi ir salikts termins, kas ietver perikardītu, izsvīdumu perikardā, sirds tamponādi un *Dressler* sindromu.

[i] Anēmija ir salikts termins, kas cita starpā ietver hemolītisko anēmiju un autoimūnu anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, dzelzs deficīta anēmiju un samazinātu sarkano asins šūnu skaitu.

[j] Ietver virsnieru mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju un sekundāru virsnieru garozas mazspēju.

[k] Ietver encefalītu un limbisko encefalītu.

[l] Tūska ir salikts termins, kas ietver ģeneralizētu tūsku, perifēro tūsku, perifēro tūsku un pietūkumu.

[m] Ziņots pētījumā ārpus apvienotās datu kopas (saistīts ar subkutānu injekciju). Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz OPDIVO šķīduma injekcijām iedarbību pētījumā CA20967T, un ietver eritēmu injekcijas vietā, sāpes lietošanas vietā, tūsku injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, eritēmu lietošanas vietā, izsitumus lietošanas vietā, krāsas pārmaiņas injekcijas vietā, iekaisumu injekcijas vietā un niezi injekcijas vietā.

[n] Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<u>Nivolumabs kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</u>

Drošuma profila kopsavilkums

Ja nivolumabu lieto kombinācijā, pirms ārstēšanas uzsākšanas papildu informāciju par drošuma profilu skatīt citu terapeitisko līdzekļu ZA.

<u>Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)</u>

Apkopotajos datos par nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), ārstējot dažādas audzēju formas (n = 2626), vismaz 6-47 mēnešus ilgas novērošanas laikā visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija nespēks (47%), caureja (35%), izsitumi (37%),

slikta dūša (27%), nieze (29%), skeleta un muskuļu sāpes (26%), pireksija (23%), samazināta ēstgriba (22%), klepus (21%), sāpes vēderā (18%), vemšana (18%), aizcietējums (18%), artralģija (18%), dispnoja (17%), hipotireoze (16%), galvassāpes (15%), augšējo elpceļu infekcija (13%), tūska (13%) un reibonis (10%). 3.-5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības, lietojot nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (kopā ar ķīmijterapiju vai bez tās), radās 66% pacientu, un 1,0% blakusparādību bija letālas. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, tika ziņots par ≥ 10% lielāku nespēka (62%), izsitumu (57%), caurejas (52%), sliktas dūšas (42%), niezes (40%), pireksijas (36%) un galvassāpju (26%) sastopamību nekā nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā. Starp pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 360 mg devas un ipilimumaba 1 mg/kg devas kombināciju un ķīmijterapiju NSŠPV gadījumā, tika ziņots par ≥ 10% lielāku anēmijas (32%) un neitropēnijas (15%) sastopamību nekā nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju

Saskaņā ar apvienoto datu kopu par nivolumaba lietošanu pa 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai pa 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju, ārstējot dažādu veidu audzējus (n = 1 800), vismaz 7,4–23,6 mēnešu ilgas novērošanas laikā, vai pēc 3 ciklu ārstēšanas pie rezecējama NSŠPV visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10% pacientu) bija slikta dūša (48%), nespēks (40%), perifēra neiropātija (33%), samazināta ēstgriba (31%), aizcietējums (31%), caureja (28%), vemšana (24%), izsitumi (19%), sāpes vēderā (18%), stomatīts (18%), skeleta un muskuļu sāpes (18%), drudzis (16%), klepus (13%), tūska, arī perifēra (12%) un nieze (11%). 3.-5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija 69% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā, 1,2% letālo blakusparādību gadījumu bija saistīti ar nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupu. Terapijas ilguma mediāna bija 6,14 mēneši (95% TI 5,78-6,60) nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā. Rezecējama NSŠPV ārstēšanai deviņdesmit trīs procenti (93%) pacientu saņēma 3 ārstēšanas ciklus ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu

Apkopotajos datos par 240 mg intravenozas nivolumaba formas ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar 40 mg kabozantinibu vienu reizi dienā NŠK gadījumā (n = 320) ar vismaz 16,0 mēnešu apsekošanu visbiežāk novērotās blakusparādības (≥ 10%) bija caureja (64,7%), nespēks (51,3%), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (40,0%), stomatīts (38,8%), skeleta-muskuļu sāpes (37,5%), hipertensija (37,2%), izsitumi (36,3%), hipotireoze (35,6%), samazināta ēstgriba (30,3%), slikta dūša (28,8%), sāpes vēderā (25,0%), disgeizija (23,8%), augšējo elpceļu infekcija (20,6%), klepus (20,6%), nieze (20,6%), artralģija (19,4%), vemšana (18,4%), disfonija (17,8%), galvassāpes (16,3%), dispepsija (15,9%), reibonis (14,1%), aizcietējumi (14,1%), pireksija (14,1%), tūska (13,4%), muskuļu spazmas (12,2%), dispnoja (11,6%), proteinūrija (10,9%) un hipertireoze (10,0%). Ar pētījuma zālēm saistītu 3.-5. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 78%, un 0,3% blakusparādību bija letālas.

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Blakusparādības, kas ziņotas apvienotajā datu kopā par pacientiem, kas ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) (n = 2626), nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 1800) un nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu (n = 320), ir attēlotas 13. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežums ir definēts kā: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

13. tabula. Nevēlamās blakusparādības, nivolumabu lietojot kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Infekcijas un infestācijas			
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija		augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija, bronhīts, konjunktivīts	augšējo elpceļu infekcija, pneimonija[a]	pneimonija
Reti	aseptisks meningīts		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	anēmija[b,j], trombocitopēnija[b], leikopēnija[b], limfopēnija[b], neitropēnija[b]	neitropēnija[b], anēmija[b,j], leikopēnija[b], limfopēnija[b], trombocitopēnija[b]	anēmija[b], trombocitopēnija[b], leikopēnija[b], limfopēnija[b], neitropēnija[b]
Bieži	eozinofilija	febrila neitropēnija[a]	eozinofilija
Retāk	febrila neitropēnija	eozinofilija	
Nav zināms	hemofagocītiska limfohistiocitoze		
Imūnās sistēmas traucējumi			
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms), paaugstināta jutība	paaugstināta jutība, ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms)	paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaktisko reakciju)
Retāk			ar infūziju saistīta paaugstinātas jutības reakcija
Reti	sarkoidoze		
Nav zināms	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana[g]		
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	hipotireoze		hipotireoze, hipertireoze
Bieži	hipertireoze, tireoidīts, virsnieru mazspēja, hipofizīts, hipopituitārisms, cukura diabēts	hipotireoze, hipertireoze, cukura diabēts	virsnieru mazspēja
Retāk	diabētiskā ketoacidoze	virsnieru mazspēja, tireoidīts, hipopituitārisms, hipofizīts	hipofizīts, tireoidīts
Reti	hipoparatireoze		

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b], hipoglikēmija[b]	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija[b], hipoglikēmija[b]	samazināta ēstgriba, hipoglikēmija[b], hiperglikēmija[b], samazināta ķermeņa masa
Bieži	dehidratācija, hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija, samazināta ķermeņa masa	hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija	dehidratācija
Retāk	metaboliska acidoze		
Reti		audzēja sabrukšanas sindroms	
Nav zināms	audzēja sabrukšanas sindroms[h]		
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriska neiropātija	disgeizija, reibonis, galvassāpes
Bieži	reibonis, perifēriska neiropātija	parestēzija, reibonis, galvassāpes	perifēriska neiropātija
Retāk	polineiropātija, peroneālā nerva parēze, autoimūna neiropātija (tostarp sejas un atvilcējnerva (*n. abducens*) parēze), encefalīts, *myasthenia gravis*, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]	Gijēna-Barē sindroms	autoimūns encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, miastēniskais sindroms
Reti	Gijēna-Barē sindroms, neirīts, mielīts (ieskaitot transversālo mielītu), redzes nerva neirīts	encefalīts, miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]	
Nav zināms		mielīts (ieskaitot transversālo mielītu), redzes nerva neirīts	miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms[l]
Ausu un labirinta bojājumi			
Bieži			troksnis ausīs (*tinnitus*)
Acu bojājumi			
Bieži	neskaidra redze, acs sausums	acs sausums, neskaidra redze	acs sausums, neskaidra redze
Retāk	uveīts, episklerīts	uveīts	uveīts
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms		
Sirds funkcijas traucējumi			
Bieži	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana	tahikardija, priekškambaru mirdzēšana	priekškambaru mirdzēšana, tahikardija
Retāk	miokardīts[a], aritmija (tai skaitā ventrikulāra aritmija)[a], bradikardija	miokardīts	miokardīts
Nav zināms	perikarda slimības[i]		

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			hipertensija
Bieži	hipertensija	tromboze[a,k], hipertensija, vaskulīts	tromboze[k]
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	klepus, dispnoja	klepus	disfonija, dispnoja, klepus
Bieži	pneimonīts[a], plaušu embolija[a], šķidrums pleiras dobumā	pneimonīts[a], dispnoja	pneimonīts, plaušu embolija, šķidrums pleiras dobumā, deguna asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums	caureja[a], stomatīts, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums	caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts, sāpes vēderā, dispepsija
Bieži	kolīts[a], pankreatīts, stomatīts, gastrīts, sausa mute	kolīts, sausa mute	kolīts, gastrīts, sāpes mutē, sausa mute, hemoroīdi
Retāk	duodenīts	pankreatīts	pankreatīts, tievās zarnas perforācija[a], glosodīnija
Reti	zarnas perforācija[a], aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija		
Nav zināms		aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija	aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja, celiakija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Bieži	hepatīts		hepatīts
Retāk		hepatīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	izsitumi[c], nieze	izsitumi[c], nieze	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi[c], nieze
Bieži	alopēcija, vitiligo, nātrene, ādas sausums, eritēma	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ādas hiperpigmentācija, alopēcija, ādas sausums, eritēma	alopēcija, ādas sausums, eritēma, matu krāsas maiņa
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma (*erythema multiforme*), psoriāze, citi *lichen* veida ādas bojājumi[d]		psoriāze, nātrene
Reti	toksiska epidermas nekrolīze[a,e], *lichen sclerosus*		
Nav zināms			*lichen sclerosus*, citi *lichen* veida ādas bojājumi

	Kombinācija ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)	**Kombinācija ar ķīmijterapiju**	**Kombinācija ar kabozantinibu**
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes[f], artralģija	skeleta un muskuļu sāpes[f]	skeleta un muskuļu sāpes[f], artralģija, muskuļu spazmas
Bieži	muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artrīts	artralģija, muskuļu vājums	artrīts
Retāk	reimatiskā polimialģija, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts)[a]		miopātija, žokļa osteonekroze, fistula
Reti	spondiloartropātija, Šēgrena sindroms, rabdomiolīze[a]		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			proteinūrija
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums)[a]	nieru mazspēja[a]	nieru mazspēja, akūts nieru bojājums
Retāk	tubulointersticiāls nefrīts, nefrīts	neinfekciozs cistīts, nefrīts	nefrīts
Reti	neinfekciozs cistīts		neinfekciozs cistīts[hg]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Ļoti bieži	nespēks, pireksija, tūska (tai skaitā perifēriska tūska)	nespēks, pireksija, tūska (tai skaitā perifēriska tūska)	nespēks, pireksija, tūska
Bieži	sāpes krūšu kurvī, sāpes, drebuļi	savārgums	sāpes, sāpes krūšu kurvī
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], paaugstināts ASAT līmenis[b], paaugstināts ALAT līmenis[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts amilāzes līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hiponatrēmija[b], hiperkaliēmija[b], hipokaliēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipokalcēmija[b], hipomagnēmija[b]	hipokalcēmija[b], paaugstināts ASAT[b] līmenis, paaugstināts ALAT[b] līmenis, hiponatrēmija[b], paaugstināts amilāzes līmenis, hipomagnēmija[b], paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], hipokaliēmija[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hiperkaliēmija[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b]	paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis[b], paaugstināts ALAT līmenis[b], paaugstināts ASAT līmenis[b], paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis[b], paaugstināts kreatinīna līmenis[b], paaugstināts amilāzes līmenis[b], paaugstināts lipāzes līmenis[b], hipokaliēmija[b], hipomagnēmija[b], hiponatrēmija[b], hipokalcēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipofosfatēmija[b], hiperkaliēmija[b], hipermagnēmija[b] hipernatrēmija[b]
Bieži	hipernatrēmija[b], hipermagnēmija[b], palielināts tireotropā hormona līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	hipernatrēmija[b], hiperkalcēmija[b], hipermagnēmija[b]	paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hipertrigliceridēmija

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 13. tabulā, var nebūt saistīts tikai ar nivolumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, bet to var ietekmēt gan pamatslimība, gan kombinācijā lietotās zāles.

[a] Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ir ziņots par letāliem gadījumiem.

[b] Laboratorisko atražu biežums atspoguļo to pacientu īpatsvaru, kuriem laboratoriskā izmeklējuma rezultāts pasliktinājās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību. Skatīt turpmāk "Atsevišķu blakusparādību raksturojums; laboratorisko rādītāju novirzes".

[c] Izsitumi ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "makulopapulozi izsitumi", "eritematozi izsitumi", "niezoši izsitumi", "folikulāri izsitumi", "makulāri izsitumi", "masalu izsitumiem līdzīgi izsitumi", "papulozi izsitumi", "pustulozi izsitumi", "papuloskvamozi izsitumi", "vezikulāri izsitumi", "ģeneralizēti izsitumi", "eksfoliatīvi izsitumi", "dermatīts", "aknei līdzīgs dermatīts", "alerģisks dermatīts", "atopisks dermatīts", "bulozs dermatīts", "eksfoliatīvs dermatīts", "psoriātisks dermatīts", "zāļu izraisīti izsitumi" un "pemfigoīds".

[d] *Lichen* tipa ādas bojājumi ir salikts termins, kas iekļauj *lichen keratosis* un *lichen planus*.

[e] Ziņota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums ir aprēķināts, pamatojoties uz iedarbību visas programmas laikā.

[f] Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūšu kurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūta, mialģija, starpribu mialģija, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.

[g] Ziņots pēcreģistrācijas laikā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

[h] Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā.

[ih] Perikarda bojājumi ir salikts termins, kas ietver perikardītu, izsvīdumu perikardā, sirds tamponādi un *Dressler* sindromu.

[j] Anēmija ir salikts termins, kas papildus citiem cēloņiem ietver arī hemolītisku anēmiju un autoimūnu anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, dzelzs deficīta anēmiju un samazinātu eritrocītu skaitu.

[k] Tromboze ir salikts termins, kas ietver šādus terminus: "vārtu vēnu tromboze", "plaušu vēnu tromboze", "plaušu tromboze", "aortas trombozr", "artēriju tromboze", "dziļo vēnu tromboze", "mazā ieguŗņa vēnu tromboze", "dobās vēnas tromboze", "vēnu tromboze", "ekstremitāšu vēnu tromboze".

[l] Lietojot nivolumabu monoterapijā un kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, ziņots par miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroma gadījumiem (kas izpaužas kā divu vai visu trīs stāvokļu pārklāšanās), dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Nivolumaba vai nivolumaba kombinācijas ar citām zālēm lietošana ir saistīta ar imūnās sistēmas darbības izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Vairumā gadījumu pēc atbilstošas ārstēšanas ar imūnās sistēmas darbību saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda. To pacientu īpatsvars, kuriem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc, nivolumaba un citu līdzekļu kombinācijas grupā kopumā bija lielāks nekā nivolumaba monoterapijas grupā. 14. tabulā norādīts to pacientu īpatsvars, kuriem ar imūno sistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc terapijas dozēšanas shēma. Turklāt pacientiem, kuriem radās blakusparādības, 14. tabulā norādīts to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija nepieciešamas lielas kortikosteroīdu devas (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgas zāļu devas dienā). Šo blakusparādību ārstēšanas vadlīnijas aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

14. tabula. Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta pavisam vai bija nepieciešama lielu kortikosteroīda devu lietošana, atkarībā no dozēšanas shēmas (nivolumaba monoterapija, nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju vai nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu)

	Nivolumaba monoterapija %	Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) %	Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju %	Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu %
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ terapija tika pārtraukta pavisam				
Pneimonīts	1,4	2,1	2,0	2,5
Kolīts	1,2	6	1,8	2,5
Hepatīts	1,1	5	0,7	4,1
Nefrīts un nieru disfunkcija	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrinopātijas	0,5	2,2	0,6	1,3
Āda	0,8	1,0	0,9	2,2
Paaugstināta jutība/ar infūziju saistīta reakcija	0,1	0,3	1,7	0

	Nivolumaba monoterapija %	Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) %	Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju %	Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu %
Ar imūnsistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama lielu kortikosteroīda devu lietošana[a,b]				
Pneimonīts	65	59	59	56
Kolīts	14	32	9	8
Hepatīts	21	39	7	23
Nefrīts un nieru disfunkcija	22	27	9	9
Endokrinopātijas	5	18	4,3	4,2
Āda	3,3	8	6	8
Paaugstināta jutība/ar infūziju saistīta reakcija	18	18	22	0

[a] Vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā.

[b] Biežums pamatojas uz to pacientu skaitu, kuriem novērota ar imūnsistēmu saistīta nevēlama blakusparādība.

Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības un plaušu infiltrātu) sastopamība bija 3,3% (155/4646). Vairumā gadījumu tika novērota 1. vai 2. smaguma pakāpes slimība – attiecīgi 0,9% (42/4646) un 1,7% (77/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes slimība tika novērota attiecīgi 0,7% (33/4646) un < 0,1% (1/4646) pacientu. Sešiem pacientiem (0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz slimības sākumam bija 15,1 nedēļa (0,7–85,1). Uzlabošanās bija 107 pacientiem (69,0%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,7 nedēļas ($0,1^{+}$–$109,1^{+}$); $^{+}$ apzīmē cenzētu novērojumu.

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības) sastopamība bija 6,0% (157/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) un 0,3% (8/2626) pacientu. Četriem pacientiem (0,2%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 2,7 mēneši (diapazons: 0,1–56,8). Blakusparādība izzuda 129 pacientiem (82,2%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 6,1 nedēļa (diapazons: $0,1^{+}$-$149,3^{+}$).

Pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, pneimonīta, tai skaitā intersticiālās plaušu slimības, sastopamība bija 4,4% (80/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 2,2% (40/1800), 0,9% (17/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu. Trīs pacientiem (0,2%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz sākumam bija 24,6 nedēļas (diapazons: 0,6-96,9). Uzlabošanās bija 58 pacientiem (72,5%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 10,4 nedēļas (diapazons: $0,3^{+}$-$171,4^{+}$).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, pneimonīta, tai skaitā intersticiālās plaušu slimības, sastopamība bija 5,6% (18/320). Par 2. un 3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 1,9% (6/320) un 1,6% (5/320) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 26,9 nedēļas (diapazons: 12,3-74,3 nedēļas). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 14 pacientiem (77,8%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 7,5 nedēļas (diapazons: 2,1-60,7 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistīts kolīts

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, caurejas, kolīta vai biežas vēdera izejas sastopamība bija 15,4% (716/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi – attiecīgi 9,9% (462/4646) un 4,0% (186/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 1,4% (67/4646) un < 0,1% (1/4646) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 8,3 nedēļas (0,1–115,6). Uzlabošanās bija 639 pacientiem (90,3%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 2,9 nedēļas (0,1–$124,4^{+}$).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), caurejas vai kolīta sastopamība bija 26,0% (682/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) un 0,2% (4/2626) pacientu. Diviem pacientiem (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 1,4 mēneši (diapazons: 0,0–48,9). Blakusparādība izzuda 618 pacientiem (91%), un laika mediāna līdz blakusparādības izzušanai bija 2,9 nedēļas (diapazons: 0,1-170,0[+]). Starp pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, caurejas vai kolīta sastopamība bija 46,7%, un tie ietvēra 2. pakāpes (13,6%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (0,4%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, caurejas vai kolīta sastopamība bija 22,5% (405/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 7,2% (130/1800), 3,1% (56/1800) un 0,3% (6/1800) pacientu. Vienam pacientam (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz sākumam bija 4,4 nedēļas (diapazons: 0,1–93,6). Uzlabošanās bija 357 pacientiem (88,6%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 1,6 nedēļas (diapazons: 0,1–212,3[+]).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, caurejas, kolīta, biežas zarnu kustības vai enterīta sastopamība bija 59,1% (189/320). Par 2. un 3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 25,6% (82/320) un 6,3% (20/320) pacientu. Par 4. pakāpi ziņots 0,6% (2/320). Laika mediāna līdz sākumam bija 12,9 nedēļas (diapazons: 0,3-110,9 nedēļas). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 143 pacientiem (76,1%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 12,9 nedēļas (diapazons: 0,1–139,7 [+] nedēļas).

Ar imunitāti saistīts hepatīts
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, aknu funkcionālo testu izmaiņu sastopamība bija 8,0% (371/4646). Vairumā gadījumu tika novērotas 1. vai 2. smaguma pakāpes izmaiņas – attiecīgi 4,3% (200/4646) un 1,8% (82/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 1,6% (74/4646) un 0,3% (15/4646) pacientu. Laika mediāna līdz hepatīta sākumam bija 10,6 nedēļas (0,1–132,0). Uzlabošanās bija 298 pacientiem (81,4%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,1 nedēļa (0,1–126,4[+]).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 21,2% (556/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) un 1,3% (34/2626) pacientu. Septiņiem pacientiem (0,3%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 1,5 mēneši (diapazons: 0,0–36,6). Blakusparādība izzuda 482 pacientiem (87,0%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 5,9 nedēļas (diapazons: 0,1-175,9[+]). Pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 30,1%, un tie ietvēra 2. pakāpes (6,9%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (1,8%) gadījumus. Pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumabu 1 mg/kg kombinācijā ar ipilimumabu 3 mg/kg HCK ārstēšanai, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 34,3%, tai skaitā 2. pakāpes (8,4%), 3. pakāpes (14,2%) un 4. pakāpes (2,7%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 18% (322/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) un < 0,1% (1/1800) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 7,0 nedēļas (diapazons: 0,1–99,0). Uzlabošanās bija 258 pacientiem (81,1%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 7,4 nedēļas (diapazons: 0,4-240,0[+]).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, aknu funkcionālo testu izmaiņu sastopamība bija 41,6% (133/320). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) un 0,6% (2/320) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 8,3 nedēļas (diapazons: 0,1-107,9 nedēļas). Uzlabošanās bija 101 pacientam (75,9%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 9,6 nedēļas (diapazons: 0,1–89,3 [+] nedēļas).

Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, nefrīta vai nieru darbības traucējumu sastopamība bija 2,6% (121/4646). Vairumā gadījumu tika novērots 1. vai 2. smaguma pakāpes nefrīts

vai nieru darbības traucējumi – attiecīgi 1,5% (69/4646) un 0,7% (32/4646) pacientu. 3. un 4. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 0,4% (18/4646) un < 0,1% (2/4646) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 12,1 nedēļa (0,1-79,1). Uzlabošanās bija 80 pacientiem (69,0%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 8,0 nedēļas (0,3-79,1^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), nefrīta un nieru darbības traucējumu sastopamība bija 5,4% (141/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) un 0,4% (11/2626) pacientu. Diviem pacientiem (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 2,6 mēneši (diapazons: 0,0–34,8). Blakusparādība izzuda 110 pacientiem (78,0%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 5,9 nedēļas (diapazons: 0,1-172,1^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, nefrīta vai nieru darbības traucējumu sastopamība bija 10,9% (196/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 3,7% (66/1800), 1,4% (25/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu. Diviem pacientiem (0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,7 nedēļas (diapazons: 0,1-60,7). Uzlabošanās bija 133 pacientiem (67,9%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 9,1 nedēļa (diapazons: 0,1-226,0^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, nefrīta, imūnsistēmas mediēta nefrīta, nieru mazspējas, akūtu nieru darbības traucējumu, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs vai paaugstinātas urīnvielas koncentrācijas asinīs sastopamība bija 10,0% (32/320). Par 2. un 3. pakāpes gadījumiem ziņots attiecīgi 3,4% (11/320) un 1,3% (4/320) pacientu. Laika mediāna līdz traucējumu sākumam bija 14,2 nedēļas (diapazons: 2,1-87,1 nedēļa). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 18 pacientiem (58,1%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 10,1 nedēļas (diapazons: 0,6-90,9 $^{+}$ nedēļas).

Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, vairogdziedzera darbības traucējumu (tai skaitā hipotireozes un hipertireozes) sastopamība bija 13,0% (603/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. vai 2. smaguma pakāpes traucējumi – attiecīgi 6,6% (305/4646) un 6,2% (290/4646) pacientu. Vairogdziedzera darbības 3. smaguma pakāpes traucējumi tika novēroti 0,2% (8/4646) pacientu. Ir ziņots par hipofizītu (pa trim 1., pa septiņiem 2., pa deviņiem 3. smaguma pakāpes un vienam 4. smaguma pakāpes gadījumam), hipopituitārismu (sešiem 2. smaguma pakāpes un vienu 3. smaguma pakāpes gadījumu), virsnieru dziedzeru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju un pazeminātu kortikotropīna līmeni asinīs) (divi 1. smaguma pakāpes gadījumi, divdesmit trīs 2. smaguma pakāpes gadījumi un vienpadsmit 3. smaguma pakāpes gadījumi), cukura diabētu (tai skaitā 1. tipa cukura diabēts un diabētiska ketoacidoze) (viens 1. smaguma pakāpes gadījums, trīs 2. pakāpes un astoņi 3. smaguma pakāpes gadījumi, un divi 4. smaguma pakāpes gadījumi). Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 11,1 nedēļa (0,1–126,7). Uzlabošanās bija 323 pacientiem (48,7%). Laika mediāna līdz uzlabojumam bija 48,6 nedēļas (diapazons 0,4–204.4^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), vairogdziedzera traucējumu sastopamība bija 23,2% (608/2626). Par 2. un 3. pakāpes vairogdziedzera traucējumiem tika ziņots attiecīgi 12,7% (333/2626) un 1,0% (27/2626) pacientu. 2. un 3. pakāpes hipofizīts (tai skaitā limfocitārs hipofizīts) bija attiecīgi 1,9% (49/2626) un 1,5% (40/2626) pacientu. 2. un 3. pakāpes hipopituitārisms bija attiecīgi 0,6% (16/2626) un 0,5% (13/2626) pacientu. 2., 3. un 4. pakāpes virsnieru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju, akūtu virsnieru garozas mazspēju, pazeminātu kortikotropīna līmeni asinīs un imūnmediētu virsnieru mazspēju) novēroja attiecīgi 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) un 0,2% (4/2626) pacientu. 1., 2., 3. un 4. pakāpes cukura diabēts (ietverot 1. tipa cukura diabētu un diabētisku ketoacidozi) bija attiecīgi < 0,1% (1/2 626), 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) un 0,2% (6/2 626) pacientu. Laika mediāna līdz endokrinopātijas sākumam bija 2,1 mēnesis (0,0–28,1). Endokrinopātija izzuda 297 pacientiem (40,0%). Laiks līdz blakusparādības izzušanai bija no 0,3 līdz 257,1^{+} nedēļai.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 12,8% (230/1800). Par 2. un 3. smaguma pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumiem ziņots attiecīgi 6,3% (114/1800) un 0,1% (2/1800) pacientu. 3. smaguma pakāpes hipofizīts radās 0,1% (2/1800) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes hipopituitārisms katrs bija attiecīgi 0,2% (4/1800) pacientu. 2., 3. un 4. smaguma pakāpes virsnieru mazspēju novēroja attiecīgi 0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) un < 0,1% (1/1800) pacientu. Vienam pacientam (< 0,1%) bija letāls iznākums virsnieru mazspējas dēļ. Ziņots, ka novērots cukura diabēts, arī 1. tipa cukura diabēts un zibensveida 1. tipa cukura diabēts (četri 2. smaguma pakāpes, divi 3. smaguma pakāpes un viens 4. smaguma pakāpes gadījums) un diabētiska ketoacidoze (viens 2. smaguma pakāpes un viens 4. smaguma pakāpes gadījums). Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 15,3 nedēļas (diapazons: 1,1-124,3). Uzlabošanās bija 101 pacientam (40,1%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,3^{+} līdz 233,6^{+} nedēļām.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 43,1% (138/320). Par 2. un 3. smaguma pakāpes vairogdziedzera traucējumiem tika ziņots attiecīgi 23,1% (74/320) un 0,9% (3/320) pacientu. Ir ziņots par hipofizītu 0,6% (2/320) pacientu, visi 2. smaguma pakāpes. Virsnieru mazspēju (tai skaitā sekundāru virsnieru garozas mazspēju) novēroja 4,7% (15/320) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes virsnieru mazspēju novēroja attiecīgi 2,2% (7/320) un 1,9% (6/320) pacientu. Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 12,3 nedēļas (diapazons: 2,0–89,7 nedēļas). Uzlabošanās bija 50 pacientiem (35,2%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,9 līdz 132,0^{+} nedēļām.

Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, izsitumu sastopamība bija 30,0% (1396/4646). Vairumā gadījumu tika novēroti 1. smaguma pakāpes izsitumi – 22,8% (1060/4646) pacientu. 2. un 3. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 5,9% (274/4646) un 1,3% (62/4646) pacientu. Laika mediāna, pēc kura radās izsitumi, bija 6,7 nedēļas (0,1-121,1). Uzlabošanās bija 896 pacientiem (64,6%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 20,1 nedēļa (0,1-192.7^{+}).

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), izsitumu sastopamība bija 46,1% (1210/2626). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) un 0,1% (3/2626) pacientu. Laika mediāna līdz izsitumu sākumam bija 0,7 mēneši (diapazons: 0,0–33,8). Blakusparādība izzuda 843 pacientiem (70%), un laika mediāna līdz tās izzušanai bija 12,1 nedēļa (diapazons: 0,1–268,7^{+}). Pacientiem, kas saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, izsitumu sastopamība bija 65,2%, un tās ietvēra 2. pakāpes (20,3%) un 3. pakāpes (7,8%) gadījumus.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, izsitumu sastopamība bija 25,4% (457/1800). 2. un 3. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 6,2% (111/1800) un 2,3% (42/1800) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,4 nedēļas (diapazons: 0,1-97,4). Uzlabošanās bija 320 pacientiem (70,2%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 12,1 nedēļa (diapazons: 0,1-258,7^{+}).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, izsitumu sastopamība bija 62,8% (201/320). 2. un 3. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 23,1% (74/320) un 10,6% (34/320) pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 6,14 nedēļas (diapazons: 0,1-104,4 nedēļas). Uzlabošanās bija 137 pacientiem (68,2%) un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 18,1 nedēļas (diapazons: 0,1-130,6 $^{+}$ nedēļas).

Ir novēroti reti SDžS un TEN gadījumi, daži arī letāli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas (intravenoza zāļu forma)
Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 4,0% (188/4646). Tika novēroti arī deviņi 3. un trīs 4. smaguma pakāpes gadījumi.

Starp pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 4,5% (118/2626). 1., 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti attiecīgi 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) un < 0,1% (1/2626) pacientu. Pacientiem ar ĻPM, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 3 mg/kg devas un ipilimumaba 1 mg/kg devas kombināciju, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 12%.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, paaugstinātas jutības vai ar infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 8,2% (148/1800). 2., 3. un 4. pakāpes gadījumi tika novēroti attiecīgi 4,6% (83/1800), 1,1% (20/1800) un 0,2% (3/1800) pacientu.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 2,5% (8/320). Visiem 8 pacientiem bija 1. vai 2. smaguma pakāpes reakcijas. 2. smaguma pakāpes gadījumi tika novēroti 0,3% (1/320) pacientu.

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, lietojot nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu NŠK gadījumā
Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar NŠK, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, pacientiem ar progresējošu NŠK biežāk novēroja 3. un 4. pakāpes paaugstinātu AlAT līmeni (10,1%) un paaugstinātu AsAT līmeni (8,2%), salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju. Pacientiem ar ≥ 2 pakāpes paaugstinātu AlAT vai AsAT līmeni (n = 85): laika mediāna līdz sākumam bija 10,1 nedēļa (diapazons: no 2,0 līdz 106,6 nedēļām), 26% saņēma kortikosteroīdus vidēji 1,4 nedēļas (diapazons: no 0,9 līdz 75,3 nedēļām) un uzlabošanās līdz 0.-1. pakāpei notika 91% ar laika mediānu līdz uzlabojumam 2,3 nedēļas (diapazons: no 0,4 līdz 108,1+ nedēļai). No 45 pacientiem ar ≥ 2 pakāpes paaugstinātu AlAT vai AsAT līmeni, kuriem bija pozitīva reakcija uz atkārtotu nivolumaba (n = 10) vai kabozantiniba (n = 10) lietošanas monoterapijā vai kombinācijā (n = 25) atsākšanu, AlAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanās ≥ 2 pakāpes tika novērota 3 pacientiem, kuri saņēma OPDIVO, 4 pacientiem, kuri lietoja kabozantinibu, un 8 pacientiem, kuri lietoja gan OPDIVO, gan kabozantinibu.

Laboratorisko rādītāju novirzes
Pacientu, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā tika novērotas laboratorisko analīžu rādītāju 3. vai 4. smaguma pakāpes izmaiņas, bija šāds: 3,4% pacientu tika novērota anēmija (visos gadījumos tā bija 3. pakāpes), 0,7% pacientu tika novērota trombocitopēnija, 0,7% leikopēnija, 8,7% pacientu tika novērota limfopēnija, 0,9% pacientu tika novērota neitropēnija, 1,7% pacientu tika novērots paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 2,6% pacientu tika novērots paaugstināts AsAT līmenis, 2,3% pacientu tika novērots paaugstināts AlAT līmenis, 0,8% pacientu tika novērots paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 0,7% pacientu tika novērots paaugstināts kreatinīna līmenis, 2,0% pacientu tika novērota hiperglikēmija, 0,7% pacientu hipoglikēmija, 3,8% pacientu tika novērots paaugstināts amilāzes līmenis, 6,9% pacientu tika novērots paaugstināts lipāzes līmenis, 4,7% pacientu tika novērota hiponatrēmija, 1,6% pacientu tika novērota hiperkaliēmija, 1,3% pacientu tika novērota hipokaliēmija, 1,1% pacientu tika novērota hiperkalcēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipermagnēmija, 0,4% pacientu tika novērota hipomagnēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipokalcēmija, 0,6% pacientu tika novērota hipoalbuminēmija un < 0,1% pacientu tika novērota hipernatrēmija.

To pacientu procentuālais īpatsvars, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās) un kuriem salīdzinājumā ar pirmsterapijas stāvokli laboratorisko izmeklējumu rezultāts pasliktinājās līdz 3. vai 4. pakāpes anomālai atradei, bija šāds: anēmija 4,8%, trombocitopēnija 1,8%, leikopēnija 2,2%, limfopēnija 6,9%, neitropēnija 3,3%, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis 2,7%, paaugstināts ASAT līmenis 9,8%, paaugstināts ALAT līmenis 9,3%, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis 2,3%, paaugstināts kreatinīna līmenis 1,8%, hipoalbuminēmija 1,4%, hiperglikēmija 7,1%, hipoglikēmija 0,7%, paaugstināts amilāzes līmenis 7,8%, paaugstināts lipāzes līmenis 16,3%, hipokalcēmija 0,8%, hipernatrēmija 0,2%, hiperkalcēmija 0,8%, hiperkaliēmija 2,0%, hipermagnēmija 0,8%, hipomagnēmija 0,4%, hipokaliēmija 3,0% un hiponatrēmija 8,7% pacientu.

Starp pacientiem, kuri saņēma terapiju ar nivolumaba 1 mg/kg devas un ipilimumaba 3 mg/kg devas kombināciju melanomas gadījumā, bija lielāks tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ALAT līmenis paaugstinājās līdz 3. vai 4. pakāpei (15.3%).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja sākotnējo laboratorisko rādītāju noviržu pasliktināšanos līdz 3. vai 4. smaguma pakāpei, bija šāds: 14,7% anēmija, 6,2% trombocitopēnija, 11,7% leikopēnija, 13,6% limfopēnija, 26,3% neitropēnija, 2,0% paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,3% paaugstināts AsAT līmenis, 2,6% paaugstināts AlAT līmenis, 1,9% paaugstināts bilirubīna līmenis, 1,3% paaugstināts kreatinīna līmenis, 4,5% paaugstināts amilāzes līmenis, 5,2% paaugstināts lipāzes līmenis, 0,4% hipernatrēmija, 8,1% hiponatrēmija 1,8% hiperkaliēmija, 5,1% hipokaliēmija, 0,7% hiperkalcēmija, 1,8% hipokalcēmija, 1,5% hipermagnēmija, 2,9% hipomagnēmija, 3,7% hiperglikēmija un 0,6% hipoglikēmija.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā laboratorisko analīžu rādītāji pasliktinājās līdz 3. vai 4. smaguma pakāpei, bija šāds: 3,5% pacientu tika novērota anēmija (visi gadījumi bija 3. smaguma pakāpes), 0,3% pacientu tika novērota trombocitopēnija, 0,3% pacientu tika novērota leikopēnija, 7,5% pacientu tika novērota limfopēnija, 3,5% pacientu tika novērota neitropēnija, 3,2% pacientu tika novērots paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 8,2% pacientu tika novērots paaugstināts AsAT līmenis, 10,1% pacientu tika novērots paaugstināts AlAT līmenis, 1,3% pacientu tika novērots paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 1,3% pacientu tika novērots paaugstināts kreatinīna līmenis, 11,9% pacientu tika novērots paaugstināts amilāzes līmenis, 15,6% pacientu tika novērots paaugstināts lipāzes līmenis, 3,5% pacientu tika novērota hiperglikēmija, 0,8% hipoglikēmija, 2,2% hipokalcēmija, 0,3% hiperkalcēmija, 5,4% hiperkaliēmija, 4,2% hipermagnēmija, 1,9% hipomagnēmija, 3,2% hipokaliēmija, 12,3% hiponatrēmija un 21,2% hipofosfatēmija.

Imūngenitāte

Subkutāna zāļu forma

No 202 pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba šķīdumu injekcijām un tika novērtēti attiecībā uz antivielu pret nivolumabu klātbūtni, aptuveni 23% (46/202) bija pozitīvas terapijas radītās antivielas pret nivolumabu, izmantojot elektrohemiluminiscences (ECL) testu, un 1% (2/202) tika konstatētas neitralizējošās antivielas pret nivolumabu. Terapijas laikā radušos anti-rekombinanto cilvēka hialuronidāzes PH20 (anti-rHuPH20) antivielu rašanās biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba šķīdumu injekcijām, bija 8,8% (19/215).

Intravenoza zāļu forma

No 3529 pacientiem, kuri ik pēc divām nedēļām tika ārstēti ar 3 mg/kg vai 240 mg nivolumaba monoterapijā un bija vērtējami attiecībā uz tā antivielu klātbūtni, 328 pacientiem (9,3%) tika atklātas terapijas izraisītas nivolumaba antivielas, bet 21 pacientam (0,6%) tika atklātas neitralizējošas antivielas.

Vienlaicīga lietošana ar ķīmijterapiju neietekmēja nivolumaba imūngenitāti. No 1407 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 240 mg nivolumaba ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz antivielu klātbūtni, 7,2% pacientu bija pozitīvi pret jaunām antivielām, kas sastādīja 0,5% pozitīvu neitralizējošo antivielu testu.

No tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un ipilimumaba kombināciju un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni, nivolumaba antivielu sastopamība bija 26%, lietojot 3 mg/kg nivolumabu un 1 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, 24,9%, lietojot nivolumabu 3 mg / kg ik pēc 2 nedēļām un ipilimumabu 1 mg / kg ik pēc 6 nedēļām, un 37,8%, lietojot 1 mg/kg nivolumabu un 3 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām. Nivolumaba neitralizējošo antivielu sastopamība bija 0,8%, lietojot 3 mg/kg nivolumabu un 1 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, 1,5%, lietojot nivolumabu 3 mg / kg ik pēc 2 nedēļām un ipilimumabu 1 mg / kg ik pēc 6 nedēļām, un 4,6%, lietojot

1 mg/kg nivolumabu un 3 mg/kg ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kuri vērtējami attiecībā uz ipilimumaba antivielu klātbūtni, ipilimumaba antivielu sastopamība bija no 6,3 līdz 13,7%, bet neitralizējošās antivielas pret ipilimumabu bija robežās no 0 līdz 0,4%.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni vai neitralizējošu antivielu klātbūtni pret nivolumabu, nivolumaba antivielu sastopamība bija 33,8%, bet neitralizējošo antivielu sastopamība bija 2,6%. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni vai neitralizējošu antivielu klātbūtni pret ipilimumabu, nivolumaba antivielu sastopamība bija 7,5%, bet neitralizējošo antivielu 1,6%.

Lai gan nivolumaba antivielu klātbūtnē par 20% pastiprinājās nivolumaba klīrenss, pamatojoties uz farmakokinētikas un iedarbības-atbildes reakcijas analīzes rezultātiem, gan monoterapijā, gan kombinācijas lietošanas gadījumā nivolumaba antivielu klātbūtne nebija saistīta ar efektivitātes zudumu vai toksicitātes profila izmaiņām.

Gados vecāki cilvēki

Nav ziņots par vispārējām drošuma atšķirībām starp gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem pacientiem (< 65 gadi). Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar GKPŠV, melanomas adjuvanto terapiju un BV vai GES vēža adjuvanto terapiju ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar dMMR vai MSI-H KRV ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar HCK bija lielāks nopietnu nevēlamo blakusparādību un zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītājs blakusparādību dēļ (attiecīgi 67% un 35%) salīdzinājumā ar visiem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (53% un attiecīgi 27%).

Par pacientiem, kuri ārstēti ar nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar NŠK ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Neplakanšūnu NSŠPV pētījumā (CA209057) drošuma profils pacientiem, kuriem sākotnēji bija nieru vai aknu darbības traucējumi, bija līdzīgi kā vispārējā populācijā. Nelielās paraugkopas dēļ apakšgrupās šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jāvēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielu zāļu konjugāti, PD-1/PDL-1 (programmētas šūnu nāves proteīna 1/nāves liganda 1) inhibitori. ATĶ kods: L01FF01.

OPDIVO šķīdums injekcijām satur aktīvo vielu nivolumabu, kas nodrošina šo zāļu terapeitisko efektu, un rekombinanto cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20), enzīmu, ko izmanto, lai palielinātu vienā zāļu formā esošu vielu dispersiju un uzsūkšanos, ja to ievada subkutāni.

Darbības mehānisms

Nivolumabs ir cilvēka imūnglobulīna G4 (IgG4) monoklonāla antiviela (HuMAb), kas saistās ar programmētās nāves-1 (*programmed death*-1, PD-1) receptoru un bloķē tā mijiedarbību ar PD-L1 un PD-L2. PD-1 receptors negatīvi regulē T šūnu aktivitāti, kas, kā pierādīts, piedalās T šūnu imūnās atbildes reakcijas kontrolē. PD-1 saistīšanās ar ligandiem PD-L1 un PD-L2, kas ir eksprimēti antigēnprezentējošās šūnās un var ekspresēties audzējā vai citās šūnās audzēja mikrovidē, izraisa T šūnu proliferācijas un citokīnu sekrēcijas nomākumu. Nivolumabs pastiprina T šūnu atbildes reakciju, tai skaitā pretaudzēju atbildes reakciju, bloķējot PD-1 saistīšanos pie PD-L1 un PD-L2 ligandiem. Sinģenētiskos peles modeļos PD-1 aktivitātes bloķēšana izraisīja samazinātu audzēja augšanu.

Nivolumaba (PD-1 antiviela) un ipilimumaba (CTLA-4 antiviela) kombinētā mediētā inhibīcija izraisa metastātiskas melanomas pretvēža atbildes reakcijas uzlabošanos. Sinģenētisko peļu audzēja modeļos dubultā PD-1 un CTLA-4 blokāde ir izraisījusi sinerģisku pretvēža aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Subkutāna zāļu forma
Uz simulāciju bāzētu farmakokinētikas apkopoto analīžu rezultāti parādīja, ka visos novērtētajos norobežoto audzēju veidos subkutānas nivolumaba dozēšanas shēmas (600 mg ik pēc 2 nedēļām un 1200 mg ik pēc 4 nedēļām) radīja iedarbību, kas nebija zemāka (ģeometriskā vidējā attiecība > 1) par apstiprinātajām intravenozi ievadāma nivolumaba dozēšanas shēmām (240 mg ik pēc 2 nedēļām un 480 mg ik pēc 4 nedēļām). Ģeometriskā vidējā iedarbība arī bija zemāka par intravenozi ievadāma nivolumaba iedarbību 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām – shēma, kuras drošums ir pierādīts klīniskajos pētījumos.

Subkutāni ievadāma nivolumaba klīniskā drošuma profils bija salīdzināms ar intravenozi ievadāma nivolumaba klīniskā drošuma profilu.

Melanoma

Melanomas adjuvantā terapija

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumaba lietošanu salīdzinājumā ar placebo (CA20976K)
3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA20976K) tika vērtēts 480 mg nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar pilnībā rezecētu melanomu. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1 un kuriem saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Apvienotās vēža komitejas (AJCC) 8. izdevumu bija histoloģiski apstiprināta IIB vai IIC stadijas melanoma, kas ķirurģiski pilnībā rezecēta. Lai pacientu varētu iesaistīt pētījumā, bija jābūt pilnībā rezecētai primārajai melanomai ar negatīvām malām un negatīvu sargmezgla biopsijas rezultātu 12 nedēļu laikā pirms randomizācijas. Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar okulāru/uveālu vai gļotādas melanomu, aktīvu autoimūno slimību, jebkādu slimību, kad nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīga līdzekļa dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm, kā arī pacienti, kam iepriekš veikta melanomas terapija, izņemot operāciju.

Kopā tika randomizēti 790 pacienti (attiecībā 2:1), iekļaujot tos nivolumaba (n = 526), ko intravenozi ievada 30 minūšu laikā, lietojot 480 mg zāļu reizi 4 nedēļās, vai placebo grupā (n = 264) uz laiku līdz 1 gadam vai līdz novērojams slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte. Randomizāciju stratificēja saskaņā ar AJCC 8. izdevuma T-kategoriju (T3b salīdzinājumā ar T4a un T4b). Audzēja novērtējumus

veica reizi 26 nedēļās 1.–3. gada laikā un reizi 52 nedēļās 3.–5. gada laikā. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival* – RFS). Saskaņā ar pētnieka novērtējumu RFS tika definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz pirmā recidīva (lokālas, reģionālas vai distālas metastāzes), jaunas primāras melanomas vai jebkāda iemesla izraisītas nāves atkarībā no tā, kas notiek vispirms. Sekundārie iznākuma rādītāji ietvēra OS un dzīvildzi bez attālām metastāzēm (*distant metastasis-free survival* – DMFS).

Sākotnējā stāvokļa raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 19–92 gadi), 61% dalībnieku bija vīrieši, un 98% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (94%) vai 1 (6%). Sešdesmit procentiem pacientu bija IIB stadija, un 40% pacientu bija IIC stadija.

Veicot primāru iepriekš noteiktu starpposma analīzi (minimālais novērošanas laiks 7,8 mēneši), tika pierādīta statistiski ticama RFS uzlabošanās, lietojot nivolumabu, salīdzinājumā ar placebo; RA bija 0,42 (95% TI: 0,30, 0,59; p < 0,0001). Veicot atjauninātu aprakstošu RFS analīzi (minimālais novērošanas laiks 15,6 mēneši), lietojot nivolumabu, joprojām bija novērojams RFS uzlabojums ar RA rādītāju 0,53 (95% TI: 0,40, 0,71). OS mediāna netika sasniegta. Veicot papildu aprakstošu RFS analīzi (minimālais novērošanas laiks 26,9 mēneši), lietojot nivolumabu, joprojām bija novērojams RFS uzlabojums ar RA rādītāju 0,62 (95% TI: 0,47–0,80). Novērošanas laika mediāna bija 34,25 mēneši nivolumaba grupai un 33,92 mēneši placebo grupai. Iznākumi atbilst oficiālajai starpposma analīzei. Ziņotie analīzes rezultāti, minimālajam novērošanas periodam sasniedzot 15,6 mēnešus, ir apkopoti 15. tabulā un 1. attēlā.

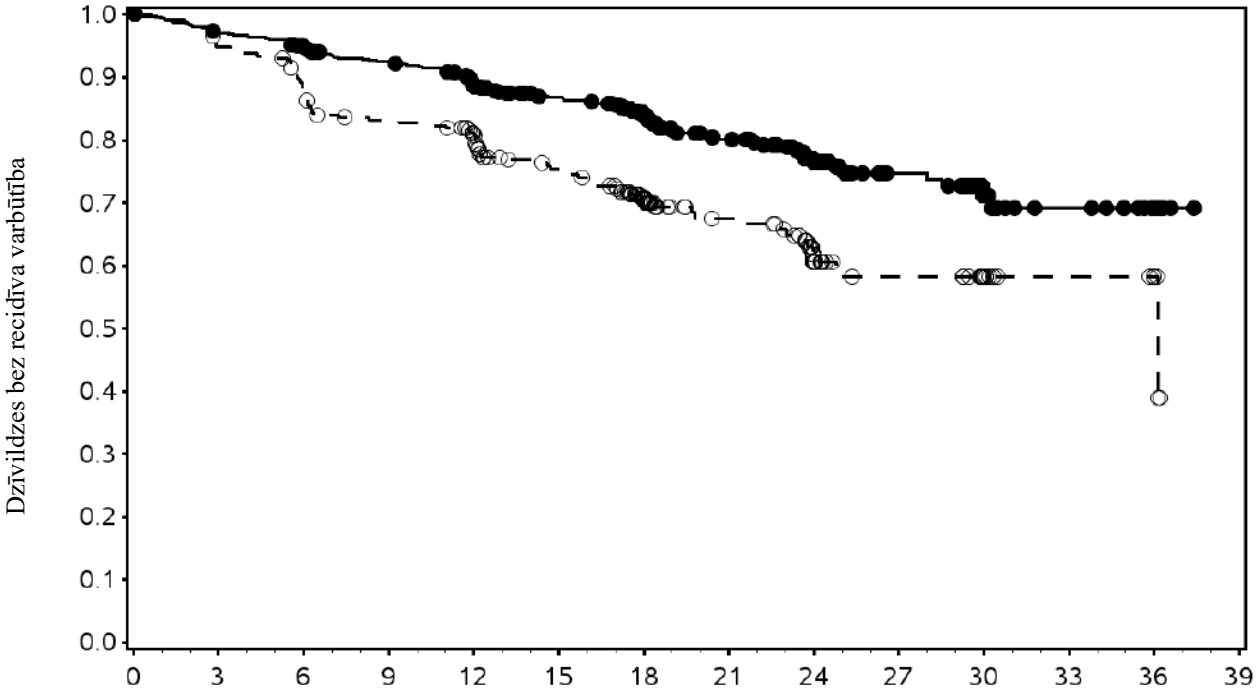
15. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA20976K)

	nivolumabs (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 15,6 mēneši		
Dzīvildze bez recidīva		
Notikumi	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Riska attiecība[a]	0,53	
95% TI	(0,40, 0,71)	
Mediāna (95% TI) mēneši	NS	36,14 (24,77, NS)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rādītājs (95% TI) pēc 18 mēnešiem[b]	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

[a] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[b] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

RFS uzlabojums bija konsekvents visās galvenajās apakšgrupās, ietverot slimības stadiju, T-kategoriju un vecumu.

1. attēls. Dzīvildze bez recidīva (CA20976K)



Dzīvildze bez recidīva atbilstoši pētnieka vērtējumam (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs													
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

—●— Nivolumabs (notikumi: 102/526), mediāna un 95% TI: NS

- - -○- - - Placebo (notikumi: 84/264), mediāna un 95% TI: 36,14 (24,77; NS)

Nivolumabs salīdzinājumā ar placebo – RA (95% TI): 0,53 (0,40; 0,71)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 21. februāris; minimālais novērošanas laiks 15,6 mēneši

Audzēja PD-L1 ekspresijas dati bija pieejami 302/790 (38,2%) randomizēto pacientu (attiecīgi 36,3% nivolumaba un 42,0% placebo grupā), jo PD-L1 ekspresija nebija randomizācijas stratifikācijas faktors. Izpētes RFS analīze pēc PD-L1 ekspresijas parādīja, ka nivolumaba RA salīdzinājumā ar placebo bija 0,43 (95% TI: 0,22, 0,84) pacientiem (n = 167) ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, 0,82 (95% TI: 0,44, 1,54) pacientiem (n = 135) ar PD-L1 ekspresiju < 1% un 0,50 (95% TI: 0,34, 0,73) pacientiem (n = 488) ar nenoteiktu/neziņotu/nenovērtējamu PD-L1 ekspresiju.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba pētījums, salīdzinot ar 10 mg/kg ipilimumaba (CA209238)

3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209238) tika vērtēts 3 mg/kg nivolumaba kā vienīgā līdzekļa drošums un efektivitāte pacientiem ar pilnībā rezecētu melanomu. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti, kuriem ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1, ar IIIB/C vai IV pakāpes pēc Amerikas Savienoto Valstu Apvienotās vēža komitejas (AJCC) 7. izdevuma histoloģiski apstiprinātu melanomu, kas ķirurģiski pilnībā rezecēta. Pēc AJCC 8. izdevuma tas atbilst pacientiem ar limfmezglu iesaistīšanos vai metastāzēm. Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Pacienti ar iepriekš esošu autoimūnu slimību un jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (≥ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā) vai citām imūnsupresīvām zālēm, kā arī pacienti ar iepriekšēju melanomas terapiju (izņemot pacientus, kuriem ir bijusi ķirurģiska terapija, adjuvanta staru terapija pēc neiroķirurģiskās centrālās nervu sistēmas bojājumu rezekcijas un iepriekšēja adjuvanta interferona lietošana, kas pabeigta ≥6 mēnešus pirms randomizācijas) iepriekšēja terapija ar anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti CTLA-4 antivielām (tai skaitā ipilimumabu vai jebkuru citu antivielu vai zālēm, kas īpaši vērsta uz T šūnu stimulēšanu vai kontrolpunktu ceļiem), tika izslēgti no pētījuma.

Pavisam 906 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n = 453) ik pēc 2 nedēļām, vai 10 mg/kg ipilimumaba (n = 453) ik pēc 3 nedēļām 4 devas, pēc tam ik pēc 12 nedēļām, sākot no 24. nedēļas uz laiku līdz 1 gadam. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (≥ 5% salīdzinot ar < 5%/nenoteikta) un slimības stadiju pēc AJCC sistēmas. Audzēju novērtēja ik pēc 12 nedēļām pirmajos divos gados, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (RFS). RFS, pēc pētnieka novērtējuma tika definēts kā laiks starp randomizācijas datumu un pirmā recidīva datumu (lokālās, reģionālās vai distālās metastāzes), jaunu primāro melanomu vai nāvi, kas iestājusies jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas noticis ātrāk.

Sākotnējā stāvokļa raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 18–86 gadi), 58% bija vīrieši un 95% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (90%) vai 1 (10%). Lielākajai daļai pacientu bija AJCC III stadijas slimība (81%), bet 19% IV stadijas slimība. 48% pacientu bija makroskopiski limfmezgli un 32% bija audzēju čūlas. 42% pacientu bija pozitīva BRAF V600 mutācija, bet 45% bija savvaļas tipa BRAF un 13% BRAF statuss nebija zināms. Attiecībā uz audzēja PD-L1 ekspresiju, 34% pacientu bija PD-L1 ekspresija ≥ 5% un 62% bija < 5%, kas tika noteikta klīniskā pētījuma testēšanā. Pacientiem ar kvantitatīvi nosakāmu audzēja PD-L1 ekspresiju pacientu sadalījums starp ārstēšanas grupām bija līdzsvarots. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Veicot primāru iepriekš noteiktu starpposma analīzi (minimālais novērošanas laiks 18 mēneši), tika pierādīta statistiski nozīmīga RFS uzlabošanās ar nivolumabu, salīdzinot ar ipilimumabu, ar RA 0,65 (97,56% TI: 0,51, 0,83; stratificētā *log-rank* p < 0,0001). Veicot atjauninātu aprakstošu RFS analīzi ar minimālo novērošanas laiku aptuveni 24 mēneši, RFS uzlabojums tika apstiprināts ar RA 0,66 (95% TI: 0,54, 0,81; p < 0,0001), un dati par OS vēl nebija pilnīgi. Efektivitātes rezultāti ar minimālo novērošanas laiku 36 mēneši (RFS iepriekš noteikta galīgā analīze) un 48 mēneši (OS iepriekš noteikta galīgā analīze) ir parādīti 16. tabulā un 2. un 3. attēlā (visa randomizētā populācija).

16. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209238)

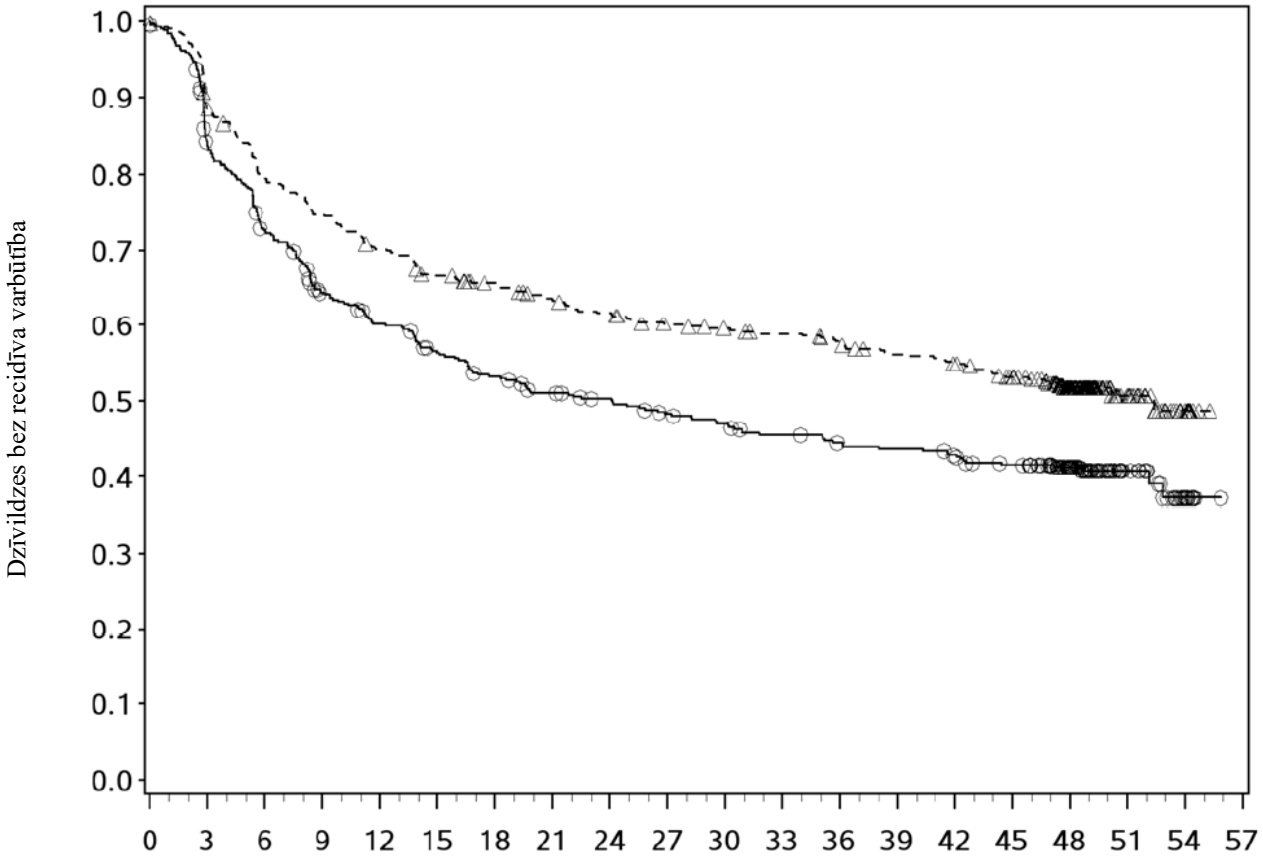
	nivolumabs (n = 453)	**ipilimumabs 10 mg/kg (n = 453)**
Galīgā iepriekš noteiktā analīze Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 36 mēneši		
Gadījumi	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Riska attiecība[a]	0,68	
95% TI	(0,56, 0,82)	
p vērtība	p < 0,0001	
Mediāna (95% TI) mēneši	NS (38,67; NS)	24,87 (16.62; 35.12)
Dzīvildze bez recidīva ar minimālo novērošanas laiku 48 mēneši		
Gadījumi	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Riska attiecība[a]	0,71	
95% TI	(0,60, 0,86)	

	nivolumabs (n = 453)	ipilimumabs 10 mg/kg (n = 453)
Mediāna (95% TI) mēneši	52,37 (42,51; NS)	24,08 (16,56, 35,09)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Sastopamība (95% TI) 18 mēnešos	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Sastopamība (95% TI) 24 mēnešos	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Sastopamība (95% TI) 36 mēnešos	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Sastopamība (95% TI) 48 mēnešos	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Galīgā iepriekš noteiktā analīze Kopējā dzīvildze ar minimālo novērošanas laiku 48 mēneši		
Gadījumi	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Riska attiecība[a]	0,87	
95,03% TI	(0,66, 1,14)	
p vērtība	0,3148	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	Nav sasniegts	Nav sasniegts
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Sastopamība (95% TI) 18 mēnešos	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Sastopamība (95% TI) 24 mēnešos	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Sastopamība (95% TI) 36 mēnešos	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Sastopamība (95% TI) 48 mēnešos	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

[a] Atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa.

Pētījums ar 36 mēnešu minimālo novērošanas laiku parādīja statistiski nozīmīgu RFS uzlabošanos pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba grupā, salīdzinot ar 10 mg/kg ipilimumaba grupu. RFS ieguvums tika konsekventi demonstrēts visās apakšgrupās, tai skaitā pēc audzēja PD-L1 ekspresijas, BRAF statusa un slimības stadijas. Ar minimālo 48 mēnešu novērošanas laiku, kā parādīts 2. attēlā, pētījumā joprojām tika pierādīta RFS uzlabošanās nivolumaba grupā, salīdzinot ar ipilimumaba grupu. RFS ieguvums saglabājās visās apakšgrupās.

2. attēls. Dzīvildze bez recidīva (CA209238)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs

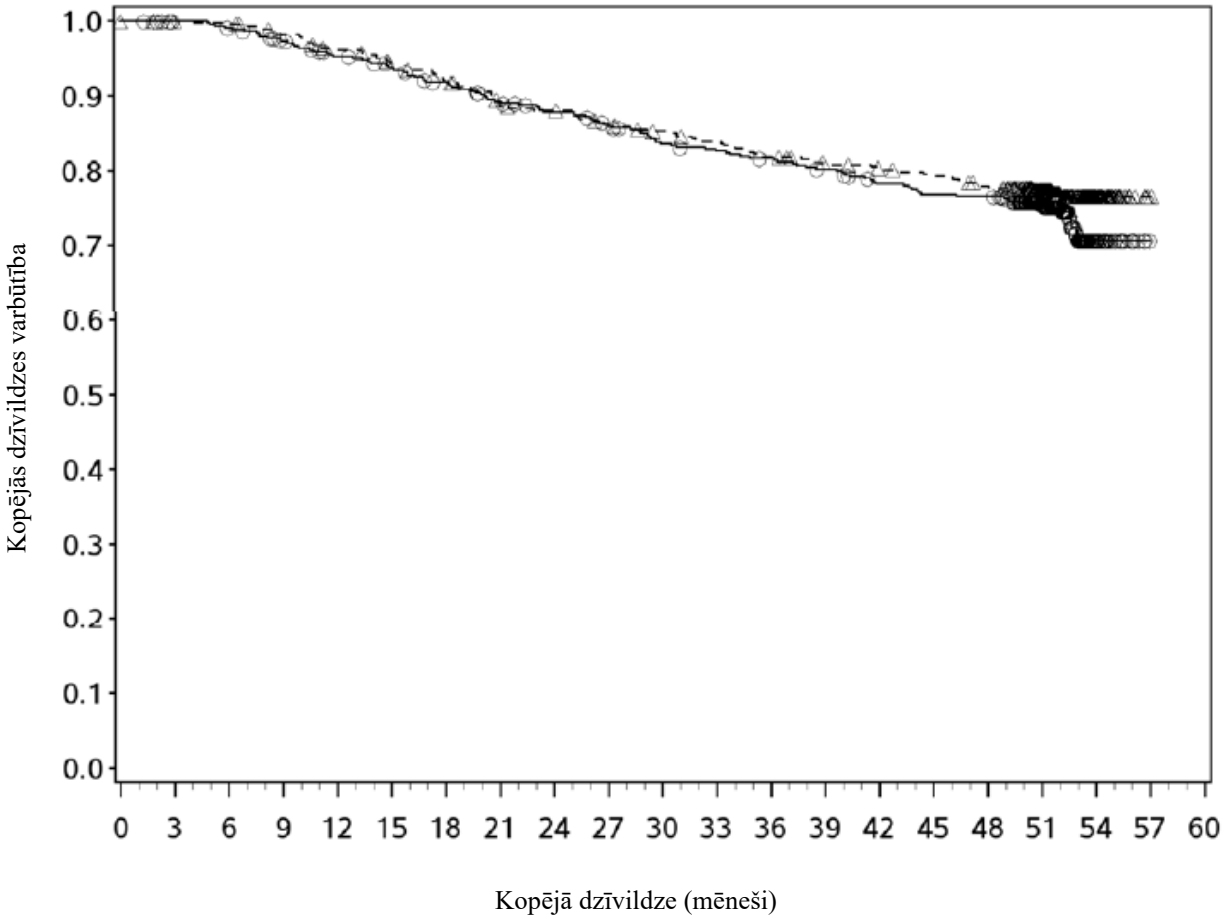
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumabs

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

- - -△- - - Nivolumabs ---❍---- Ipilimumabs

3. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209238)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -△- - - Nivolumabs ---❍---- Ipilimumabs

Ar minimālo 48 mēnešu novērošanu, kā parādīts 3. attēlā, OS mediāna netika sasniegta nevienā grupā (RA = 0,87, 95,03% TI: 0,66, 1,14; p vērtība: 0,3148). Attiecībā uz datiem par kopējo dzīvildzi jaucējfaktors ir efektīvu turpmāko pretvēža terapiju ietekme. Turpmāku sistēmisko terapiju saņēma attiecīgi 33% un 42% pacientu nivolumaba un ipilimumaba grupās. Turpmāku imūnterapiju (ieskaitot anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antivielu vai citu imūnterapiju) saņēma attiecīgi 23% un 34% pacientu nivolumaba un ipilimumaba grupās.

Dzīves kvalitāte (QoL), lietojot nivolumabu, saglabājās stabila un tuvu sākotnējām vērtībām, vērtējot ar tādām validētām un ticamām skalām kā Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (EORTC) QLQ-C30 un EQ-5D lietderības indekss un vizuālo analogu skala (VAS).

Progresējošas melanomas ārstēšana

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar dakarbazīnu (CA209066)
Nivolumaba 3 mg/kg lietošanas drošumu un efektivitāti progresējošas (nerezecējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanā vērtēja 3. fāzes, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209066). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti (18 g.v. un vecāki) ar apstiprinātu, iepriekš neārstētu, 3. vai 4. pakāpes BRAF savvaļas tipa melanomu un funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc

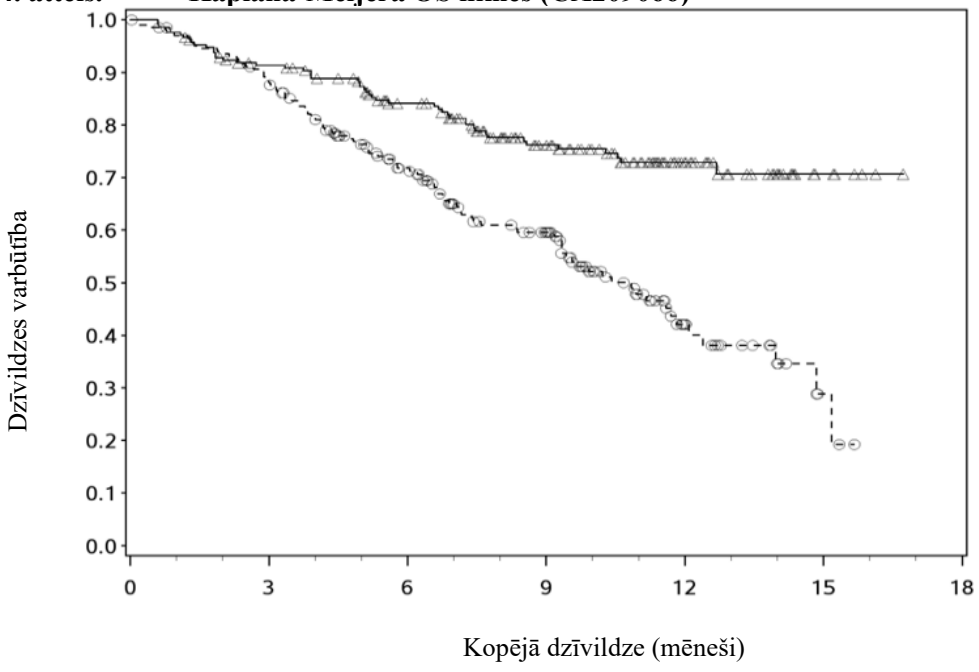
ECOG kritērijiem 0 vai 1. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu melanomu vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm tika izslēgti no šī pētījuma.

Pavisam 418 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu (n = 210) intravenozi 60 minūtēs 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, vai dakarbazīnu (n = 208) 1 000 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 statusa un M stadijas (M0/M1a/M1b, salīdzinot ar M1c). Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr novēroja klīnisku ieguvumu vai kamēr terapija vairs nebija panesama. Ārstēšanu pēc slimības progresēšanas atļāva pacientiem, kuriem bija klīnisks ieguvums un kuriem nebija nozīmīgu pētāmo zāļu izraisītu blakusparādību atbilstoši pētnieka vērtējumam. Audzēju novērtēja atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1. versijai) 9 nedēļas pēc randomizācijas un pirmo gadu turpināja reizi 6 nedēļās, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka vērtētā PFS un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR).

Sākotnējie raksturojošie rādītāji abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 18-87), 59% bija vīrieši un 99,5% bija baltās rases pārstāvji. Vairumam pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 (64%) vai 1 (34%). Sešdesmit vienam procentam pacientu pētījuma sākumā bija M1c stadijas slimība. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu bija ādas melanoma un 11% bija gļotādas melanoma; 35% pacientu bija PD-L1 pozitīva melanoma (≥5% audzēja šūnu membrānas ekspresija). Sešpadsmit procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši adjuvantu terapiju; biežāk lietotā adjuvantā terapija bija interferons (9%). Četriem procentiem pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs un 37% pacientu sākotnējais LDH līmenis, iestājoties pētījumā, pārsniedza NAR.

Kaplana-Meijera OS līknes parādītas 4. attēlā.

4. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209066)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazīns						
208	177	123	82	22	3	0

----△---- Nivolumabs (gadījumi: 50/210), mediāna un 95% TI: NA
- - -❍- - - Dakarbazīns (gadījumi: 96/208), mediāna un 95% TI: 10,84 (9,33, 12,09)

Novērotais ar OS saistītais ieguvums pastāvīgi tika novērots visās pacientu apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas, M stadijas, smadzeņu metastāzēm anamnēzē un LDH sākotnējā līmeņa. Ar dzīvildzi saistīts ieguvums tika novērots neatkarīgi no tā, vai pacientiem bija PD-L1 pozitīvs vai PD-L1 negatīvs audzējs (audzēju membrānu ekspresija pārsniedza vai nepārsniedza 5 vai 10% robežvērtību).

Pieejamie dati liecina, ka nivolumaba iedarbība ir tik ļoti aizkavēta, ka tam, lai kļūtu redzams nivolumaba pārākums salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, var būt vajadzīgi 2–3 mēneši.

Efektivitātes rezultāti parādīti 17. tabulā.

17. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209066)

	nivolumabs (n = 210)		**dakarbazīns (n = 208)**
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Riska attiecība		0,42	
99,79% TI		(0,25; 0,73)	
95% TI		(0,30; 0,60)	
p vērtība		< 0,0001	
Mediāna (95% TI)	Nav sasniegts		10,8 (9,33; 12,09)
Rādītājs (95% TI)			
Pēc 6 mēnešiem	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
Pēc 12 mēnešiem	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Riska attiecība		0,43	
95% TI		(0,34; 0,56)	
p vērtība		< 0,0001	
Mediāna (95% TI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Rādītājs (95% TI)			
Pēc 6 mēnešiem	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
Pēc 12 mēnešiem	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Objektīva atbildes reakcija	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% TI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Riska attiecība (95% TI)		4,06 (2,52; 6,54)	
p vērtība		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabila slimība (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)

	nivolumabs (n = 210)		dakarbazīns (n = 208)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	Nav sasniegts	(0^{+}-12,5^{+})	6,0 (1,1-10,0^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,1 (1,2-7,6)		2,1 (1,8-3,6)

"$^{+}$" apzīmē cenzētu novērojumu.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums – salīdzinājums ar ķīmijterapiju (CA209037)
Nivolumaba 3 mg/kg drošums un efektivitāte, lietojot to progresējošas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas terapijā, tika vērtēta randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA209037). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti, kuriem slimība bija progresējusi ipilimumaba terapijas laikā vai pēc tās un tad, ja pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju slimība bija progresējusi arī BRAF kināzes inhibitoru terapijas laikā vai pēc tās. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu melanomu, aktīvām smadzeņu vai leptomeningeālām metastāzēm vai zināmu iepriekšēju, ar ipilimumaba lietošanu saistītu, augstas pakāpes (4. pakāpes atbilstoši CTCAE v4.0) blakusparādību anamnēzē, izņemot pārgājušu sliktu dūšu, nespēku, ar infūziju saistītu reakciju vai endokrinopātijām, tika izslēgti no pētījuma.

Pavisam 405 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumaba terapiju (n = 272), ko ievadīja intravenozi 60 minūtēs 3 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, vai ķīmijterapiju (n = 133), kas pēc pētnieka ieskatiem tika veikta vai nu ar dakarbazīnu (1000 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām), vai ar karboplatīnu (AUC 6 ik pēc 3 nedēļām) un paklitakselu (175 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām). Randomizācija bija stratificēta pēc BRAF un audzēja PD-L1 statusa un labākās atbildes reakcijas uz iepriekš lietotu ipilimumabu.

Divi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pirmajiem 120 ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem apstiprinātais ORR, ko noteica neatkarīga radioloģijas pārbaudes komisija (*independent radiology review committee*, IRRC) atbilstoši RECIST 1.1 versijai, un OS salīdzinājums nivolumaba un ķīmijterapijas grupās. Papildu kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums un rašanās ātrums.

Vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons: 23–88). Sešdesmit četri procenti pacientu bija vīrieši, un 98% bija baltās rases pārstāvji. ECOG novērtējuma punktu skaits 61% pacientu bija 0 un 39% pacientu bija 1. Lielākajai daļai pacientu (75%), iestājoties pētījumā, slimība bija M1c stadijā. Septiņdesmit trīs procentiem pacientu bija ādas melanoma, bet 10% pacientu bija gļotādas melanoma. Iepriekš saņemto sistēmiskās terapijas shēmu skaits 27% pacientu bija 1, 51% — 2, bet 21% pacientu — vairāk par 2. Divdesmit diviem procentiem pacientu bija audzēji ar BRAF pozitīvu mutāciju, un 50% pacientu bija audzēji ar pozitīvu PD-L1 statusu. Sešdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš nebija klīniska ieguvuma (CR/PR vai SD), lietojot ipilimumabu. Sākotnējie raksturlielumi grupās bija līdzsvaroti, izņemot to pacientu īpatsvaru, kuriem anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs (19% un 13% attiecīgi nivolumaba un ķīmijterapijas grupā), un to pacientu īpatsvaru, kuriem sākotnējā LDH vērtība pārsniedza normas augšējo robežu (attiecīgi 51% un 35%).

Šīs galīgās ORR analīzes laikā tika analizēti dati par 120 ar nivolumabu ārstētiem pacientiem un 47 ar ķīmijterapiju ārstētiem pacientiem, kuri bija novēroti vismaz 6 mēnešus. Efektivitātes rezultāti parādīti 18. tabulā.

18. tabula. Labākā vispārējā atbildes reakcija, laiks un atbildes reakcijas ilgums (CA209037)

	nivolumabs (n = 120)	ķīmijterapija (n = 47)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% TI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (3,3%)	0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabila slimība (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	Nav sasniegts	3,6 (Nav pieejams)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Pieejamie dati liecina, ka nivolumaba iedarbība ir tik ļoti aizkavēta, ka tam, lai kļūtu redzams nivolumaba pārākums salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, var būt vajadzīgi 2–3 mēneši.

Aktualizētie analīzes rezultāti (24 mēnešu novērošana)
Visu randomizēto pacientu ORR bija attiecīgi 27,2% (95% TI: 22,0; 32,9) nivolumaba grupā un 9,8% (95% TI: 5,3, 16.1) – ķīmijterapijas grupā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija attiecīgi 31,9 mēneši (diapazons: $1,4^{+}$-31,9) un 12,8 mēneši (diapazons: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$). Nivolumaba PFS RA, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,03 (95% TI: 0,78; 1,36). ORR un PFS noteica neatkarīga radioloģijas pārbaudes komisija (*Independent radiology review committee*, IRRC) atbilstoši RECIST 1.1. versijai.

Galīgajā OS analīzē statistiski nozīmīga atšķirība starp nivolumabu un ķīmijterapiju netika konstatēta. Primārā OS analīze nebija koriģēta, lai ņemtu vērā turpmākās terapijas, taču 54 (40,6%) pacienti ķīmijterapijas grupā pēc tam saņēma anti-PD1 terapiju. OS var ietekmēt priekšlaicīga izstāšanās, turpmāko terapiju nelīdzsvarotība un sākotnējā stāvokļa faktoru atšķirība. Salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, nivolumaba grupā bija vairāk pacientu ar faktoriem, kas prognozi ietekmē negatīvi (paaugstināts LDH līmenis un metastāzes galvas smadzenēs).

Efektivitāte atbilstoši BRAF statusam: objektīvu atbildes reakciju uz nivolumabu (saskaņā ar līdzvērtīgā primārā mērķa kritērija definīciju) novēroja gan pacientiem ar BRAF mutāciju pozitīvu, gan ar BRAF mutāciju negatīvu melanomu. ORR BRAF mutāciju pozitīvajā apakšgrupā bija 17% (95% TI: 8,4; 29,0) nivolumabam un 11% (95% TI: 2,4; 29,2) ķīmijterapijai, bet savvaļas tipa BRAF apakšgrupā – attiecīgi 30% (95% TI: 24,0; 36,7) un 9% (95% TI: 4,6; 16,7).

PFS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,58 (95% TI: 0,87; 2,87) BRAF mutāciju pozitīviem pacientiem un 0,82 (95% TI: 0,60; 1,12) – pacientiem ar savvaļas tipa BRAF. OS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 1,32 (95% TI: 0,75; 2,32) BRAF mutāciju pozitīviem pacientiem un 0,83 (95% TI: 0,62; 1,11) – pacientiem ar savvaļas tipa BRAF.

Efektivitāte atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai: objektīva atbildes reakcija uz nivolumabu tika novērota neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. Tomēr šī biomarķiera (audzēja PD-L1 ekspresija) loma nav pilnībā noskaidrota.

Pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% ORR bija 33,5% nivolumabam (n=179; 95% TI: 26,7; 40,9) un 13,5% – ķīmijterapijai (n=74; 95% TI: 6,7; 23,5). Pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju < 1%, ORR, saskaņā ar IRRC, bija attiecīgi 13,0% (n = 69; 95% TI: 6,1; 23,3) un 12,0% (n = 25; 95% TI: 2,5; 31,2).

PFS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 0,76 (95% TI: 0,54; 1,07) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% un 1,92 (95% TI: 1,05; 3,5) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju <1%.

OS RA nivolumabam, salīdzinot ar ķīmijterapiju, bija 0,69 (95% TI: 0,49; 0,96) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% un 1,52 (95% TI: 0,89; 2,57) pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju <1%.

Šīs apakšgrupu analīzes ir jāinterpretē piesardzīgi, jo apakšgrupas bija nelielas un netika konstatēta statistiski nozīmīga OS atšķirība visā randomizētajā populācijā.

Intravenoza zāļu forma

Atklāts 1. fāzes devas kāpināšanas pētījums (MDX1106-03)
Nivolumaba drošums un panesamība tika pētīti atklātā 1. fāzes devas kāpināšanas pētījumā dažāda veida audzējiem, tai skaitā ļaundabīgai melanomai. No 306 pētījumā iesaistītajiem iepriekš ārstētajiem pacientiem 107 bija melanoma, un viņiem maksimāli 2 gadus tika lietots nivolumabs 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg vai 10 mg/kg devā. Šajā pacientu populācijā par objektīvu atbildes reakciju ziņoja 33 pacientiem (31%), un atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 22,9 mēneši (95% TI: 17,0; NN). PFS mediāna bija 3,7 mēneši (95% TI: 1,9; 9,3). OS mediāna bija 17,3 mēneši (95% TI: 12,5; 37,8), un aprēķinātais OS rādītājs bija 42% (95% TI: 32; 51) pēc 3 gadiem, 35% (95% TI: 26; 44) pēc 4 gadiem un 34% (95% TI: 25; 43) pēc 5 gadiem (minimālais novērošanas laiks – 45 mēneši).

Intravenoza zāļu forma

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209172)
Pētījums CA209172 bija vienas grupas, atklāts nivolumaba monoterapijas pētījums pacientiem ar III stadijas (nerezecējamu) vai IV stadijas metastātisku melanomu pēc iepriekš saņemtas ārstēšanas, tai skaitā ar anti -CTLA-4 monoklonālo antivielu. Primārais mērķa kritērijs bija drošums, un sekundārais mērķa kritērijs bija efektivitāte. No 1 008 ārstētajiem pacientiem 103 (10%) bija acs/uveāla melanoma, 66 (7%) ECOG rādītājs bija 2, 165 (16%) bija asimptomātiskas ārstētas un neārstētas CNS metastāzes, 13 (1,3%) bija ārstētas leptomeningeālas metastāzes, 25 (2%) bija autoimūna slimība, un 84 (8%) bija 3.-4. pakāpes ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības ar iepriekšēju anti-CTLA-4 terapiju. Nevienam no ārstētajiem pacientiem nekonstatēja nekādus jaunus drošuma signālus, un nivolumaba vispārējais drošuma profils apakšgrupās bija līdzīgs. Efektivitātes rezultāti, kas pamatojas uz pētnieku novērtētajiem atbildes reakcijas rādītājiem 12. nedēļā, parādīti 19. tabulā.

19. tabula. Atbildes reakcijas rādītājs 12. nedēļā – visi atbildes reakcijas novērtējamie pacienti un pa apakšgrupām (CA209172)

	Kopā	**Acu/ acu asinsvadu apvalka melanoma**	**ECOG PS 2**	**CNS metastāzes**	**Autoimūna slimība**	**3.-4. pakāpes blakusparādības ar anti-CTLA-4**
N (%)[a]	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

[a] Atbildes reakcijas tika novērtētas atbilstoši RECIST 1.1. versijai 588/1008 (58,3%) pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu līdz 12. nedēļai, un 12. nedēļā bija veikta novērošanas skenēšana.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas vai nivolumaba monoterapijas salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapiju pētījums (CA209067)
Nivolumaba 1 mg/kg kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumaba vai 3 mg/kg nivolumaba salīdzinājumā ar 3 mg/kg ipilimumabu monoterapijā drošums un efektivitāte, ārstējot progresējušu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu tika vērtēti randomizētā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā (CA209067). Divu nivolumaba lietotāju grupu atšķirības tika vērtētas aprakstoši. Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti ar apstiprinātu nerezecējamu melanomu 3. vai 4. stadijā. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas bija jābūt "0" vai "1". Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri nerezecējamas vai

metastātiskas melanomas ārstēšanā iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju. Adjuvanta vai neoadjuvanta terapija bija atļauta, ja tā bija pabeigta vismaz sešus mēnešus pirms randomizācijas. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīva autoimūna slimība, acu vai to asinsvadu apvalka melanoma vai aktīvas metastāzes smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes.

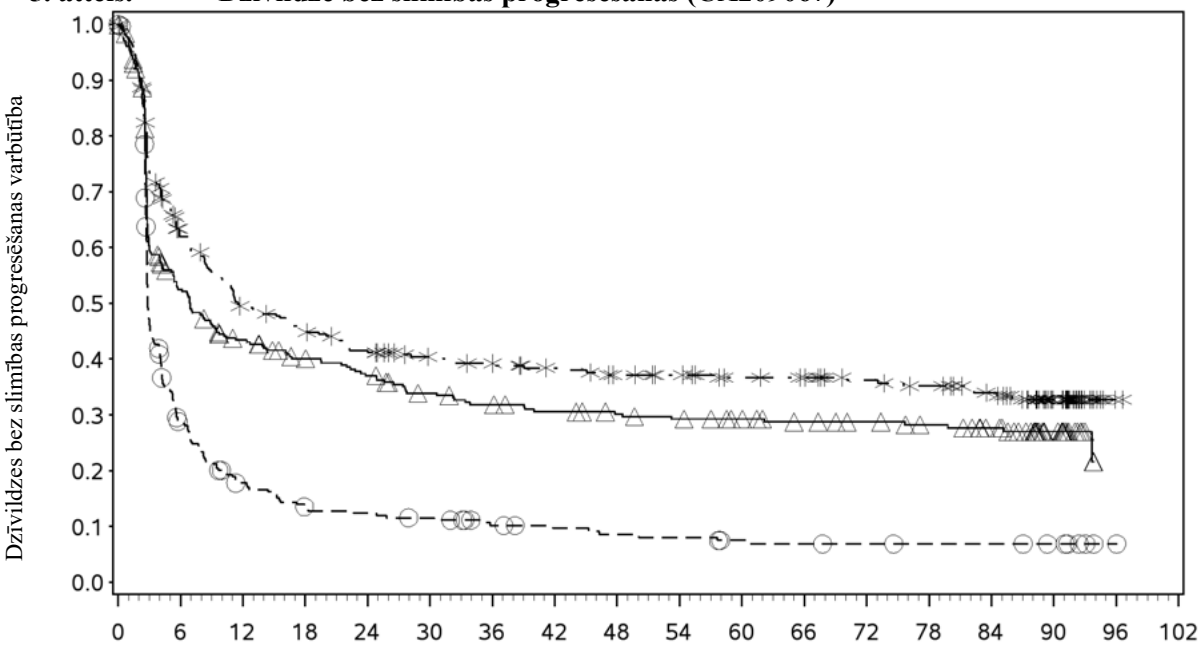
Kopā 945 pacienti tika randomizēti nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas (n = 314), nivolumaba monoterapijas (n = 316) vai ipilimumaba monoterapijas saņemšanai (n = 315). Kombinācijas grupas pacienti pirmās četras devas ik pēc trijām nedēļām saņēma 1 mg/kg nivolumaba 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā un 3 mg/kg ipilimumaba 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Vēlāk pacienti ik pēc divām nedēļām monoterapijā saņēma 3 mg/kg nivolumaba. Nivolumaba monoterapijas grupas pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma 3 mg/kg nivolumaba. Salīdzināmo zāļu grupas pacienti kā pirmās četras devas ik pēc trim nedēļām intravenozi saņēma 3 mg/kg ipilimumaba un nivolumabam atbilstoša placebo. Vēlāk pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma placebo. Randomizācija bija stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas (≥ 5%, salīdzinot ar < 5% audzēja šūnu membrānu ekspresijas), BRAF statusa un M stadijas saskaņā ar Amerikas apvienotās Vēža komitejas jeb AJCC stadiju sistēmu. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Pirmajā gadā audzēji tika vērtēti 12 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām. Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS. Tika vērtēta arī ORR un atbildes reakcijas ilgums.

Sākotnējie raksturojošie rādītāji visās trijās terapijas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 61 gads (18–90 gadu), 65% pacientu bija vīrieši, un 97% pacientu bija baltā rases pārstāvji. Funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija “0” (73% pacientu) vai “1” (27% pacientu). Lielākajai daļai pacientu (93%) slimība pēc AJCC sistēmas bija 4. stadijā, un 58% laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, slimības novērtējums bija M1c. 22% pacientu jau bija saņēmuši adjuvantu terapiju. 32% pacientu bija BRAF mutācijas pozitīva melanoma, un 26,5% pacientu audzēja šūnu membrānu PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%. 4% pacientu anamnēzē bija metastāzes smadzenēs, un 36% pacientu sākotnējais LDH līmenis laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, bija augstāks par NAR. Starp pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu audzēja PD-L1 ekspresiju pacientu sadalījums tika līdzsvarots trīs ārstēšanas grupās. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi.

Primārajā analīzē (minimālais novērošanas periods 9 mēneši) PFS mediāna nivolumaba grupā bija 6,9 mēneši, salīdzinot ar 2,9 mēnešiem ipilimumaba grupā (RA= 0,57, 99,5% TI: 0,43, 0,76; p < 0,0001). Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā PFS mediāna bija 11,5 mēneši, bet ipilimumaba grupā 2,9 mēneši (RA = 0,42, 99,5% TI: 0,31, 0,57; p < 0,0001).

PFS rezultāti no aprakstošās analīzes (ar minimālo novērošanas ilgumu 90 mēneši) ir parādīti 5. attēlā (visa randomizētā populācija), 6. attēlā (ar audzēja PD-L1 5% robežvērtību) un 7. attēlā (ar audzēja PD-L1 1% robežvērtību).

5. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas (CA209067)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

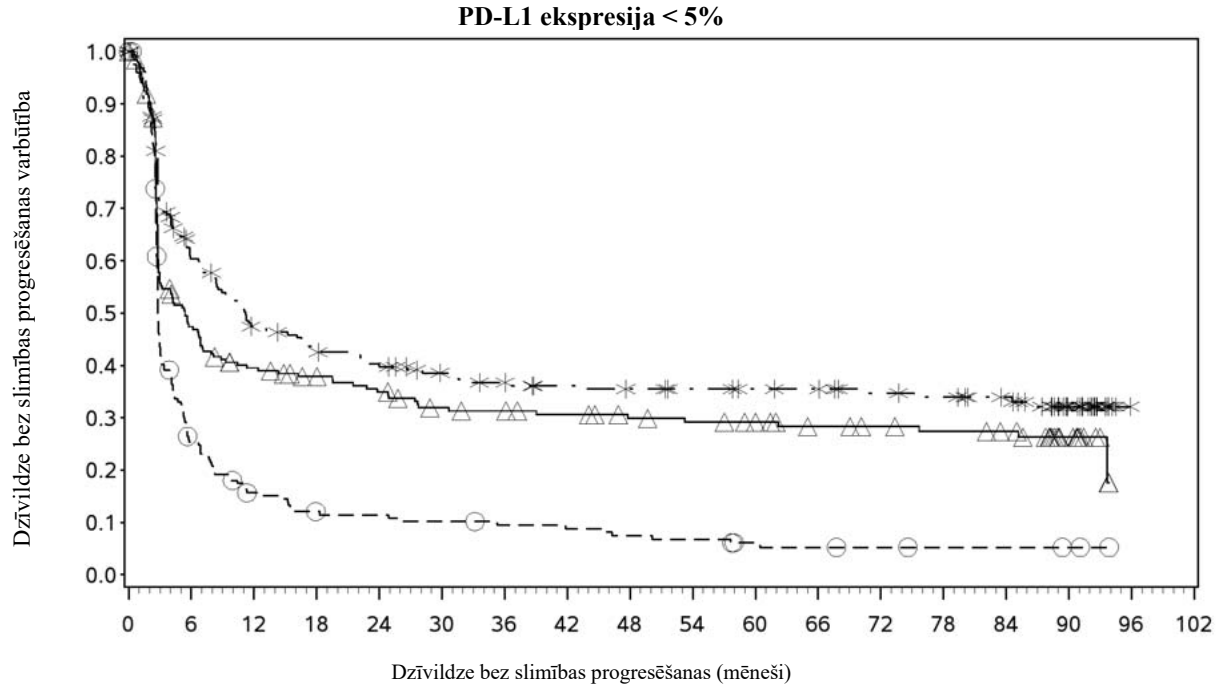
- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 189/314), mediāna un 95% TI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 49% (44, 55), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 36% (32, 42), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 33% (27, 39)

----△---- Nivolumabs (gadījumi: 208/316), mediāna un 95% TI: 6,93 (5,13; 10,18).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 42% (36, 47), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 29% (24, 35), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 27% (22, 33)

- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 261/315), mediāna un 95% TI: 2,86 (2,79; 3,09).
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 18% (14, 23), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 8% (5, 12), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 7% (4, 11)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,35; 0,51)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība 95% TI: 0,53 (0,44; 0,64)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,79 (0,65; 0,97)

6. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc PD-L1 ekspresijas: 5% robežvērtības (CA209067)



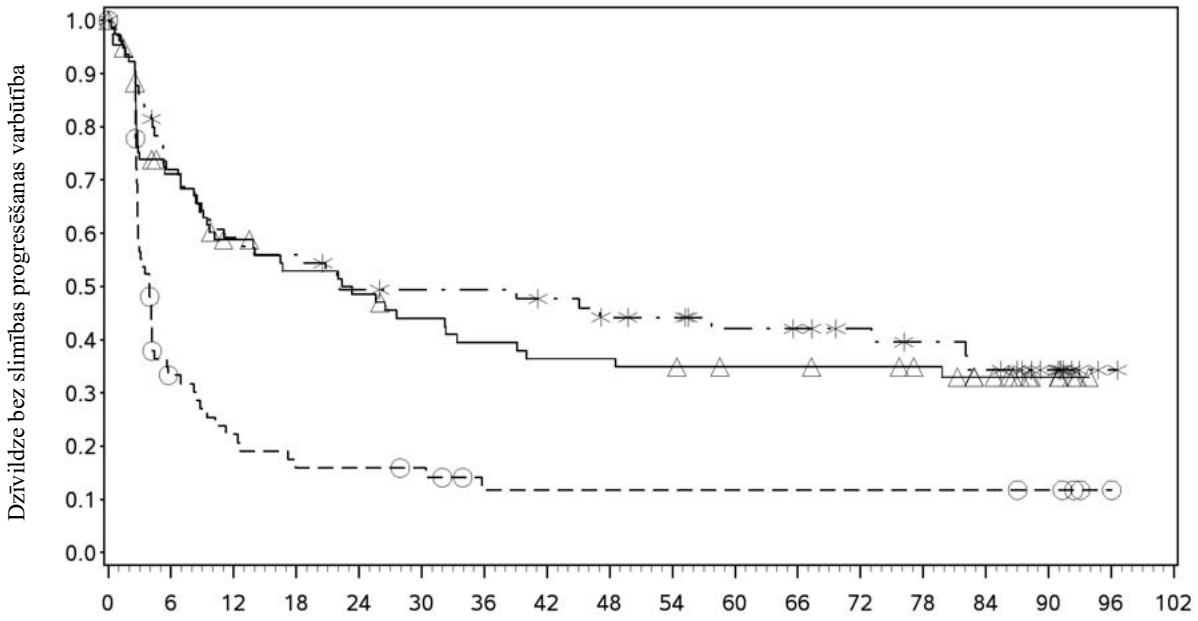
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 127/210), mediāna un 95% TI: 11,17 (7,98; 17,51)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 139/208), mediāna un 95% TI: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 171/202), mediāna un 95% TI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,33; 0,53)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,54 (0,43; 0,68)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1 ekspresija ≥ 5%



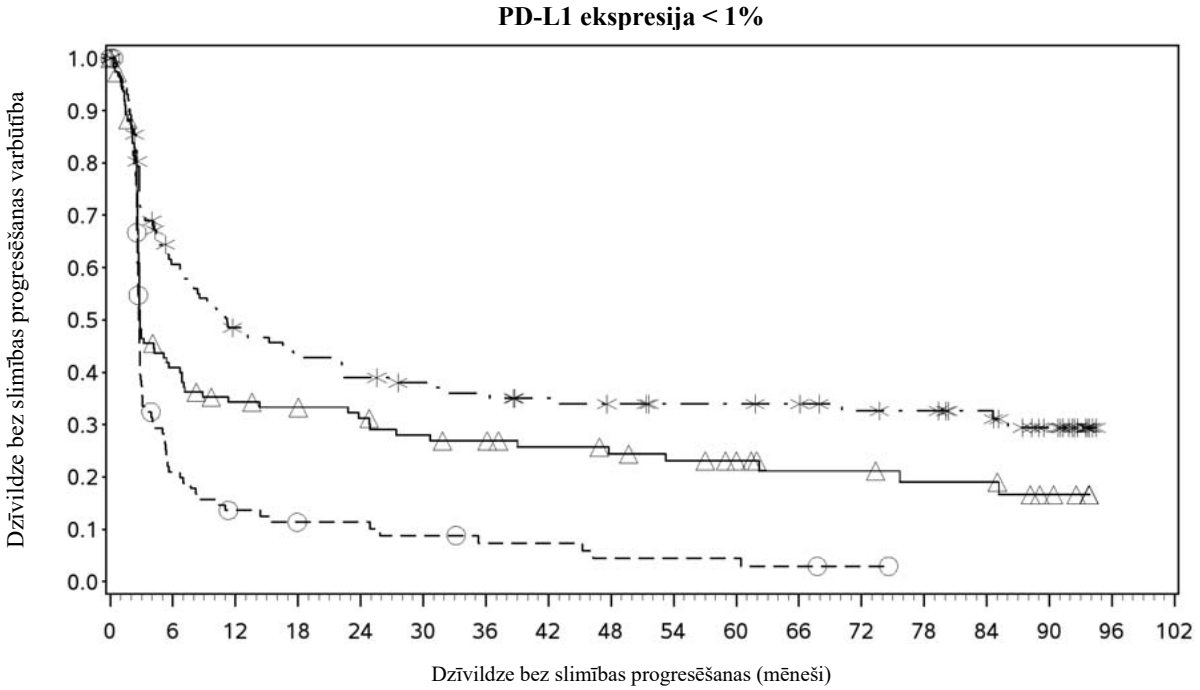
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 36/68), mediāna un 95% TI: 22,11 (9,72; 82,07)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 48/80), mediāna un 95% TI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 60/75), mediāna un 95% TI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,38 (0,25; 0,58)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,43 (0,29; 0,64)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,89 (0,58; 1,35)

7. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc PD-L1 ekspresijas: 1% robežvērtība (CA209067)



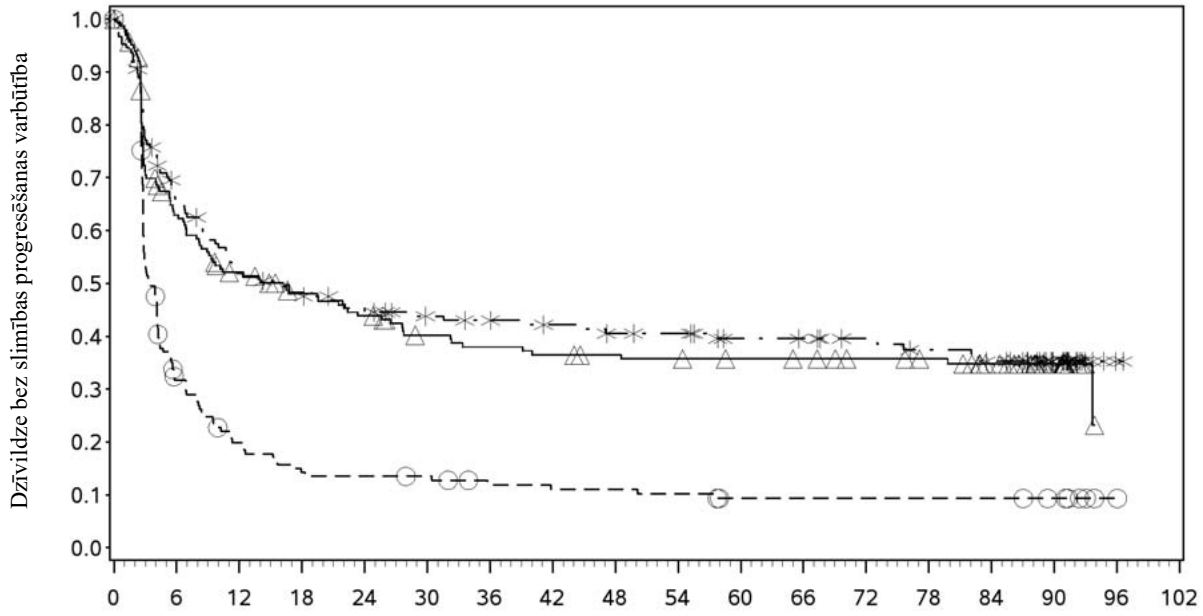
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/123), mediāna un 95% TI: 11,17 (6,93; 22,18)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 85/117), mediāna un 95% TI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 94/113), mediāna un 95% TI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,39 (0,28; 0,53)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu –riska attiecība un 95% TI: 0,59 (0,44; 0,79)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 ekspresija ≥ 1%



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 90/155), mediāna un 95% TI: 16,13 (8,90; 45,08)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 102/171), mediāna un 95% TI: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 137/164), mediāna un 95% TI: 3,48 (2,83; 4,17)

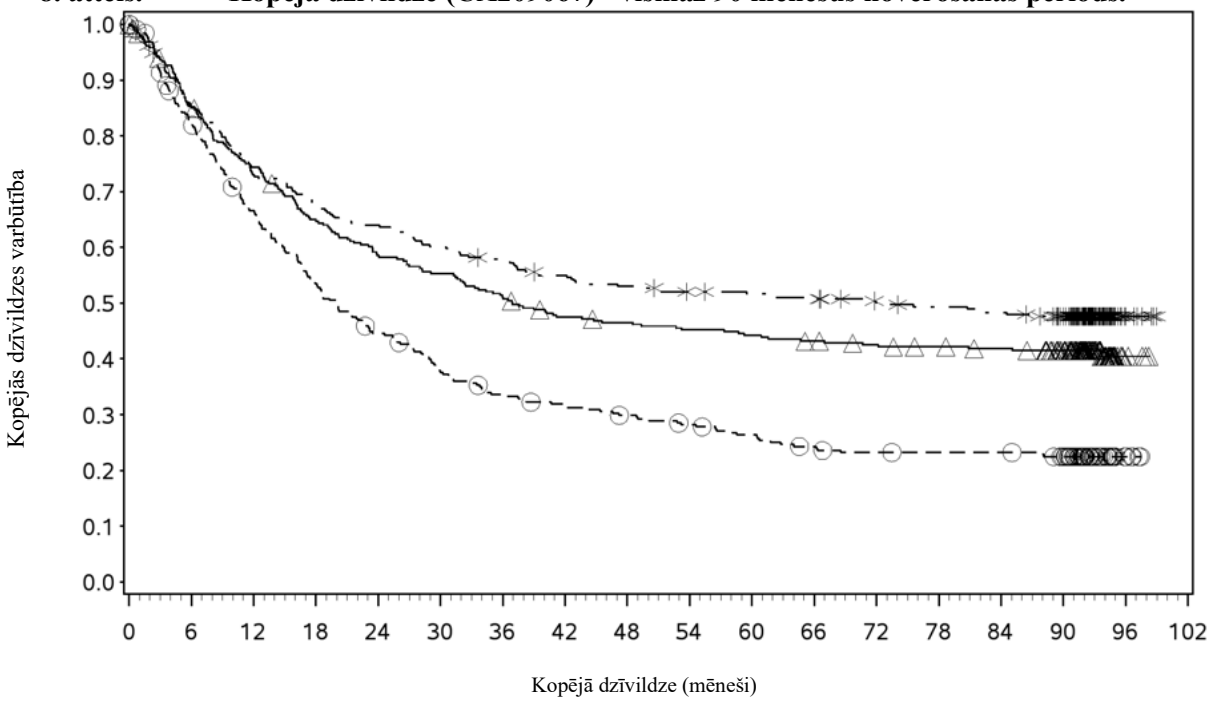
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,32; 0,55)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,45 (0,35; 0,59)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,92 (0,69; 1,22)

Pēdējā (primārā) OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem bija vismaz 28 mēnešu novērošanas periods. Pēc 28 mēnešiem OS mediāna netika sasniegta nivolumaba grupā, salīdzinot ar 19,98 mēnešiem ipilimumaba grupā (RA = 0,63, 98% TI: 0,48, 0,81; p vērtība: < 0.0001). OS mediāna netika sasniegta nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā salīdzinājumā ar ipilimumaba grupu (RA = 0,55, 98% TI: 0,42, 0,72; p vērtība: < 0,0001).

OS rezultāti papildu aprakstošajā analīzē, kas veikta vismaz ar 90 mēnešu novērošanas periodu, parāda rezultātus, kas atbilst sākotnējai primārai analīzei. Šīs novērošanas analīzes OS rezultāti ir parādīti 8. attēlā (visa randomizētā populācija), 9. un 10. attēlā (ar audzēja PD-L1 5% un 1% robežvērtību).

OS analīze netika pielāgota, lai ņemtu vērā turpmākās saņemtās terapijas. Turpmāko sistēmisko terapiju saņēma 36,0%, 49,1% un 66,3% pacientu attiecīgi kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā. Turpmāko imūnterapiju (tai skaitā anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antivielu vai citu imūnterapiju) saņēma attiecīgi 19,1%, 34,2% un 48,3% pacientu kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā.

8. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods.



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija

314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-

Nivolumabs

316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-

Ipilimumabs

315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 162/314), mediāna un 95% TI: 72,08 (38,18; N.A.)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 73% (68, 78), 24 mēnešiem: 64% (59, 69), 36 mēnešiem: 58% (52, 63), 60 mēnešiem: 52% (46, 57) un 90 mēnešiem: 48% (42, 53)

----△---- Nivolumabs (gadījumi: 182/316), mediāna un 95% TI: 36,93 mēneši (28,25; 58,71)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 74% (69;79), 24 mēnešiem: 59% (53, 64), 36 mēnešiem: 52% (46; 57), 60 mēnešiem: 44% (39; 50) un 90 mēnešiem: 42% (36, 47)

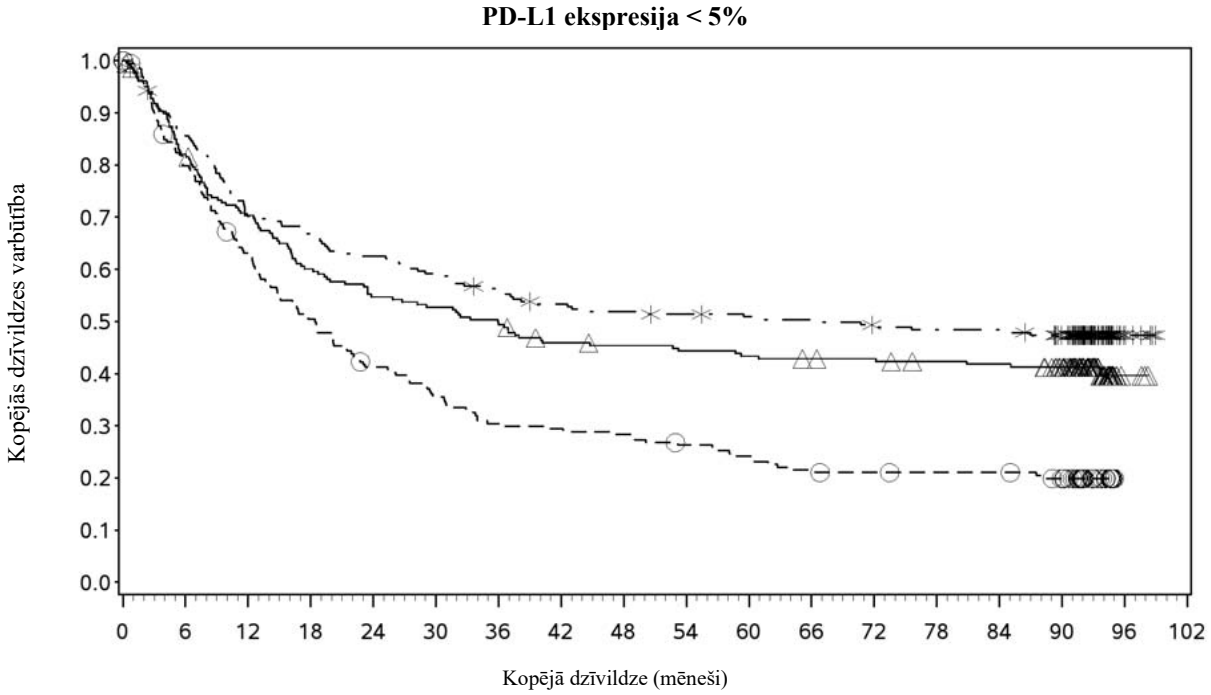
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 235/315), mediāna un 95% TI: 19,94 mēneši (16,85; 24,61)
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 67% (61, 72), 24 mēnešiem: 45% (39, 50), 36 mēnešiem: 34% (29, 39), 60 mēnešiem: 26% (22, 31) un 90 mēnešiem: 22% (18, 27)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,84 (0,68; 1,04)

9. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 5% robežvērtība (CA209067) – vismaz 90 mēnešus novērošanas periods



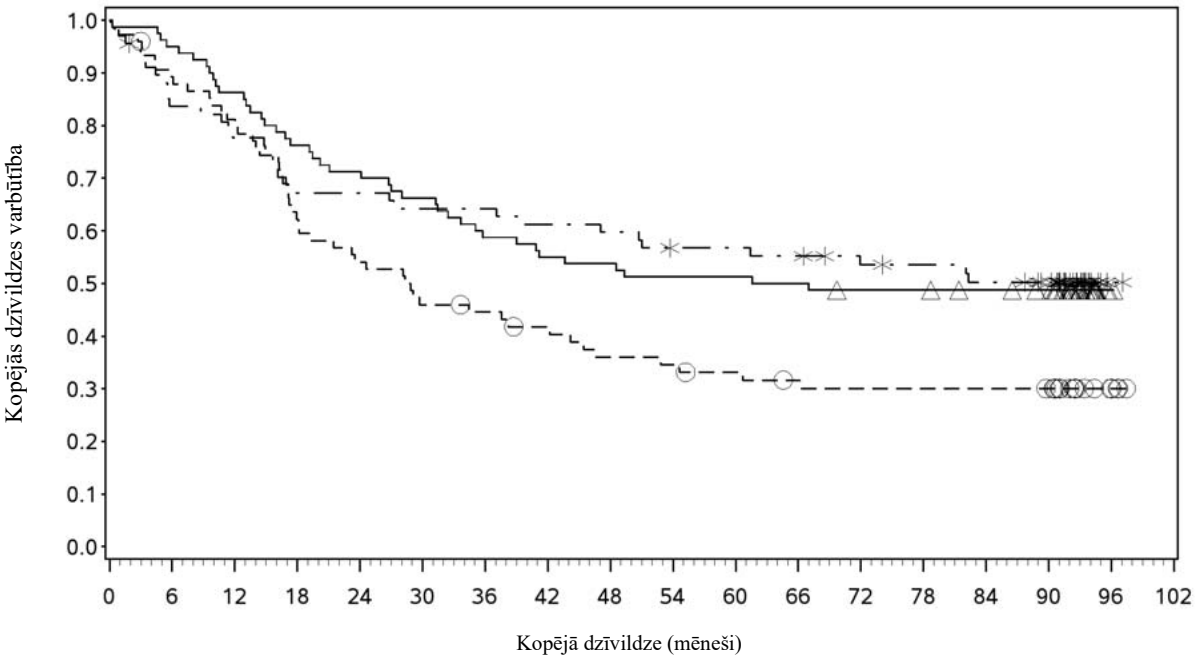
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 109/210), mediāna un 95% TI: 65,94 (32,72; N.A.)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 121/208), mediāna un 95% TI: 35,94 mēneši (23,06; 60,91)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 157/202), mediāna un 95% TI: 18,40 mēneši (13,70; 22,51)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,51 (0,40; 0,66)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – RA (95% TI): 0,62 (0,49; 0,79)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – RA (95% TI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 ekspresija ≥ 5%



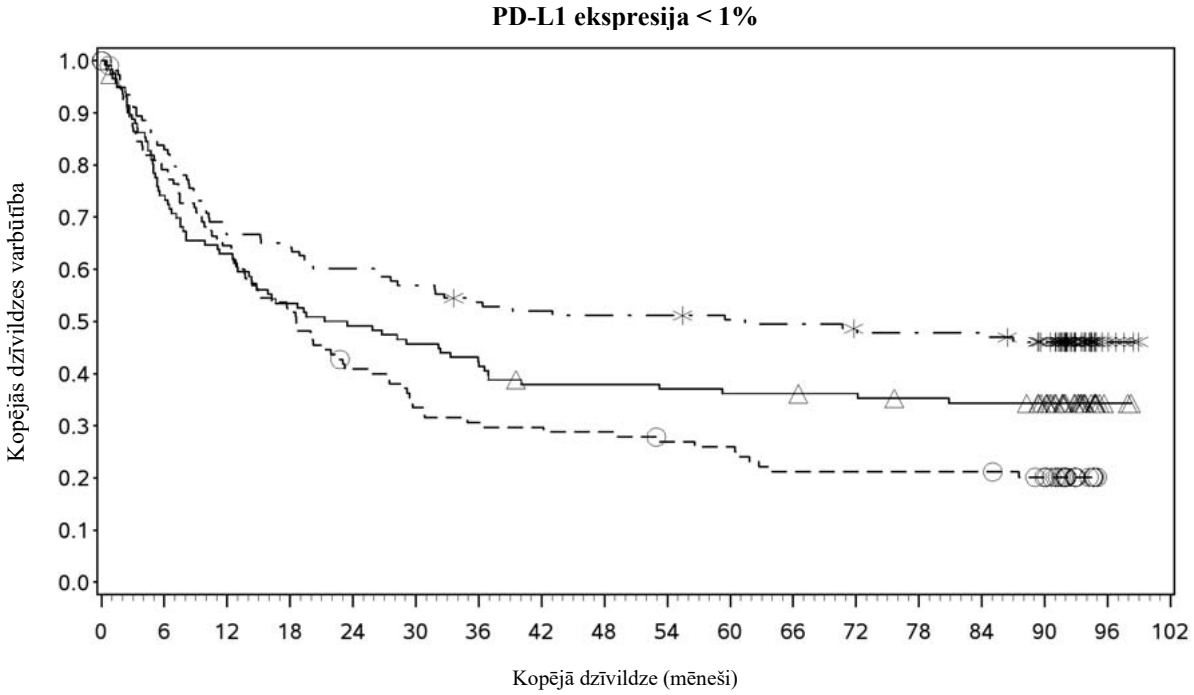
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija																
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumabs																
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumabs																
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 33/68), mediāna un 95% TI: N.A. (39,06, N.A.)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 41/80), mediāna un 95% TI 64,28 mēneši (33,64; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 51/75), mediāna un 95% TI: 28,88 mēneši (18,10; 44,16)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,61 (0,39; 0,94)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – RA (95% TI): 0,61 (0,41;0,93)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – RA (95% TI): 0,99 (0,63; 1,57)

10. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 1% robežvērtība (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods



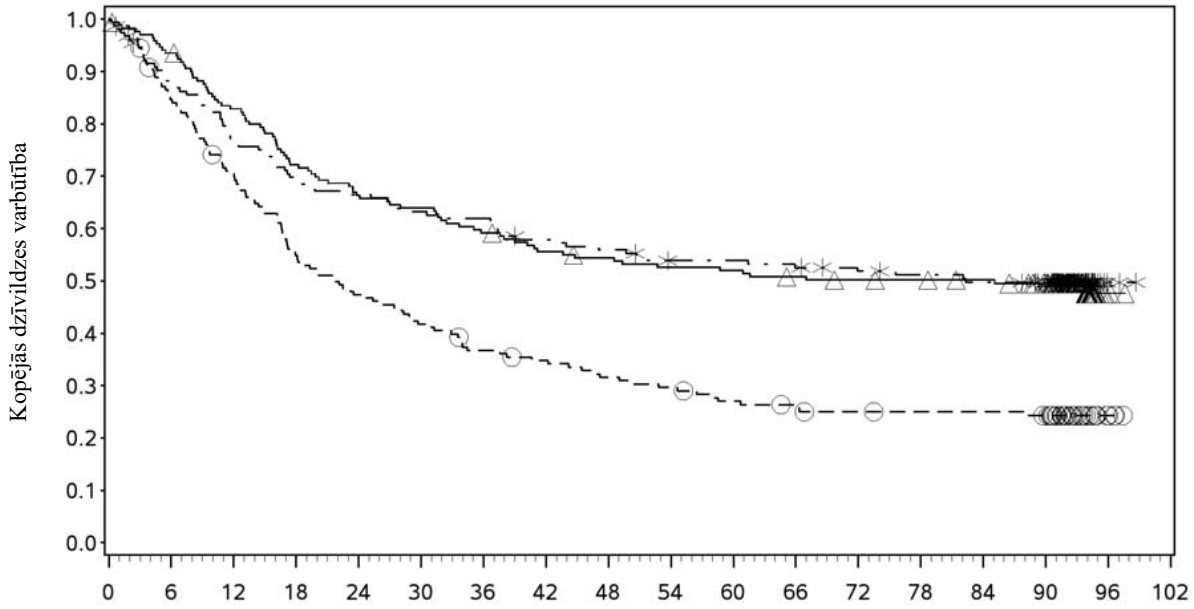
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 66/123), mediāna un 95% TI: 61,44 (26,45, NA)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 76/117), mediāna un 95% TI: 23,46 mēneši (13,01; 36,53)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 87/113), mediāna un 95% TI: 18,56 mēneši (13,67; 23,20)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,55 (0,40; 0,76)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – RA (95% TI): 0,77 (0,57; 1,05)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – RA (95% TI): 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1 ekspresija ≥ 1%



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -✳- - - Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/155), mediāna un 95% TI: 82,30 (39,06, NA)
----△---- Nivolumabs (gadījumi: 86/171), mediāna un 95% TI: 85,09 mēneši (39,00, N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumabs (gadījumi: 121/164), mediāna un 95% TI: 21,49 mēneši (16,85; 29,08)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,70)
Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,69)
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija salīdzinājumā ar nivolumabu – RA (95% TI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimālais novērošanas laiks ORR analīzei bija 90 mēneši. Atbildes ir apkopotas 20. tabulā.

20. tabula. Objektīvā atbildes reakcija (CA209067)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 314)	**nivolumabs (n = 316)**	**ipilimumabs (n = 315)**
Objektīva atbildes reakcija	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% TI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Riska attiecība (salīdzinājumā ar ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95% TI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabila slimība (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna (diapazons), mēneši	Nav sasniegts (69,1-NA)	90,8 (45,7-NA)	19,3 (8,8-47,4)
Īpatsvars ≥ 12 mēnešu ilgums	68%	73%	44%
Īpatsvars ≥ 24 mēnešu ilgums	58%	63%	30%
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (95% TI) pēc audzēja PD-L1 ekspresijas			
<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

Abās nivolumaba grupās tika novērots nozīmīgs PFS un OS ieguvums un lielāks ORR, salīdzinot ar ipilimumaba monoterapijas grupu. PFS rezultāti pēc 18 mēnešu novērošanas un ORR un OS rezultāti pēc 29 mēnešu novērošanas bija līdzīgi visās pacientu apakšgrupās, arī tajās, kas bija definētas pēc sākotnējā funkcionālā stāvokļa (saskaņā ar ECOG klasifikāciju), BRAF statusa, M stadijas, vecuma, metastāzēm smadzenēs anamnēzē un LDH sākotnējā līmeņa. Šis novērojums ar OS rezultātiem saglabājās vismaz 90 mēnešu novērošanas laikā.

131 pacientam, kuram nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošana nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta pēc 28 mēnešu novērošanas, ORR bija 71% (93/131), turklāt 20% pacientu (26/131) sasniedza pilnīgu atbildes reakciju, bet OS mediāna netika sasniegta.

Salīdzinājumā ar ipilimumaba grupu abās nivolumaba grupās neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa bija lielāki objektīvas atbildes reakcijas rādītāji. Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar visiem PD-L1 ekspresijas līmeņiem, lietojot nivolumaba un ipilimumaba kombināciju, ORR bija lielāka nekā nivolumaba monoterapijas gadījumā (19. tabula), un pilnīga atbildes reakcija kā vislabākā kopējā atbildes reakcija korelēja ar uzlabotu dzīvildzes rādītāju.

Pēc 90 mēnešu novērošanas atbildes reakcijas ilguma mediāna pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresijas līmeni ≥ 5% bija 78,19 mēneši (diapazons: 18,07-NA) kombinācijas grupā, 77,21 mēnesis (diapazons: 26,25-NA) nivolumaba monoterapijas lietotāju grupā un 31,28 mēneši (diapazons: 6,08-NA) ipilimumaba grupā. Ja audzēja PD-L1 ekspresija bija < 5%, atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (diapazons: 61,93-NA) kombinācijas grupā, tā bija 90,84 mēneši (diapazons: 50,43-NA) nivolumaba monoterapijas grupā un 19,25 mēneši (diapazons: 5,32-47,44) ipilimumaba monoterapijas grupā.

Apsverot piemērojamos audzēja atbildes reakcijas mērķa kritērijus, PFS un OS, nav iespējams droši noteikt nepārprotamas PD-L1 ekspresijas robežvērtības. Pētnieciskās daudzfaktoru analīzes rezultāti identificēja pacientus un audzēja īpašības (funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas, M stadija, LDH sākotnējais līmenis, BRAF mutācijas statuss, PD-L1 statuss un dzimums), kas var ietekmēt izdzīvošanas iznākumu.

Efektivitāte pēc BRAF statusa
Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai kombinācijā ar ipilimumabu, PFS mediāna attiecīgi bija 16,76 mēneši (95% TI: 8,28; 32,0) un 11,7 mēneši (95% TI: 7,0; 19,32), bet nivolumaba monoterapijas grupā PFS mediāna bija attiecīgi 5,62 mēneši (95% TI: 2,79;9,46) un 8,18 mēneši (95% TI: 5,13; 19,55). Pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti ipilimumaba monoterapijai, PFS mediāna attiecīgi bija 3,09 mēneši (95% TI: 2,79; 5,19) un 2,83 mēneši (95% TI: 2,76; 3,06);

Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF [V600] pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai kombinācijā ar ipilimumabu, ORR bija 67,0% (95% TI: 57,0; 75,9; n=103) un 54,0% (95% TI: 47,1; 60,9; n = 211), bet nivolumaba monoterapijas grupā ORR bija attiecīgi 37,87% (95% TI: 28,2; 48,1; n = 98) un 48,2% (95% TI: 41,4; 55,0; n = 218). Pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti ipilimumaba monoterapijai, ORR bija 23,0% (95% TI: 15,2; 32,5; n = 100) un 17,2% (95% TI: 12,4; 22,9; n = 215).

Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju OS mediāna netika sasniegta kombinētajā grupā, bet nivolumaba monoterapijas grupā tā bija 45,5 mēneši. BRAF[V600] mutāciju pozitīvu pacientu OS mediāna ipilimumaba monoterapijas grupā bija 24,6 mēneši. Pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju OS mediāna bija 39,06 mēneši kombinētajā grupā, 34,37 mēneši nivolumaba monoterapijas grupā un 18,5 mēneši ipilimumaba monoterapijas grupā. Nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu OS RA, salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, bija 0,66 (95% TI: 0,44, 0,98) BRAF [V600] pozitīvas mutācijas pacientiem un 0,95 (95% TI: 0,74, 1,22) savvaļas tipa BRAF pacientiem.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 2. fāzes nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas un ipilimumaba pētījums (CA209069)
Pētījums CA209069 bija randomizēts, 2. fāzes dubultmaskēts pētījums, lai salīdzinātu nivolumaba un ipilimumaba kombināciju ar ipilimumaba monoterapiju 142 pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu ar līdzīgiem iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā CA209067 un primāro analīzi pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu (77% pacientu). Pētnieka vērtētais ORR bija 61% (95% TI: 48,9; 72,4) kombinācijas grupā (n = 72), salīdzinot ar 11% (95% TI: 3,0; 25,4) ipilimumaba grupā (n = 37). Aprēķinātie 2. un 3. gadu OS rādītāji bija attiecīgi 68% (95% TI: 56, 78) un 61% (95% TI: 49, 71) kombinācijai (n=73) 53% (95% TI: 36, 68) un 44% (95% TI: 28, 60) attiecīgi ipilimumaba lietotājiem (n=37).

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Neoadjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums par nivolumaba lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (CA209816)
Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju 3 ciklos tika vērtēti randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA209816). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG klasifikācijas "0" vai "1", kuriem bija izmērāma slimība (pēc RECIST 1.1 versijas) un audzēji bija rezecējami, ar histoloģiski apstiprinātu IB (≥ 4 cm), II vai IIIA stadijas NSŠPV (pēc Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Cancer Committee*,

AJCC)/Starptautiskās vēža kontroles apvienības (*Union for International Cancer Control*, UICC) audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma).

Sekojošie atlases kritēriji nosaka pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atbilst pacientu populācijai ar II–IIIA stadijas slimību pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma: jebkurš pacients ar audzēja izmēru ≥ 5 cm; jebkurš pacients ar slimību N1 vai N2 stadijā (neatkarīgi no primārā audzēja izmēra); pacienti ar vairākiem audzēja mezgliem vai nu tajā pašā, vai citā tās pašas puses daivā; pacienti ar krūškurvja struktūrā ieaugušiem audzējiem (tieši ieauguši viscerālā pleirā, parietālā pleirā, krūškurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, videnes pleirā, parietālā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī) vai audzējiem, kuri skar galvenos bronhus, vai audzējiem, kuri ir saistīti ar atelektāzēm vai obstruktīvu pneimonītu, kas skar plaušu sakņu rajonu vai visu plaušu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar N2 stadijas audzējiem, kuri ieauguši arī videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī vai ar atsevišķu(-iem) audzēja mezglu(-iem) citā tās pašas puses daivā.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku NSŠPV, ar zināmām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām (EGFR mutāciju vai ALK translokāciju noteikšana nebija obligāta pie iekļaušanas pētījumā), 2. vai augstākas pakāpes perifēro neiropātiju, aktīvu autoimūno slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa (≥ 1%, salīdzinot ar < 1% vai kvantitatīvi nenosakāmu), slimības stadijas (IB/II, salīdzinot ar IIIA) un dzimuma (vīrieši, salīdzinot ar sievietēm). Pacienti pētījumā tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Kopumā tika randomizēti 358 pacienti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 179), vai platīnu saturošu ķīmijterapiju (n = 179). Pacienti nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā saņēma 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām līdz 3 cikliem. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām līdz 3 cikliem. Platīnu saturoša ķīmijterapija ietvēra paklitakselu 175 mg/m^2 vai 200 mg/m^2 un karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (jebkura histoloģija); pemetreksedu 500 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (neplakanšūnu histoloģija); vai gemcitabīnu 1 000 mg/m^2 vai 1 250 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (plakanšūnu histoloģija) pēc pētnieka izvēles. Ķīmijterapijas grupā tika piedāvātas divas papildu ārstēšanas shēmas ar vinorelbīnu 25 mg/m^2 vai 30 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 vai docetakselu 60 mg/m^2 vai 75 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 (jebkura histoloģija).

Audzēja novērtējums tika veikts sākumstāvoklī, 14 dienas pēc operācijas, ik pēc 12 nedēļām pēc operācijas 2 gadu laikā, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem 3 gadu laikā un pēc tam katru gadu 5 gadu laikā līdz slimības recidīvam vai progresēšanai. Primārie efektivitātes rādītāji bija dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival*, EFS) pēc BICR novērtējuma un patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (*pathological complete response rate*, pCR) pēc maskēta neatkarīga patologa vērtējuma (*blinded-independent pathology review*, BIPR). OS bija galvenais sekundārais efektivitātes rādītājs, bet viens no izpētes mērķa kritērijiem bija operācijas veikšanas iespējamība.

ITT populācijā sākotnējie raksturojošie rādītāji ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 34–84), 51% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 50% pacientu bija aziāti, 47% pacientu bija baltās rases pārstāvji, un 71% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa statuss bija 0 (67%) vai 1 (33%), 50% pacientu bija PD-L1 ≥ 1% un 43% bija PD-L1 < 1%, 5% bija IB stadijas audzējs, 17% bija IIA stadijas audzējs, 13% bija IIB stadijas audzējs, 64% bija IIIA stadijas audzējs, 51% bija plakanšūnu un 49% bija neplakanšūnu histoloģija, un 89% bija bijušie vai pašreizējie smēķētāji. Pilnīga rezekcija tika veikta 83% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 75% pacientu ķīmijterapijas grupā. Adjuvantu sistēmisku terapiju saņēma 14,8% pacientu nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 25% pacientu ķīmijterapijas grupā.

Galīgajā pCR analīzē un iepriekš noteiktajā EFS starpanalīzē (minimālais novērošanas ilgums bija 21 mēnesis) visiem randomizētajiem pacientiem tika konstatēts statistiski ticams pCR un EFS uzlabojums pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu. pCR atbildes reakcijas rādītāji bija 24% nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 2,2% ķīmijterapijas grupā (pCR atšķirība 21,6, 99% TI: 13,0; 30,3; pCR izredžu attiecība 13,9, 99% TI: 3,49; 55,75; stratificētā p vērtība < 0,0001). EFS mediāna bija 31,6 mēneši nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 20,8 mēneši ķīmijterapijas grupā (RA = 0,63, 97,38% TI: 0,43; 0,91; stratificētā *log-rank* p vērtība 0,0052). Iepriekš precizētajā starpposma analīzē OS RA (vismaz 21 novērošanas mēnesis) bija 0,57 (99,67% TI: 0,30, 1,07) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Galīgajā OS analīzē ar minimālo novērošanas periodu 59,9 mēneši OS RA bija 0,72 (95,18% TI: 0,52; 1,00) un statistiski nozīmīga p vērtība bija 0,0479 (stratificēts *log-rank* tests) nivolumaba kombinācijai ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju.

Izpētes apakšgrupu analīze pēc audzēja PD-L1 ekspresijas un slimības stadijas
No izpētes apakšgrupu analīzes iegūtie galvenie efektivitātes rādītāji pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību ar minimālo novērošanas laiku 32,9 mēneši ir parādīti 21. tabulā.

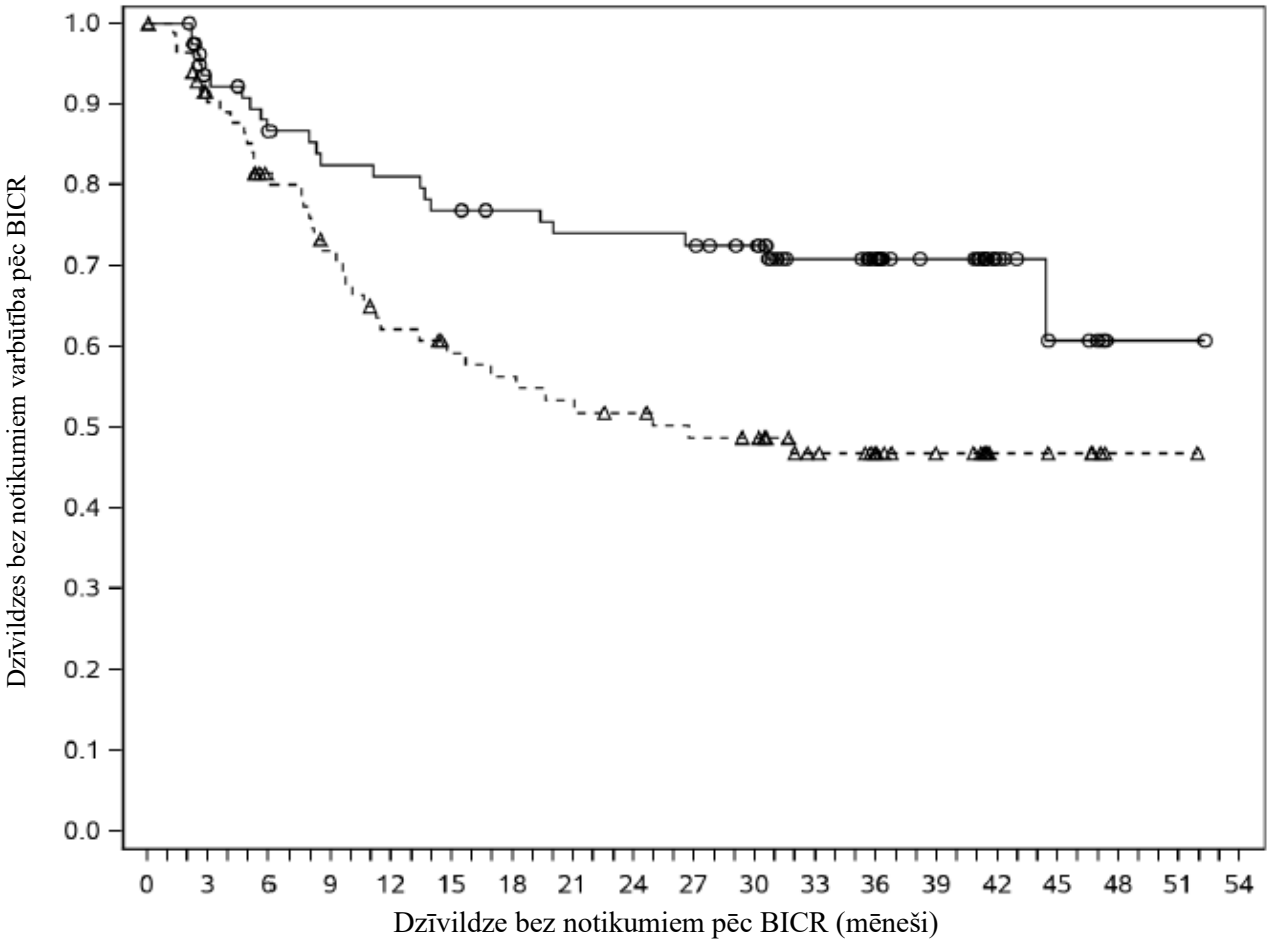
21. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību* (CA209816)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 81)		**ķīmijterapija (n = 86)**
Dzīvildze bez notikumiem pēc BICR			
Gadījumi	22 (27,2%)		39 (45,3%)
Riska attiecība[a] (95% TI)		0,49 (0,29; 0,83)	
Mediāna (mēneši)[b] (95% TI)	NS (44,42; NS)		26,71 (13,40; NS)
Patoloģiski pilnīga atbildes reakcija pēc BIPR			
Atbildes reakcija	26 (32,1%)		2 (2,3%)
95% TI[c]	(22,2; 43,4)		(0,3; 8,1)
pCR starpība (95% TI)[d]		29,8% (19,0; 40,7)	

[a] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.
[b] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[c] Pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.
[d] Neizsvērtās starpības divpusējs 95% ticamības intervāls tika aprēķināts pēc *Newcombe* metodes.
* Pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 7. izdevuma.
Minimālais EFS novērošanas laiks bija 32,9 mēneši; dati līdz: 2022. gada 6. septembrim.
pCR dati līdz: 2020. gada 28. jūlijam.

Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 32,9 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās EFS līknes pacientu apakšgrupās ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību ir parādītas 11. attēlā.

11. attēls. Kaplana-Meijera EFS līknes pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību (CA209816)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija																		
81	69	62	59	58	55	53	51	51	50	47	37	32	21	10	5	1	1	0
Ķīmijterapija																		
86	71	60	52	44	40	38	36	34	31	30	23	18	14	7	6	1	1	0

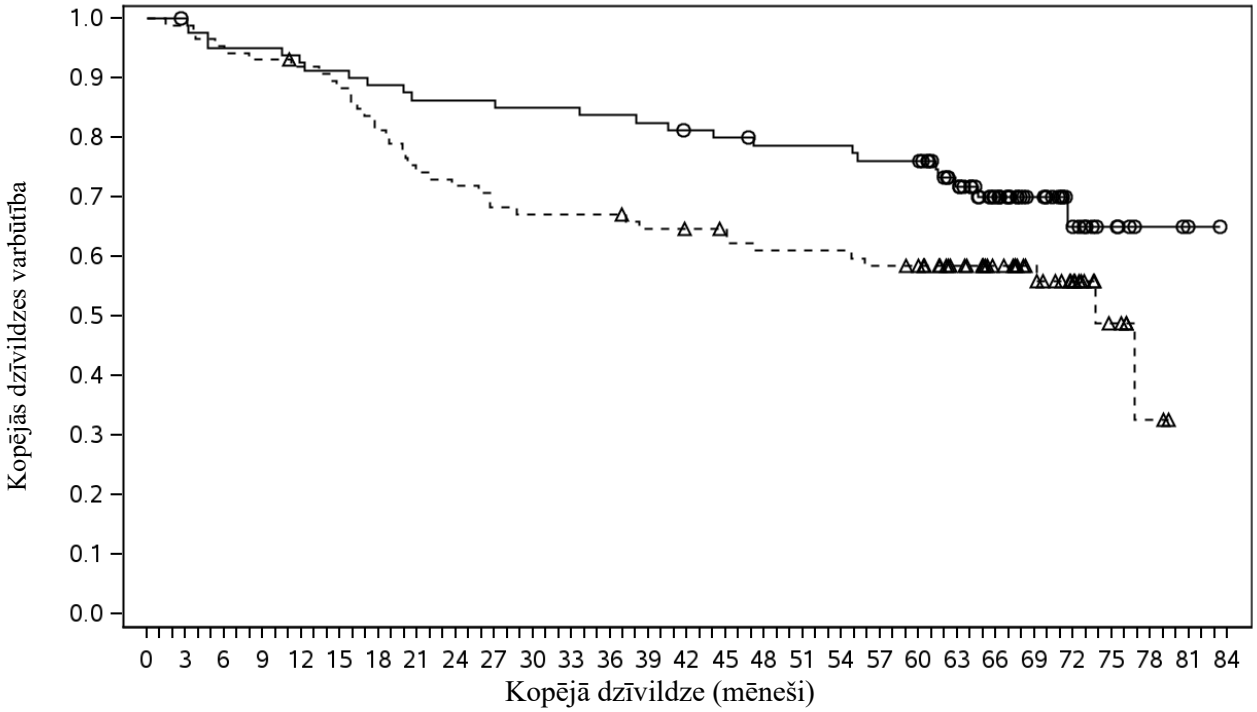
—○—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 22/81), mediāna un 95% TI: NS (44,42; NS)
- - -△- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 39/86), mediāna un 95% TI: 26,71 (13,40; NS)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2022. gada 6. septembrim; minimālais novērošanas laiks 32,9 mēneši.

Atjaunotās EFS analīzes laikā tika veikta iepriekšnoteiktā OS starpanalīze (minimālais novērošanas laiks 32,9 mēneši). Aprakstošais izpētes OS RA pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību bija 0,43 (95% TI: 0,22, 0,83) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Galīgajā analīzē (vismaz 59,9 novērošanas mēneši) OS RA pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību bija 0,59 (95% TI: 0,35, 0,98) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar ķīmijterapiju. Atbilstošās Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 12. attēlā.

12. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 ≥ 1% un II–IIIA stadijas slimību (CA209816)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Ķīmijterapija

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 24/81), mediāna un 95% TI: NS (71,59; NS)

- - -△- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 38/86), mediāna un 95% TI: 73,72 (47,34; NS)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2025. gada 23. janvārim; minimālais novērošanas laiks 59,9 mēneši.

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija NSŠPV gadījumā

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts, dubultmaskēts, 3. fāzes pētījums par neoadjuvantu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju un adjuvantu nivolumaba monoterapiju salīdzinājumā ar placebo (CA20977T)

Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju 4 ciklos, kam sekoja nivolumaba monoterapija, tika vērtēti randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (CA20977T). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāju 0 vai 1, kuru audzēji bija rezecējami, ar domājamu vai histoloģiski apstiprinātu IIA stadijas (> 4 cm) līdz IIIB stadijas (T3-T4 N2) NSŠPV (saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Apvienotās vēža komitejas (AJCC) audzēju stadiju kritēriju 8. izdevumu). Pacienti tika reģistrēti neatkarīgi no to audzēja PD-L1 stāvokļa.

Tālāk norādītie atlases kritēriji nosaka pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atbilst pacientu populācijai ar IIA–IIIB stadijas slimību pēc AJCC/UICC audzēju stadiju kritēriju 8. izdevuma: jebkurš pacients ar audzēja izmēru > 4 cm; jebkurš pacients ar slimību N1 vai N2 stadijā (neatkarīgi no primārā audzēja izmēra); pacienti ar vairākiem audzēja mezgliem vai nu tajā pašā, vai citā tās pašas puses daivā; pacienti ar krūšu kurvja struktūrā ieaugušiem audzējiem (tieši ieauguši viscerālā pleirā, parietālā pleirā, krūšu kurvja sienā, diafragmā, diafragmas nervā, videnes pleirā, parietālā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, mugurkaula skriemeļos, trahejas ķīlī) vai audzējiem, kuri skar galvenos bronhus, vai audzējiem, kuri ir saistīti ar atelektāzēm vai obstruktīvu pneimonītu, kas skar plaušu sakņu rajonu vai visu plaušu.

Pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku NSŠPV, EGFR mutācijām vai zināmām ALK translokācijām (ALK translokāciju pārbaude nebija obligāta, uzsākot pētījumu), metastāzēm smadzenēs, 2. vai augstākas smaguma pakāpes perifēru neiropātiju, intersticiālu plaušu slimību vai aktīvu, neinfekciozu pneimonītu (simptomātisku un/vai kam nepieciešama medicīniska ārstēšana), aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā tika randomizēts 461 pacients, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja nivolumaba monoterapija (n = 229), vai platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja placebo (n = 232). Neoadjuvanta fāzē pacienti saņēma vai nu nivolumabu 360 mg, ko ievadīja intravenozi 30 minūšu laikā, un platīna dubleta ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām, vai placebo un platīna dubleta ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, līdz 4 cikliem. Pacienti abās ārstēšanas grupās varēja saņemt pēcoperācijas staru terapiju (PORT) kā standarta aprūpi. Adjuvanta fāzē 90 dienu laikā pēc operācijas pacienti saņēma vai nu nivolumabu 480 mg intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 4 nedēļām, vai placebo ik pēc 4 nedēļām līdz slimības progresēšanai, recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei, līdz 13 cikliem. Platīnu saturoša ķīmijterapija ietvēra paklitakselu 175 mg/m^2 vai 200 mg/m^2 un karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (jebkura histoloģija); pemetreksedu 500 mg/m^2 un cisplatīnu 75 mg/m^2 vai karboplatīnu AUC 5 vai AUC 6 (neplakanšūnu histoloģija); vai cisplatīnu 75 mg/m^2 un docetakselu 75 mg/m^2 (plakanšūnu histoloģija).

Randomizācijas stratifikācijas faktori bija audzēja PD-L1 ekspresijas līmenis (≥ 1%, salīdzinot ar < 1%, salīdzinot ar nenoteiktu/nenovērtējamu), slimības stadija (II stadija, salīdzinot ar III stadiju) un audzēja histoloģija (plakanšūnu, salīdzinot ar neplakanšūnu). Audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi tika novērtēti, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Audzēja novērtējumi tika veikti sākumstāvoklī, 14 dienu laikā pēc pēdējās neoadjuvantās terapijas devas un pirms operācijas, 7 dienu laikā pirms adjuvantās terapijas sākšanas pēc operācijas, ik pēc 12 nedēļām pēc pirmās adjuvantās terapijas devas 2 gadus, pēc tam ik pēc 24 nedēļām līdz 5 gadiem, līdz slimības recidīvs vai progresēšana tika apstiprināta saskaņā ar BICR.

No 442 pacientiem pētījumā CA20977T 256 (58%) audzēja PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, pamatojoties uz PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 35–86), un 55% pacientu ≥ 65 gadus veci un 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 69% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 28% pacientu bija aziāti, 2% pacientu bija melnās rases pārstāvji un 75% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 (59%) vai 1 (41%); 36% pacientu bija II stadijas un 63% pacientu bija III stadijas audzēji; 24% bija N1 un 39% bija N2; 25% bija vēža šūnas vienā limfmezglā un 14% bija vairākos limfmezglos; 61% bija audzēji ar plakanšūnu histoloģiju un 39% bija audzēji ar neplakanšūnu histoloģiju; un 91% bija bijušie/esošie smēķētāji.

Septiņdesmit astoņiem procentiem pacientu, kuri saņēma neoadjuvantu nivolumabu kombinācijā ar platīna dubleta ķīmijterapiju, kam sekoja adjuvanta nivolumaba grupa, tika veikta galīgā operācija, salīdzinot ar 77% pacientu neoadjuvanta placebo un platīna dubleta ķīmijterapijas grupā, kam sekoja placebo. Aptuveni 5% pacientu katrā ārstēšanas grupā saņēma PORT.

Primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez notikumiem (EFS), pamatojoties uz BICR novērtējumu. Papildu efektivitātes rādītāji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), patoloģisku pilnīgu atbildes reakciju (pCR) un galveno patoloģisko atbildes reakciju, kas novērtēta ar maskētu neatkarīgu patoloģijas pārskatu (BIPR).

Iepriekš noteiktā starpposma analīzē visiem randomizētajiem pacientiem, kuru novērošanas laika mediāna bija 25,4 mēneši (diapazons: 15,7–44,2 mēneši), pētījumā tika uzrādīta statistiski nozīmīga EFS uzlabošanās. EFS mediāna netika sasniegta (95% TI: 28,94; NA) nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, un tā bija 18,43 mēneši (95% TI: 13,63; 28,06) placebo un ķīmijterapijas/placebo grupā (RA = 0,58, 97,36% TI: 0,42; 0,81; stratificētā log-rank p vērtība 0,00025). Iepriekš noteiktā starpposma analīzē visiem randomizētajiem pacientiem, kuru novērošanas laika mediāna bija 41 mēnesis (diapazons: 31,3–59,8 mēneši), OS mediāna netika sasniegta ne

nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, ne placebo ar ķīmijterapiju/placebo grupā (RA = 0,85; 97,63% TI: 0,58; 1,25).

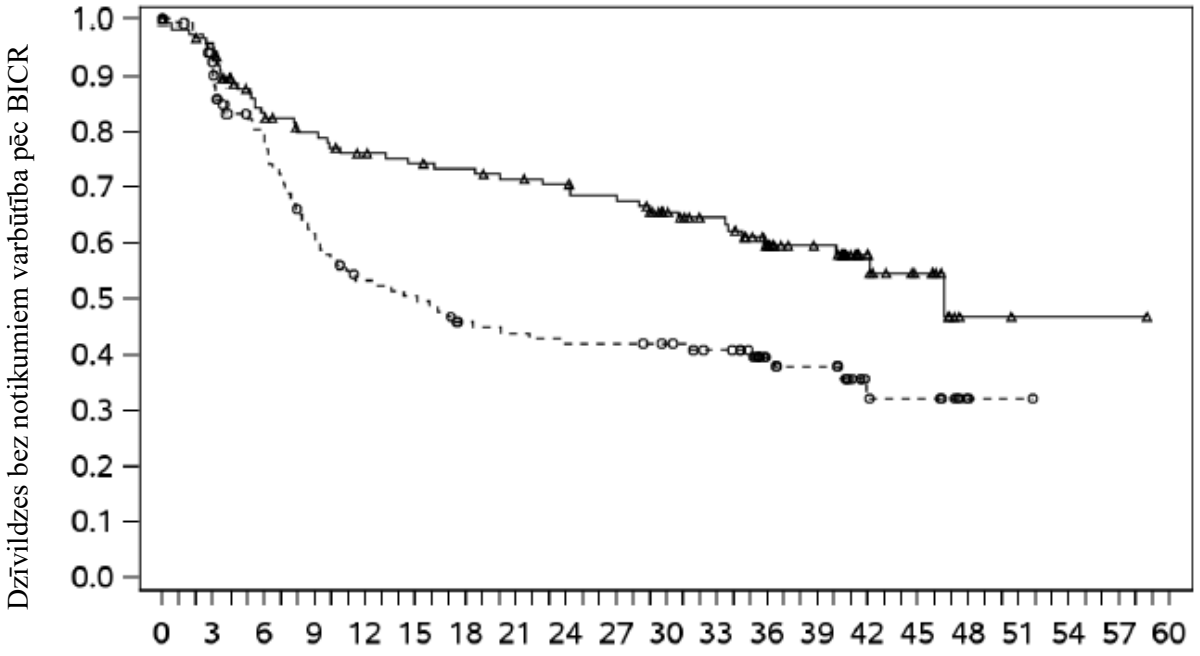
Izpētes apakšgrupas analīze pēc audzēja PD-L1 ekspresijas
EFS pacientu apakšgrupai ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, ar novērošanas laika mediānu 41 mēnesis (diapazons: 31,3–59,8 mēneši), ir parādīta 22. tabulā un 13. attēlā.

22. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)

	nivolumabs ar ķīmijterapiju/ nivolumabs (n = 128)	**nivolumabs ar ķīmijterapiju/ placebo (n = 128)**
Dzīvildze bez notikumiem (EFS) pēc BICR		
Gadījumi (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediāna (mēneši)[a] (95% TI)	46,55 (35,81; NA)	15,08 (9,33; 31,41)
Riska attiecība[b] (95% TI)	0,53 (0,36; 0,76)	

NA – nav attiecināms
Minimālais EFS novērošanas laiks bija 31,3 mēneši; dati līdz: 2024. gada 11. novembrim.
[a] Kaplana-Meijera aprēķins.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

13. attēls. Kaplana-Meijera EFS līknes pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)



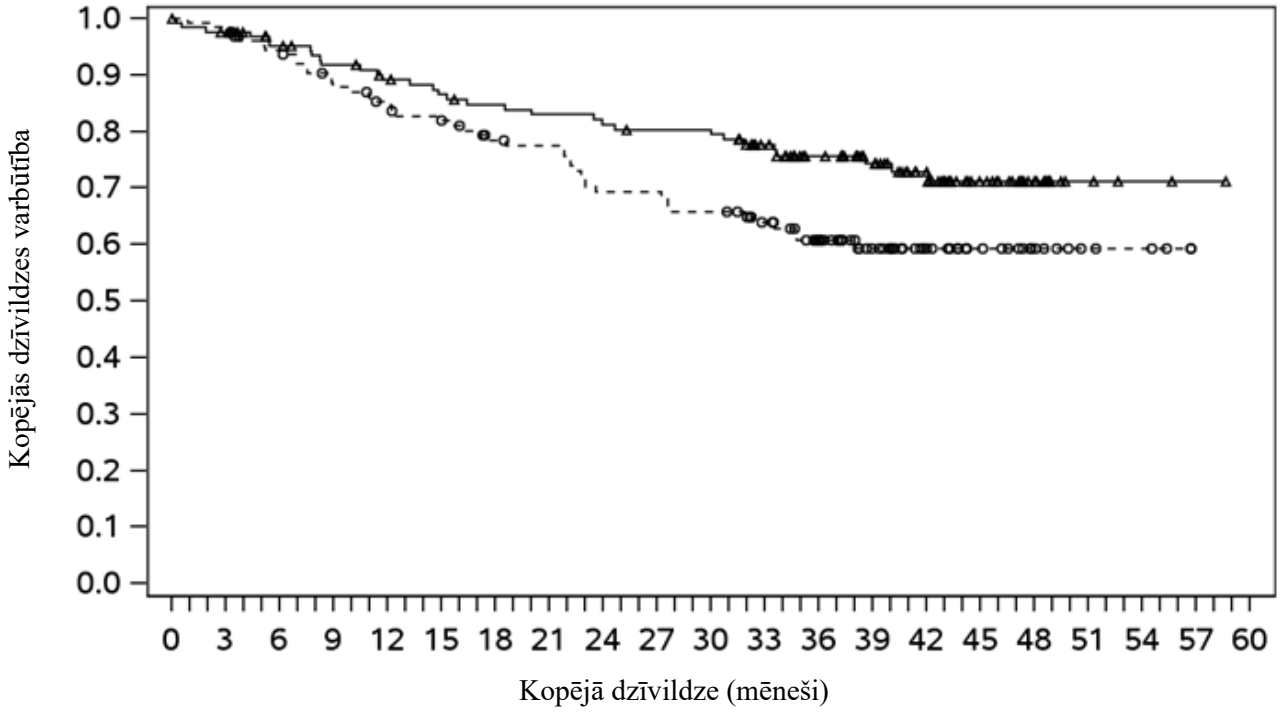
Dzīvildze bez notikumiem pēc BICR (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits
Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs
128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0
Placebo + ķīmijterapija/placebo
128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs (gadījumi: 47/128), mediāna un 95% TI: 46,55 (35,81; NA)
- - -○- - - Placebo + ķīmijterapija/placebo (gadījumi: 70/128), mediāna un 95% TI: 15,08 (9,33; 31,41)
Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2024. gada 11. novembrim pēc vismaz 31,3 mēnešus ilgas novērošanas

Atjaunotās EFS analīzes laikā tika veikta OS starpanalīze (minimālais novērošanas laiks 31,3 mēneši). Paskaidrojošā, aprakstošā RA attiecībā uz OS pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% bija 0,61 (95% TI: 0,39; 0,97) nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju/nivolumabu grupā, salīdzinot ar placebo ar ķīmijterapiju/placebo grupā. Kaplana-Meijera OS līknes pacientu apakšgrupai ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% ir parādītas 14. attēlā.

14. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA20977T)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs																				
128	123	114	108	103	99	96	94	92	90	90	80	67	55	42	26	15	4	2	1	0
Placebo + ķīmijterapija/placebo																				
128	126	116	106	101	96	88	86	77	77	73	65	54	36	25	17	10	5	4	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija/nivolumabs (gadījumi: 31/128), mediāna un 95% TI: NS
- - -❍- - - Placebo + ķīmijterapija/placebo (gadījumi: 46/128), mediāna un 95% TI: NS (38,08; NA)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2024. gada 11. novembrim pēc vismaz 31,3 mēnešus ilgas novērošanas

<u>NSŠPV ārstēšana pēc iepriekšējas ķīmijterapijas</u>

<u>Plakanšūnu NSŠPV</u>

Intravenoza zāļu forma

<u>Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar docetakselu (CA209017)</u>

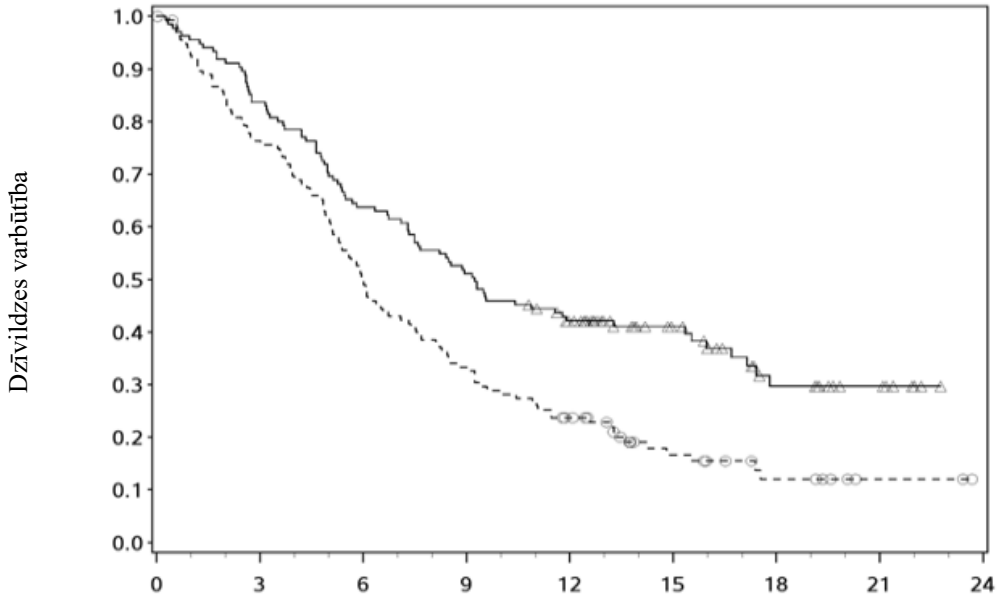
Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošumu un efektivitāti progresējoša vai metastātiska plakanšūnu NSŠPV ārstēšanā vērtēja 3. fāzes, randomizētā, atklātā pētījumā (CA209017). Pētījumā iekļāva pacientus (no 18 gadu vecuma), kuru slimība bija progresējusi vienas iepriekš veiktas platīna dubleta ķīmijterapijas shēmas laikā vai pēc tās un kuru funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits pēc ECOG bija 0 vai 1. Pacienti pētījumā tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs tika izslēgti no pētījuma. Pacienti, kuri bija saņēmuši terapiju metastāzēm galvas smadzenēs, bija piemēroti dalībai pētījumā, ja vismaz 2 nedēļas pirms iesaistīšanas pētījumā viņu neiroloģiskais stāvoklis atjaunojās līdz stāvoklim pirms terapijas un viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus, vai arī saņēma stabilu vai arvien mazāku kortikosteroīdu devu, kas līdzvērtīga < 10 mg prednizona dienā.

Pavisam 272 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n=135) intravenozi 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām, vai arī docetakselu (n=137) 75 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām. Terapiju turpināja, kamēr vien novēroja klīnisku ieguvumu vai līdz brīdim, kad pacientam radās terapijas nepanesība. Audzēju novērtēja atbilstoši RECIST 1.1. versijai 9 nedēļas pēc randomizācijas un turpmāk – ik pēc 6 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pētnieka vērtētais ORR un PFS. Turklāt, izmantojot Plaušu vēža simptomu novērtējuma skalas (*Lung Cancer Symptom Score*, LCSS) vidējo simptomu sloga koeficientu un EQ-5D vizuālo analogu skalu (*EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS), tika vērtēta simptomu mazināšanās un vispārējais veselības stāvoklis.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 63 gadi diapazons: 39-85), un 44% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, bet 11% pacientu ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija eiropeīdi (93%) un vīrieši (76%). Trīsdesmit vienam procentam pacientu labākā ziņotā atbildes reakcija uz pēdējo iepriekšējo ķīmijterapiju bija slimības progresēšana, un 45% pacientu bija saņēmuši nivolumabu 3 mēnešu laikā pēc pēdējās iepriekšējās ķīmijterapijas. Sākotnēji ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 (24%) vai 1 (76%).

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 15. attēlā.

15. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209017)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

----△---- Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 86/135), mediāna un 95% TI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaksels (gadījumi: 113/137), mediāna un 95% TI: 6,01 (5,13; 7,33)

Novērotais ar OS saistītais ieguvums pastāvīgi tika novērots visās pacientu apakšgrupās. Ar dzīvildzi saistīts ieguvums tika novērots neatkarīgi no tā, vai pacientiem bija PD-L1 pozitīvs vai PD-L1 negatīvs audzējs (audzēju membrānu ekspresija pārsniedza vai nepārsniedza 1%, 5% vai 10% robežvērtību). Tomēr šī biomarķiera (audzēja PD-L1 ekspresija) loma nav pilnībā noskaidrota. Pēc vismaz 62,6 mēnešu novērošanas ir konstatēts, ka visās apakšgrupās ar OS saistītais ieguvums saglabājās līdzvērtīgs.

CA209017 pētījumā tika iekļauts ierobežots pacientu skaits ≥ 75 gadu vecumā (11 nivolumaba grupā un 18 docetaksela grupā). Nivolumabam bija skaitliski mazāka ietekme uz OS (RA 1,85; 95% TI: 0,76, 4,51), PFS (RA = 1,76; 95% TI: 0,77, 4,05) un ORR (9,1%, salīdzinot ar 16,7%). Mazas paraugkopas dēļ galīgos secinājumus no šiem datiem nevar izdarīt.

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 23. tabulā.

23. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209017)

	nivolumabs (n = 135)		**docetaksels (n = 137)**
	Primārā analīze Minimālais novērošanas laiks – 10,6 mēneši		
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Riska attiecība		0,59	
96,85% TI		(0,43; 0,81)	
p vērtība		0,0002	
Mediāna (95% TI) mēneši	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% TI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Riska attiecība (95% TI)		2,64 (1,27; 5,49)	
p vērtība		0,0083	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	1 (0,7%)		0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Stabila slimība (SD)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	Nav sasniegta (2,9-20,5^{+})		8,4 (1,4^{+} - 15,2^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,2 (1,6-11,8)		2,1 (1,8-9,5)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Riska attiecība		0,62	
95% TI		(0,47; 0,81)	
p vērtība		< 0,0004	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)

	nivolumabs (n = 135)		docetaksels (n = 137)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši			
Kopējā dzīvildze[a]			
Gadījumi	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Riska attiecība		0,62	
95% TI		(0,47; 0,80)	
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	20,0%		8,8%
(95% TI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1,4^{+}, 18,0^{+})
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	15,6 (9,7; 22,7)		Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,6 mēneši			
Kopējā dzīvildze[a]			
Gadījumi	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Riska attiecība		0,62	
95% TI		(0,48; 0,79)	
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	20,0%		8,8%
(95% TI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	25,2 (2,9-70,6^{+})		7,5 (0,0^{+}-18,0^{+})
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	9,4 (4,8; 15,8)		Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos

[a] Seši pacienti (4%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.

"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.

Ar slimību saistīto simptomu mazināšanās rādītājs, nosakot to ar LCSS, nivolumaba grupā (18,5%) un docetaksela grupā (21,2%) bija līdzīgs. Vidējais EQ-VAS laika gaitā palielinājās abās terapijas grupās, un tas liecina par labāku vispārējo veselības stāvokli pacientiem, kuri turpināja terapiju.

Intravenoza zāļu forma

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209063)
CA209063 pētījums bija vienas grupas, atklāts pētījums 17 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku plakanšūnu NSŠPV pēc divām vai vairākām terapijas kārtām; pārējie iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā CA209017 pētījumā. Nivolumabs 3 mg/kg uzrādīja ORR 14,5% (95% TI: 8,7-22,2%), OS mediānu 8,21 mēnesis (95% TI: 6,05-10,9 mēneši) un PFS mediānu 1,87 mēneši (95% TI 1,77-3,15). PFS tika noteikta pēc RECIST 1.1. versijas. Aprēķinātais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 41%.

Intravenoza zāļu forma

Vienas grupas 2. fāzes pētījums (CA209171)
CA209171 pētījums bija vienas grupas, atklāts nivolumaba monoterapijas pētījums pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu vai metastātisku plakanšūnu NSŠPV. Drošums bija primārais mērķa kritērijs, un efektivitāte bija sekundārais mērķa kritērijs. No 811 ārstētiem pacientiem 103 (13%) ECOG rādītājs bija 2, 686 (85%) bija < 75 gadus veci un 125 (15%) bija ≥ 75 gadus veci. Nevienam no ārstētajiem pacientiem nekonstatēja nekādus jaunus drošuma signālus, un nivolumaba vispārējais drošuma profils apakšgrupās bija līdzīgs. Efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz pētnieka novērtēto ORR, ir parādīti 24. tabulā.

24. tabula. ORR pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējamiem pacientiem – kopējais un pa apakšgrupām (CA209171)

Rezultāti	Kopējais	ECOG PS 2	< 75 gadi	≥ 75 gadi
N ar atbildes reakciju /N vērtējamie[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% TI[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] ietver apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas, skenēšana bija obligāta tikai 8./9. nedēļā un 52. nedēļā.
[b] CR + PR, ticamības intervāls, pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.

Neplakanšūnu NSŠPV

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums, salīdzinājums ar docetakselu (CA209057)
Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, ir vērtēti 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209057. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti (no 18 gadu vecuma), kuru slimība bija progresējusi vienas iepriekš veiktas platīna dubleta ķīmijterapijas shēmas (kas varēja ietvert uzturošo terapiju) laikā vai pēc tās un kuru funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits pēc ECOG bija 0 vai 1. Pacientiem ar diagnosticētu EGFR mutāciju vai ALK translokāciju bija atļauta papildu terapijas izvēle ar TKI. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīva autoimūna slimība, simptomātiska intersticiāla plaušu slimība vai aktīvas metastāzes smadzenēs. Pacienti ar metastāzēm smadzenēs bija piemēroti, ja vismaz divas nedēļas pirms iekļaušanas bija atjaunojies viņu sākotnējais neiroloģiskais stāvoklis vai ja viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus, vai lietoja stabilas vai arvien mazākas kortikosteroīdu dienas devas < 10 mg prednizonam līdzvērtīgu zāļu.

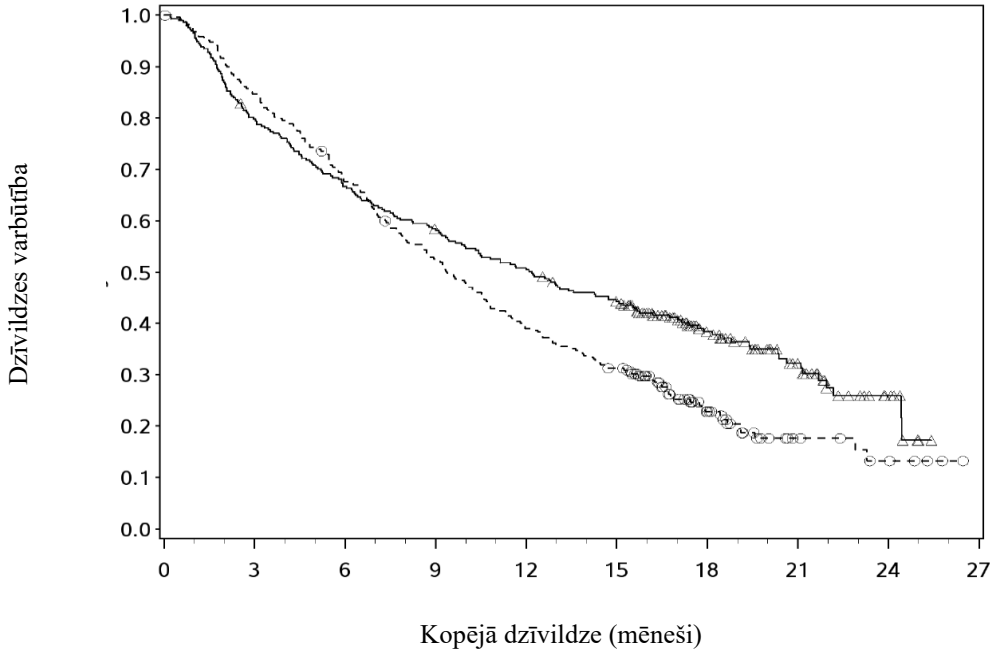
Kopā 582 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 3 mg/kg nivolumaba ik pēc divām nedēļām 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā (n = 292) vai 75 mg/m^2 docetakselaik pēc trijām nedēļām (n = 290). Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji tika vērtēti pēc RECIST 1.1. versijas. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija OS. Galvenie sekundāro efektivitātes rezultātu rādītāji bija pētnieku novērtēti ORR un PFS. Lai novērtētu efektivitāti saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju iepriekš noteiktos 1%, 5% un 10% līmeņos, tika veiktas iepriekš noteikto apakšgrupu papildu analīzes. Nelielo paraugkopu dēļ intervālos iepriekš noteiktajās analīzēs nebija ietverts novērtējums pēc diskrētas PD-L1 ekspresijas intervāliem.

Pirms randomizācijas tika sistemātiski apkopoti pirms pētījuma sākuma ņemtie audzēja audu paraugi, lai veiktu plānotās efektivitātes analīzes saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi

Vecuma mediāna bija 62 gadi (21–85), 34% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 7% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Vairums (92%) pacientu bija baltās rases pārstāvji un vīrieši (55%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija “0” (31% pacientu) vai “1” (69% pacientu). 79% pacientu bija bijušie vai aktīvie smēķētāji.

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 16. attēlā.

16. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209057)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

----△---- Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 190/292), mediāna un 95% TI: 12,19 (9,66–14,98)
- - -❍- - - Docetaksels (gadījumi: 223/290), mediāna un 95% TI: 9,36 (8,05–10,68)

Pētījumā iepriekš noteiktā starpposma analīzē, kad novēroja 413 gadījumus (93% no galīgajai analīzei paredzētajiem gadījumiem), pierādīja statistiski ticamu OS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti nivolumaba lietošanai salīdzinājumā ar docetakselu. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 25. tabulā.

25. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209057)

	nivolumabs (n = 292)	docetaksels (n = 290)
Definētās starpposma analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši		
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Riska attiecība[a]	0,73	
95,92% TI	(0,59; 0,89)	
p vērtība[b]	0,0015	
Mediāna (95% TI) mēneši	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% TI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Riska attiecība (95% TI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p vērtība	0,0246	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabila slimība (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,15 (1,8-22,6^{+})	5,55 (1,2^{+}-15,2^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Riska attiecība	0,92	
95% TI	(0,77; 1,11)	
p vērtība	0,3932	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši		
Kopējā dzīvildze[c]		
Gadījumi	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Riska attiecība[a]	0,75	
(95% TI)	(0,63; 0,91)	
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	19,2%	12,4%
(95% TI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,2 (1,8-33,7^{+})	5,6 (1,2^{+}–16,8)

	nivolumabs (n = 292)	docetaksels (n = 290)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,7 mēneši		
Kopējā dzīvildze[d]		
Gadījumi	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Riska attiecība[a]	0,70	
(95% TI)	(0,58; 0,83)	
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	19,5%	12,4%
(95% TI)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	17,2 (1,8-70,4^{+})	5,6 (0,0^{+}-33,4)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Rādītājs (95% TI) pēc 60 mēnešiem	7,5 (4,5; 11,4)	Visiem pacientiem tika novērota vai nu slimības progresēšana, vai nu viņi cenzēšanas rādītāju dēļ bija izslēgti no pētījuma, vai nepiedalījās turpmākajos novērojumos

[a] Atvasināts no stratificētā proporcionālā riska modeļa.
[b] p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa rezultātiem, kas stratificēts pēc iepriekšējās uzturošās terapijas un terapijas izvēles kārtas. Atbilstošais O'Braiena-Fleminga efektivitātes robežvērtības statistiskās ticamības līmenis ir 0,0408.
[c] 16 pacientu (6%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.
[d] 17 pacientu (6%), kas bija randomizēti docetaksela grupā, kādā no pētījuma posmiem tika pārcelti uz nivolumaba terapijas grupu.
"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.

Audzēja PD-L1 ekspresija kvantitatīvi tika noteikta 79% nivolumaba grupas pacientu un 77% docetaksela grupas pacientu. Abās terapijas grupās (nivolumabs, salīdzinot ar docetakselu) audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi bija līdzsvaroti visos iepriekš definētajos audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņos - ≥ 1% (53, salīdzinot ar 55%), ≥ 5% (41, salīdzinot ar 38%) vai ≥ 10% (37, salīdzinot ar 35%)].

Visu iepriekš definēto audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņu gadījumos nivolumaba grupā salīdzinājumā ar docetaksela grupu tika novērota lielāka dzīvildzes uzlabošanās iespējamība, bet pacientiem ar vāju audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu dzīvildze bija līdzīga docetakselu saņēmušo pacietu dzīvildzei. Vērtējot pēc ORR, PD-L1 ekspresijas pastiprināšanās bija saistīta ar lielāku ORR. Līdzīgi kā kopējā populācijā, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu pētāmajām personām, kurām nebija raksturīga PD-L1 ekspresija, un pētāmajām personām, kurām bija raksturīga PD-L1 ekspresija, pēc nivolumaba lietošanas palielinājās atbildes reakcijas ilguma mediāna (tas bija attiecīgi 18,3, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem, un 16,0, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem).

26. tabulā ir apkopoti ORR un OS rezultāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas.

26. tabula. ORR un OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (CA209057)

PD-L1 ekspresija	nivolumabs	docetaksels	
ORR pēc audzēja PD-L1 ekspresijas Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši			
			Riska attiecība (95% TI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% TI: 4,5-16,4	15/101 (14,9%) 95% TI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% TI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) 95% TI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% līdz < 10%[a]	6/37 (16,2%) 95% TI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) 95% TI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% līdz < 50%[a]	5/20 (25,0%) 95% TI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) 95% TI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%) 95% TI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) 95% TI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
Efektivitāte atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai Minimālais novērošanas laiks – 13,2 mēneši			
	Gadījumu skaits (pacientu skaits)		**Nestratificētā riska attiecība (95% TI)**
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% līdz < 10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% līdz < 50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 24,2 mēneši			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Aktualizētie analīzes rezultāti Minimālais novērošanas laiks – 62,7 mēneši			
< 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* analīze; tā kā apakšgrupu lielums ir mazs un analīzes laikā nebija analītiski validēti PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testa 10% vai 50% ekspresijas līmeņi, rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Pirmajos trīs mēnešos mirušo pacientu īpatsvars nivolumaba grupā bija lielāks (59/292 jeb 20,2%) nekā docetaksela grupā (44/290 jeb 15,2%). *Post-hoc* pētnieciskās daudzfaktoru analīzes rezultāti liecināja, ka tiem ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīvāka slimība apvienojumā ar vājāku (piem., < 50%) audzēja PD-L1 ekspresiju vai tās deficītu, pirmajos trijos mēnešos var būt augstāks nāves risks.

Analizējot datus pacientu apakšgrupās, tiem pacientiem, kuri nekad nebija smēķējuši vai kuru audzējiem bija raksturīgas EGFR aktivizējošās mutācijās, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu neatklāja dzīvildzes ieguvumu, tomēr pacientu mazā skaita dēļ nav iespējams izdarīt precīzus secinājumus.

Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba kombinācijā ar ipilimumabu pētījums (CA209214), salīdzinājums ar sunitinibu

Nivolumaba 3 mg/kg drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu metastātisku NŠK, ir vērtēti 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā (CA209214). Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar iepriekš neārstētu, progresējošu vai metastātisku nieru šūnu karcinomu ar gaišo šūnu komponenti. Primārā efektivitātes populācija ietvēra vidēja/augsta riska pacientus ar vismaz vienu vai vairākiem no 6 prognostiskajiem riska faktoriem, atbilstoši Starptautiskās metastātiskas RCC datubāzes konsorcija (IMDC) kritērijiem (mazāk nekā gadu no sākotnējās nieru šūnu karcinomas diagnozes līdz randomizācijai, Karnovska funkcionālais stāvoklis < 80%, hemoglobīns zemāks par normas apakšējo robežu, koriģētais kalcijs, kas ir lielāks par 10 mg/dl, trombocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu). Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar Karnovska funkcionālo stāvokli < 70% un pacienti ar anamnēzē vai vienlaicīgi esošām metastāzēm smadzenēs, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Pacientus stratificēja pēc IMDC prognostiska novērtējuma un reģiona.

Pētījumā tika randomizēti 1096 pacienti, no kuriem 847 pacientiem bija vidēja vai augsta riska NŠK un kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba (n = 425), kas tika ievadīts intravenozi 60 minūtes kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu, kas tika ievadīts intravenozi vairāk nekā 30 minūtes ik pēc 3 nedēļām 4 devas, kam sekoja 3 mg/kg nivolumaba monoterapija ik pēc 2 nedēļām vai sunitinibs (n = 422) 50 mg dienā, lietojot to perorāli 4 nedēļas, pēc tam 2 nedēļas izlaižot, katru ciklu. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīniskais ieguvums vai līdz ārstēšana vairs nebija panesama. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 12 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam ik pēc 6 nedēļām pirmo gadu, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta, ja pacients saņēma klīnisku ieguvumu un saskaņā ar pētnieka vērtējumu. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS, ORR un PFS, ko noteica BICR vidēja vai augsta riska pacientiem.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 21-85 gadi), 38% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 8% pacientu ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija vīrieši (73%) un baltās rases (87%), un 31% un 69% pacientu sākotnējais KPS bija attiecīgi 70-80% un 90-100%. Laika mediāna no sākotnējās diagnozes līdz randomizācijai bija 0,4 gadi gan 3 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu grupā, gan sunitiniba grupā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 7,9 mēneši (robežās: 1 diena - 21,4+ mēneši) ar nivolumabu un ipilimumabu ārstētiem pacientiem un 7,8 mēneši (robežās: 1 diena - 20,2+ mēneši) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem. 29% pacientu nivolumaba lietošana kopā ar ipilimumabu tika turpināta pēc progresēšanas.

Efektivitātes rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem ir parādīti 27. tabulā (primārā analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 17,5 mēneši un ar minimālo novērošanas ilgumu 60 mēneši) un 17. attēlā (minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši).

OS rezultāti papildus aprakstošajā analīzē, kas tika veikta pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas, liecina, ka iznākumi atbilst sākotnējai primārajai analīzei.

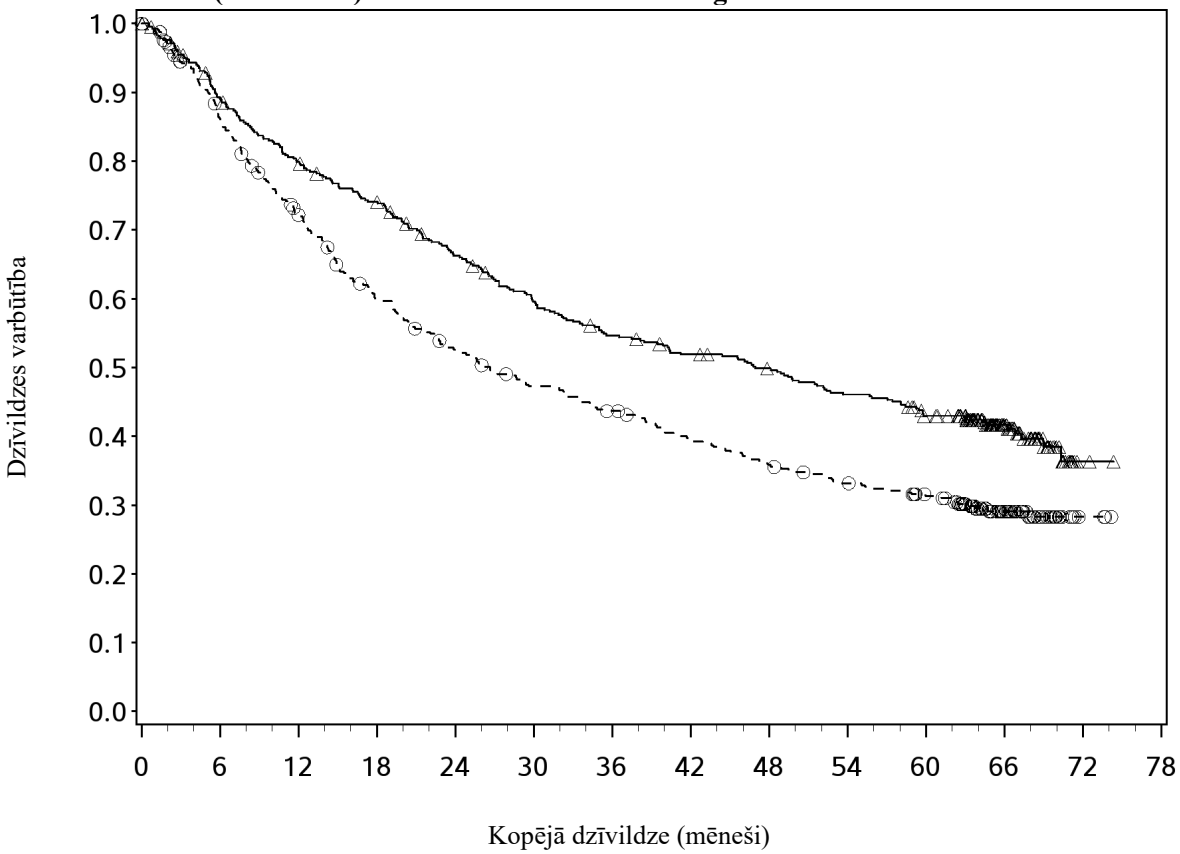
27. tabula. Efektivitātes rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem (CA209214)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)		sunitinibs (n = 422)
Primārā analīze vismaz 17,5 mēnešus ilga novērošana			
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	140 (33%)		188 (45%)
Riska attiecība[a]		0.63	
99,8% TI		(0,44; 0,89)	
p vērtība[b, c]		< 0,0001	
Mediāna (95% TI)	NA (28,2; NA)		25,9 (22,1, NA)
Rādītājs (95% TI)			
Pēc 6 mēnešiem	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
Pēc 12 mēnešiem	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Riska attiecība[a]		0,82	
99,1% TI		(0,64; 1,05)	
p vērtība[b,h]		0,0331	
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% TI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Atšķirība ORR (95% TI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
p vērtība[e,f]		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Stabila slimība (SD)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[g]			
Mēneši (diapazons)	NA ($1,4^{+}$-$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$-$23,6^{+}$)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9-11,3)		3,0 (0,6-15,0)
Atjaunināta analīze* vismaz 60 mēnešus ilga novērošana			
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	242 (57%)		282 (67%)
Riska attiecība[a]		0,68	
95% TI		(0,58; 0,81)	
Mediāna (95% TI)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Rādītājs (95% TI)			
Pēc 24 mēnešiem	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57,1)
Pēc 36 mēnešiem	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
Pēc 48 mēnešiem	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
Pēc 60 mēnešiem	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)		sunitinibs (n = 422)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Riska attiecība[a]		0,73	
95% TI		(0,61; 0,87)	
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% TI)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Atšķirība ORR (95% TI)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Stabila slimība (SD)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[g]			
Mēneši (diapazons)	NA (50,89-NA)		19,38 (15,38-25,10)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9-35,0)		3,1 (0,6-23,6)

[a] Pamatojas uz stratificētā proporcionālā riska modeli.
[b] Pamatojas uz stratificētā *log-rank* testa rezultātiem.
[c] p vērtība ir salīdzināta ar alfa 0,002, lai sasniegtu statistisko ticamību.
[d] Strata koriģētā starpība.
[e] Pamatojoties uz stratificēto *DerSimonian-Laird testu.*
[f] Lai sasniegtu statistisko ticamību, p vērtība tiek salīdzināta ar alfa 0,001.
[g] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[h] p vērtība tiek salīdzināta ar alfa 0,009, lai sasniegtu statistisko nozīmību.
"+" apzīmē cenzētu novērojumu.
NA = nav aprēķināms.
***** Aprakstošā analīze balstīta uz datiem, kas iegūti līdz: 2021. gada 26. februāris.

17. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar vidēja vai augsta riska pakāpi (CA209214) - minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

----△---- Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 242/425), mediāna un 95,0% TI: 46,95 (35,35, 57,43)
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 282/422), mediāna un 95,0% TI: 26,64 (22,08, 33,54)

Atjaunināta aprakstoša OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem novērošanas periods bija vismaz 24 mēneši. Šīs analīzes laikā riska attiecība bija 0,66; (99,8% TI 0,48-0,91) ar 166/425 gadījumiem kombinētajā grupā un 209/422 gadījumiem sunitiniba grupā. Vidēja un augsta riska pacientiem OS ieguvumu novēroja nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā, salīdzinot ar sunitinibu, neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. OS mediāna audzējiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% netika sasniegta nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā, un bija 19,61 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,52; 95% TI: 0,34; 0,78). Audzējiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% OS mediāna bija 34,7 mēneši nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu grupā un 32,2 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,70; 95% TI: 0,54; 0,92).

CA209214 pētījumā randomizēja arī 249 pacientus ar labvēlīgu riska pakāpi pēc IMDC kritērijiem nivolumaba un ipilimumaba grupā (n = 125) vai sunitiniba grupā (n = 124). Šie pacienti netika vērtēti kā daļa no primārās efektivitātes populācijas. Pēc vismaz 24 mēnešus ilgas novērošanas OS pacientiem ar labvēlīgu riska pakāpi, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu riska attiecība, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, bija 1,13 (95% TI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas OS RA bija 0,94 (95% TI: 0,65; 1,37).

Nav datu par ipilimumaba lietošanu kombinācijā ar nivolumabu pacientiem ar tikai ne gaišo šūnu histoloģiju pirmās līnijas NŠK gadījumā.

CA209214 pētījumā pacienti ≥ 75 gadu vecumā bija 8% no visiem vidēja/augsta riska pacientiem, un nivolumaba un ipilimumaba kombinācija šajā apakšgrupā uzrādīja skaitliski mazāku ietekmi uz OS, salīdzinot ar kopējo populāciju (HR 0,97, 95% TI: 0,48, 1,95) ar vismaz 17,5 mēnešus ilgu novērošanas periodu. Ņemot vērā šīs apakšgrupas mazo izmēru, no šiem datiem nevar izdarīt galīgus secinājumus.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar kabozantinibu, salīdzinot ar sunitinibu (CA2099ER)

Randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA2099ER) tiks vērtēts 240 mg nivolumaba kombinācijā ar 40 mg kabozantinibu drošums un efektivitāte kā pirmās izvēles ārstēšana progresējošas / metastātiskas NŠK gadījumā. Pētījumā piedalījās pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar progresējošu vai metastātisku NŠK ar gaišo šūnu komponenti, pacienta vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītāju pēc Karnovska skalas (KPS) ≥ 70% un izmērāmu slimības statusu saskaņā ar RECIST 1.1. versiju (iekļaušana neatkarīgi no PD-L1 statusa vai IMDC riska grupas). No dalības pētījumā bija izslēgti pacienti ar autoimūnu slimību vai citām veselības problēmām, kuru ārstēšanā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, pacienti, kas iepriekš bija ārstēti ar kādu no anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti-CTLA-4 antivielām, pacienti ar slikti kontrolētu hipertensiju, neskatoties uz antihipertensijas līdzekļu lietošanu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un nekontrolētu virsnieru mazspēju. Pacienti tika stratificēti atbilstoši IMDC prognozes rādītājam, audzēja PD-L1 ekspresijai un reģionam.

Kopumā 651 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 240 mg nivolumabu (n = 323) intravenozi ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar 40 mg kabozantiniba vienu reizi dienā iekšķīgi vai sunitinibu (n = 328) 50 mg dienā, iekšķīgi lietojot 4 nedēļas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, lietojot nivolumabu līdz 24 mēnešiem. Terapija pēc Pētnieka sākotnējā progresēšanas vērtējuma, kā noteikts RECIST 1.1. versijā, bija atļauta, ja pacientam bija pētnieka konstatēts klīnisks ieguvums un pētījuma zāļu panesība. Pirmais audzēja novērtējums pēc dalības uzsākšanas tika veikts 12 nedēļas (± 7 dienas) pēc randomizācijas. Turpmāk līdz 60. nedēļai audzējs tika vērtēts ik pēc 6 nedēļām (± 7 dienas), bet pēc tam — ik pēc 12 nedēļām (± 14 dienas) līdz radiogrāfiski konstatētai progresēšanai, kas apstiprināta, veicot maskētu, neatkarīgu, centralizētu ekspertīzi (*Blinded Independent Central review*, BICR). Primārais efektivitātes rādītājs bija BICR noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Papildu efektivitātes rādītāji bija kopējā dzīvildze (OS) un objektīvā atbildes reakcija (ORR) kā galvenie sekundārie mērķa kritēriji.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Mediānais vecums bija 61 gads (diapazons: 28-90), 38,4% bija 65 gadus veci un vecāki, bet 9,5% bija 75 gadus veci un vecāki. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (73,9%) un baltās rases (81,9%). Astoņi procenti pacientu bija mongoloīdās rases, KPS rādītājs dalības sākumā bija 70 līdz 80% 23,2 % pacientu un 90 līdz 100% 76,5 % pacientu. Pacientu sadalījums pa IMDC riska kategorijām bija 22,6% labvēlīgs, 57,6% vidējs un 19,7% slikts. Kas attiecas uz audzēja PD-L1 ekspresiju, 72,5 % pacientu PD-L1 ekspresija bija < 1% vai nenoteikta, bet 24,9 % pacientu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. 11,5 % pacientu bija audzēji ar sarkomatoīdām iezīmēm. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 14,26 mēneši (diapazons: 0,2–27,3 mēneši) nivolumaba kombinācijā ar kabozantinibu ārstētiem pacientiem un 9,23 mēneši (diapazons: 0,8–27,6 mēneši) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz PFS, OS un ORR pacientiem, kas pēc randomizācijas bija kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā (salīdzinājumā ar sunitiniba grupu). Primārajā analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti (minimālais novērošanas ilgums 10,6 mēneši; novērošanas laika mediāna 18,1 mēnesis) ir parādīti 28. tabulā.

28. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA2099ER)

	nivolumabs + kabozantinibs (n = 323)	sunitinibs (n = 328)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riska attiecība[a]	0,51	
95% TI	(0,41; 0,64)	
p vērtība[b, c]	< 0,0001	
Mediāna (95 % TI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riska attiecība[a]	0,60	
98,89% TI	(0,40; 0,89)	
p vērtība[b,c,e]	0,0010	
Mediāna (95% TI)	NA	NA (22,6; NA.)
Rādītājs (95% TI)		
Pēc 6 mēnešiem	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% TI)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Atšķirība ORR (95% TI)[g]	28,6 (21,7; 35,6)	
p vērtība[h]	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabila slimība (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[d]		
Mēneši (diapazons)	20,17 (17,31, NA)	11,47 (8,31; 18,43)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7; 12,3)

[a] Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli. Riska attiecība ir nivolumabs un kabozantinibs, salīdzinot ar sunitinibu.
[b] *Log-rank* tests stratificēts pēc IMDC prognostiskā riska rādītāja (0, 1-2, 3-6), PD-L1 audzēja ekspresijas (≥ 1% salīdzinājumā ar < 1% vai nenoteiktu) un reģiona (ASV/Kanāda/Rietumeiropa/Ziemeļeiropa, ROW), kā norādīts IRT.
[c] Divpusējas p vērtības no stratificēta regulāra *log-rank* testa.
[d] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[e] Statistiskās nozīmības robeža p vērtība < 0,0111.
[f] TI, pamatojoties uz *Clopper* un *Pearson* metodi.
[g] Strata koriģētā objektīvās atbildes reakcijas starpība (nivolumabs + kabozantinibs – sunitinibs), pamatojoties uz stratificēto *DerSimonian-Laird* testu.
[h] Divpusēja p vērtība no CMH testa.
NA = nav attiecināms.

Primārā PFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai (28. tabula). PFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi.

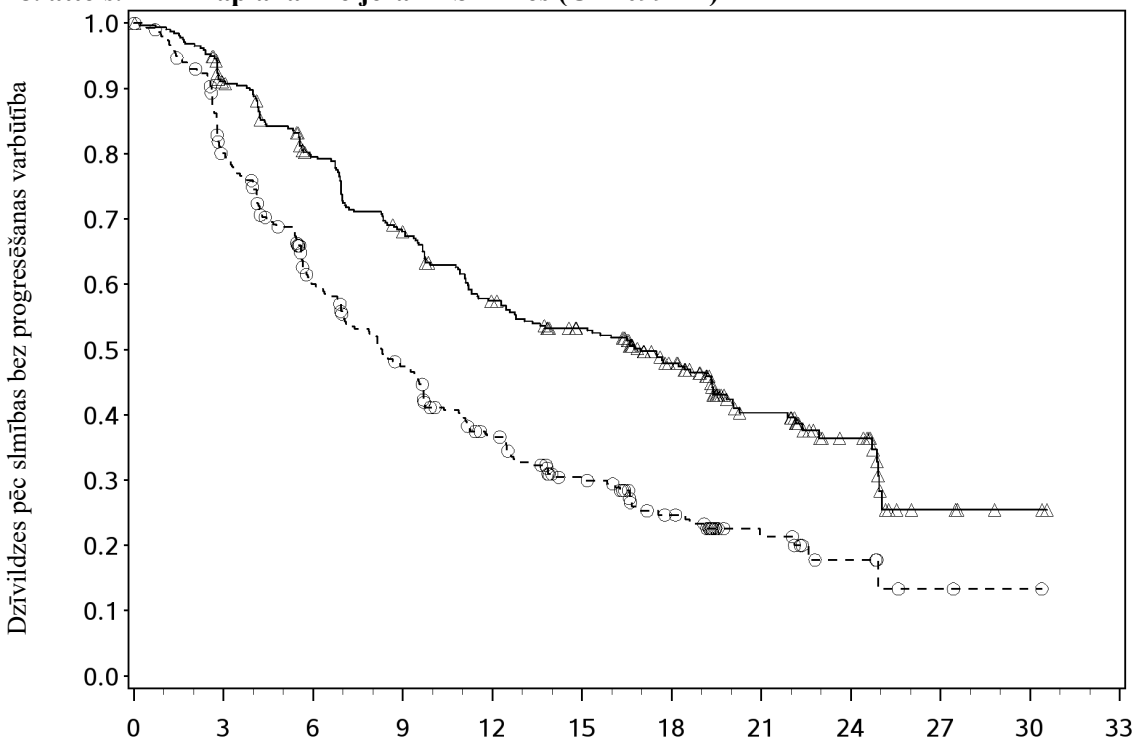
PFS ieguvums tika novērots nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā, salīdzinot ar sunitinibu neatkarīgi no IMDC riska kategorijas. Mediānā PFS labvēlīgā riska grupai netika sasniegta nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un bija 12,81 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,60; 95% TI: 0,37; 0,98). Mediānā PFS vidējā riska grupai bija 17,71 mēnesis nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 8,38 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,54; 95% TI: 0,41; 0,73).

Mediānā PFS augsta riska grupai bija 12,29 mēneši nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 4,21 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,36; 95% TI: 0,23; 0,58).

PFS ieguvums tika novērots nivolumaba kombinācijā ar kabozantiniba grupu, salīdzinot ar sunitinibu neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas. Mediānā PFS pie audzēja PD-L1 ekspresijas ≥ 1% bija 13,08 mēneši nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 4,67 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,45; 95% TI: 0,29; 0,68). Pie audzēja PD-L1 ekspresijas < 1% mediānā PFS bija 19,84 mēneši nivolumaba un kabozantiniba kombinācijas grupā un 9,26 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,50; 95% TI: 0,38; 0,65).

Aktualizēta PFS un OS analīze tika veikta, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 16,0 mēnešus, un novērošanas laika mediāna bija 23,5 mēneši (skatīt 18. un 19. attēlu). PFS risku attiecība bija 0,52 (95% TI: 0,43; 0,64). OS risku attiecība bija 0,66 (95% TI: 0,50; 0,87). Aktualizētie efektivitātes dati (PFS un OS) apakšgrupās, ņemot vērā IMDC riska kategorijas un PD-L1 ekspresijas līmeņus, apstiprināja sākotnējos rezultātus. Ņemot vērā aktualizēto analīzi, mediānā PFS ir sasniegta labvēlīgā riska grupā.

18. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes (CA2099ER)

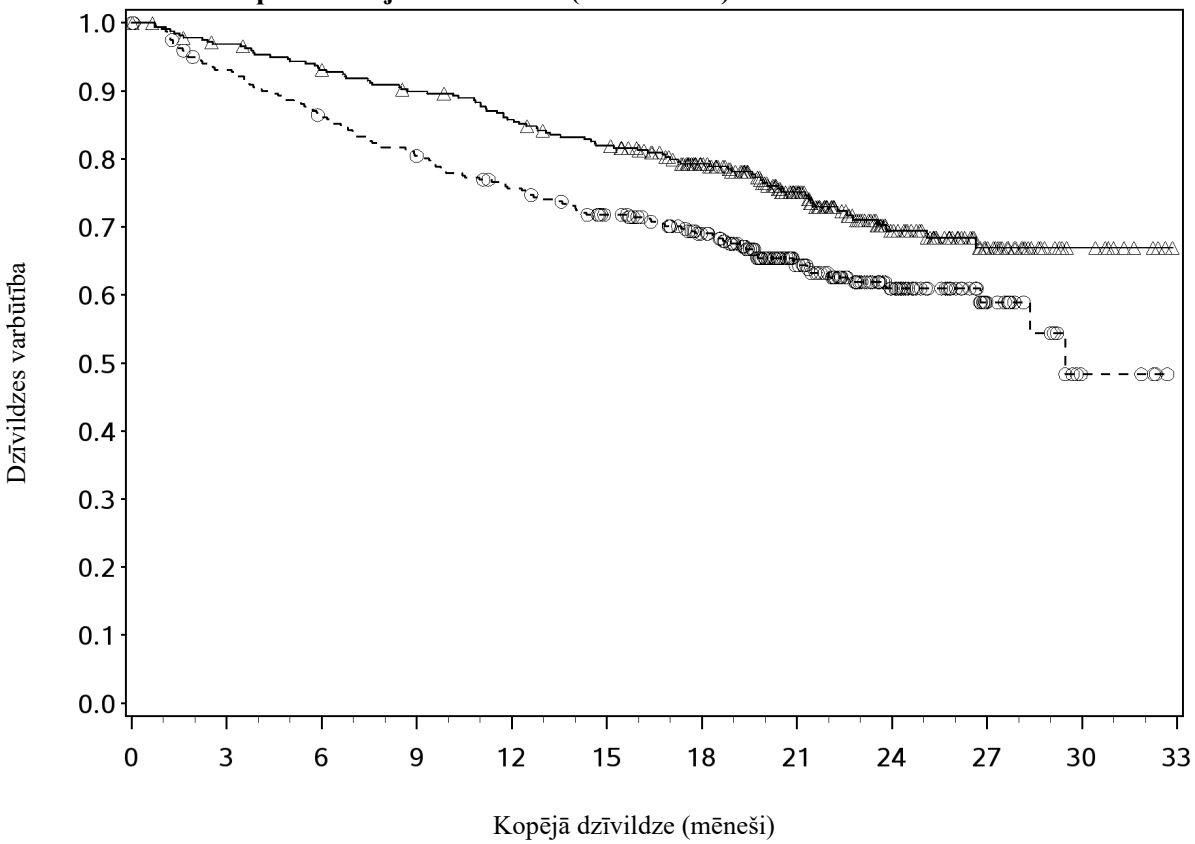


Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + kabozantinibs											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinibs											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

----△---- Nivolumabs + kabozantinibs (gadījumi: 175/323), mediāna un 95% TI: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 206/328), mediāna un 95,0% TI: 8,31 (6,93, 9,69)

19. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA2099ER)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + kabozantinibs											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinibs											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

----△---- Nivolumabs + kabozantinibs (gadījumi: 86/323), mediāna un 95% TI: NA
- - -❍- - - Sunitinibs (gadījumi: 116/328), mediāna un 95% TI: 29,47 (28,35 NA)

Subkutāna zāļu forma

Randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums salīdzinājumā ar intravenozi ievadāmu nivolumabu (CA20967T)

Nivolumaba subkutānas zāļu formas drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā pacientiem ar progresējošu vai metastātisku gaišo šūnu NŠK (CA20967T). Pacienti vecumā no 18 gadiem ar histoloģiski apstiprinātu progresējošu vai metastātisku NŠK ar gaišo šūnu komponentu, tostarp pacienti ar sarkomatoīdām iezīmēm, un pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši ne vairāk kā 2 sistēmiskas terapijas shēmas, tika randomizēti, lai saņemtu nivolumabu 1200 mg ik pēc 4 nedēļām subkutāni vai nivolumabu 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām intravenozi. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar neārstētām, simptomātiskām CNS metastāzēm; leptomeningeālām metastāzēm; pacienti ar tādu vienlaicīgu ļaundabīgu audzēju, kuriem nepieciešama ārstēšana, vai iepriekšēju ļaundabīgu audzēju pēdējo 2 gadu laikā; pacienti ar aktīvu, zināmu vai iespējamu autoimūnu slimību; vai pacienti, kuri iepriekš saņēmuši terapiju ar kontrolpunktu inhibitoru. Pacienti ar asimptomātiskām, stabilām CNS metastāzēm, kurām nebija nepieciešama tūlītēja terapija, bija piemēroti, ja nebija pierādījumu par progresēšanu 28 dienu laikā pirms pirmās pētāmo zāļu devas ievadīšanas.

Randomizācijas stratifikācijas faktori bija ķermeņa masa (< 80 kg salīdzinājumā ar ≥ 80 kg) un Starptautiskā metastātiskas nieru šūnu karcinomas datubāzes konsorcija (IMDC) riska klasifikācija (labvēlīgs salīdzinājumā ar vidēju, salīdzinājumā ar zemu risku).

Pētījuma primārais mērķis bija pierādīt, ka nivolumaba C_{avgd28} un C_{minss} serumā subkutānas ievadīšanas gadījumā nav sliktāki par nivolumaba intravenozu ievadīšanu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījuma galvenais sekundārais mērķis bija pierādīt, ka nivolumaba subkutānai ievadīšanai ORR rādītāji nav sliktāki par nivolumaba intravenozās ievadīšanas rādītājiem, ko novērtēja ar maskētu neatkarīgu centrālo pārskatu (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Papildu sekundārie mērķi ietvēra atbildes reakcijas ilguma (DOR), dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējās dzīvildzes (OS) novērtēšanu.

Kopumā 495 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu subkutāni ievadāmu nivolumabu (n = 248), vai intravenozi ievadāmu nivolumabu (n = 247). Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 20-93), 51% ≥ 65 gadus veci un 14% ≥ 75 gadus veci, 85% baltās rases pārstāvji, 0,8% Āzijas izcelsmes, 0,4% melnās rases pārstāvji un 68% vīrieši. Piecdesmit septiņiem procentiem pacientu ķermeņa masa bija < 80 kg un 43% ≥ 80 kg. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa statuss pēc Karnovska efektivitātes skalas bija 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) vai 100 (39%). Pacientu sadalījums pa IMDC riska kategorijām bija 21% labvēlīgs, 62% vidējs un 17% slikts.

Pētījumā tika pierādīts, ka subkutāni ievadīts 1200 mg nivolumabs ir līdzvērtīgs 3 mg/kg nivolumabam, kas ievadīts intravenozi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Primārajā analīzē (minimālais novērošanas ilgums 8 mēneši) ORR bija 24,2% (95% TI: 19,0, 30,0) subkutāni ievadāmam nivolumabam un 18,2% (95% TI: 13,6, 23,6) intravenozi ievadāmam nivolumabam. Objektīvās atbildes reakcijas riska attiecības aprēķins bija 1,33 (95% TI: 0,94, 1,88). Lai apstiprinātu līdzvērtību, objektīvās atbildes reakcijas riska attiecības divpusējā 95% TI apakšējai robežai bija jābūt ≥ 0,60. Atjaunināti efektivitāti raksturojošie rezultāti ar minimālo novērošanas laiku 14,9 mēneši (datu robeždatums 2024. gada 21. februāris) ir parādīti 29. tabulā.

29. tabula. Efektivitātes rezultāti – CA20967T

	Subkutāni ievadāms nivolumabs	**Intravenozi ievadāms nivolumabs**
ORR[a] saskaņā ar BICR % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
95% TI[b]	(21,2; 32,6)	(15,8, 26,2)
Objektīvās atbildes reakcijas riska attiecības aprēķins (95% TI)[c, d]	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR[a] saskaņā ar BICR Mediāna, mēneši (95% TI)[e]	13,57 (8,57; NA)	NS (15,7; NA)

NS = nav sasniegts; NA = nav aprēķināms.

[a] Aprakstošā analīze

[b] Ticamības intervāls pamatojas uz Clopper and Pearson metodi.

[c] Stratificēts pēc ķermeņa masas (< 80 kg salīdzinājumā ar ≥ 80 kg) un IMDC riska grupas (labvēlīgs salīdzinājumā ar vidēju, salīdzinājumā ar sliktu).

[d] Strata koriģētā riska attiecība (subkutāni ievadāms nivolumabs, salīdzinot ar intravenozi ievadāmu nivolumabu), izmantojot *Mantel-Haenszel* metodi.

[e] Mediānas aprēķinātas, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes nivolumaba monoterapijas pētījums, salīdzinot ar everolimu (CA209025)
Nivolumaba 3 mg/kg lielu, monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot progresējošu NŠK, kas raksturīga ar nepārprotamu šūnu iesaisti, ir vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209025. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija slimības progresēšana vienas vai divu iepriekšēju antiangiogēnu terapijas shēmu laikā vai pēc tām un kuri jau bija saņēmuši ne vairāk par trijām sistēmiskas terapijas shēmām. Pacientu novērtējums pēc Karnovska skalas (KPS) bija ≥ 70%. Šajā pētījumā pacienti tika iekļauti neatkarīgi no PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē bija jebkādas metastāzes smadzenēs vai ārstēšana ar zīdītāju rapamicīna (mTOR) inhibitoriem, vai kuram bija aktīva autoimūna slimība vai patoloģijas, kas ārstējamas ar sistēmiskiem imūnsupresantiem.

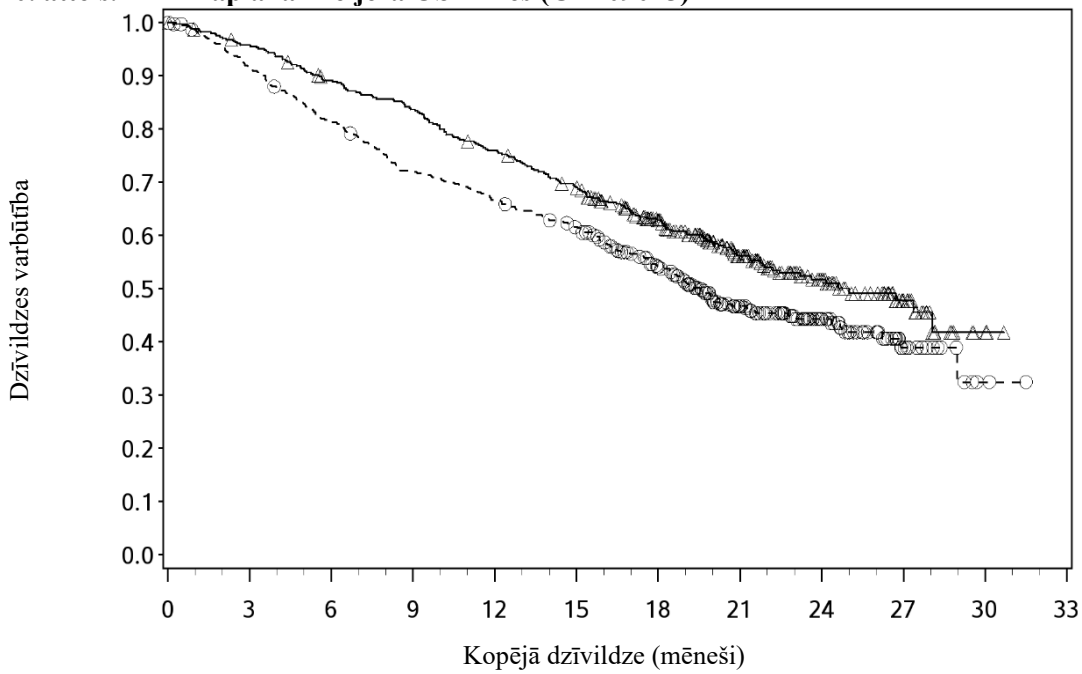
Kopā 821 pacients tika randomizēts, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n = 410) ik pēc divām nedēļām 60 minūšu ilgu intravenozu infūziju veidā, vai iekšķīgi lietotu 10 mg everolima dienā (n = 411). Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji pirmo reizi tika vērtēti astoņas nedēļas pēc randomizācijas. Vēlāk vērtēšana pirmajā gadā tika turpināta ik pēc astoņām nedēļām, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām, līdz tika novērota progresēšana vai tika pārtraukta ārstēšana – atkarībā no tā, kas notika vēlāk. To pacientu, kuriem terapija tika pārtraukta nevis progresēšanas, bet citu iemeslu dēļ, audzēju vērtēšana tika turpināta arī pēc terapijas pārtraukšanas. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta, ja pacientam bija klīnisks ieguvums un saskaņā ar pētnieka vērtējumu panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Sekundārie efektivitātes novērtējumi bija ORR un PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 18–88). 40% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 9% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (88%) un vīrieši (75%), un starp viņiem bija pārstāvētas visas Sloana-Keteringa Memoriālā vēža pētījumu centra riska grupas. Terapijas sākumā 34% un 66% pacientu KPS bija attiecīgi 70–80% un 90–100%. Vairums pacientu (72%) jau bija saņēmis vienu antiangiogēnas terapijas kursu. Gan nivolumaba, gan everolima grupā laika mediāna starp pirmreizējo diagnozes noteikšanu un randomizāciju bija 2,6 gadi. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,5 mēneši (0–29,6+ mēneši) ar nivolumabu ārstētajiem pacientiem un 3,7 mēneši (no sešām dienām līdz 25,7+ mēnešiem) ar everolimu ārstētajiem pacientiem.

44% pacientu nivolumaba lietošana tika turpināta arī pēc slimības progresēšanas.

Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 20. attēlā.

20. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209025)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

----△---- Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 183/410), vidēji un 95% TI: 25,00 (21,75, NP)
- - -❍- - - Everolims 10 mg (gadījumi: 215/411), vidēji un 95% TI: 19,55 (17,64, 23,06)

Pētījumā iepriekš noteiktā starpposma analīzē, kad novēroja 398 gadījumus (70% no galīgajai analīzei plānotajiem gadījumiem), pierādīja statistiski ticamu OS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti nivolumaba lietošanai salīdzinājumā ar everolimu (30. tabula un 20. attēls.). OS ieguvumu novēroja neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa.

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 30. tabulā.

30. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209025)

	nivolumabs (n = 410)		**everolims (n = 411)**
Kopējā dzīvildze			
Gadījumi	183 (45%)		215 (52%)
Riska attiecība		0,73	
98,52% TI		(0,57, 0,93)	
p vērtība		0,0018	
Mediāna (95% TI)	25,0 (21,7, NA)		19,6 (17,6, 23,1)
Sastopamība (95% TI)			
6 mēnešos	89,2 (85,7, 91,8)		81,2 (77,0, 84,7)
12 mēnešos	76,0 (71,5, 79,9)		66,7 (61,8, 71,0)
Objektīva atbildes reakcija	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% TI)	(21,0, 29,6)		(3,4, 8,0)
Riska attiecība (95% TI)		5,98 (3,68, 9,72)	
p vērtība		< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Stabila slimība (SD)	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna			
Mēneši (diapazons)	11,99 (0,0–27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai			
Mēneši (diapazons)	3,5 (1,4–24,8)		3,7 (1,5-11,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas			
Gadījumi	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Riska attiecība		0,88	
95% TI		(0,75, 1,03)	
p vērtība		0,1135	
Mediāna (95% TI)	4,6 (3,71, 5,39)		4,4 (3,71, 5,52)

"+" apzīmē cenzētu novērojumu.
NA = nav aprēķināms.

Laika mediāna līdz objektīvas atbildes reakcijas sākumam bija 3,5 mēneši (diapazons: 1,4–24,8 mēneši) pēc nivolumaba terapijas sākuma. Četrdesmit deviņiem (47,6%) pacientiem ar atbildes reakciju tika novērota 0,0–27,6^{+} mēnešus ilga nepārtraukta atbildes reakcija.

Kopējās dzīvildzes uzlabošanos ar laiku varētu papildināt ar slimību saistīto simptomu vājināšanās un ar slimību nesaistītās QoL uzlabošanās, ko novērtēja, izmantojot validētas un drošas skalas – Pretvēža terapijas funkcionālās nieru un slimības simptomu vērtēšanas (FKSI-DRS) skalu un EuroQoL EQ-5D skalu. Nivolumaba grupas pacientiem tika novērota acīmredzami nozīmīga simptomu vājināšanās (minimālā nozīmīgā atšķirība jeb MID bija pēc FKSI-DRS skalas iegūto vērtējuma punktu skaita izmaiņas par 2 punktiem, $p < 0,001$), un viņiem bija ievērojami labāks laiks līdz stāvokļa uzlabojumam (RA = 1,66, 95% TI 1,33–2,08; $p < 0,001$). Lai gan abas pētījuma grupas saņēma aktīvas zāles, par QoL iegūtie dati ir interpretējami, ņemot vērā, ka šis bija atklāts pētījums, un tie jāvērtē piesardzīgi.

Intravenoza zāļu forma

3.b/4. fāzes drošuma pētījums (CA209374)
Papildu dati par drošumu un aprakstošo efektivitāti pieejami pētījumā CA209374, atklāta 3. b/4. fāzes nivolumaba monoterapijas (terapija ar 240 mg ik pēc 2 nedēļām) drošuma pētījumā pacientu ar progresējošu vai metastātisku NŠK (n = 142) ārstēšanai, ieskaitot 44 pacientus ar neskaidru šūnu histoloģiju.

Pacientiem ar neskaidru šūnu histoloģiju, ar vismaz aptuveni 16,7 mēnešu novērošanas periodu ORR un laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija attiecīgi 13,6% un 10,2 mēneši. Klīniskā aktivitāte tika novērota neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa.

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis

Intravenoza zāļu forma

Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošums un efektivitāte, ārstējot metastātisku vai recidivējošu GKPŠV, ir vērtēta 3. fāzes randomizētā, atklātā pētījumā CA209141. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti ar histoloģiski apstiprinātu recidivējošu vai metastātisku GKPŠV (mutes dobuma, rīkles, balsenes) III/IV stadijā un kuriem nav piemērota lokālā radikāla terapija (ķirurģiska vai staru terapija ar ķīmijterapiju vai bez tās) un kuriem slimība bija progresējusi platīnu saturošas shēmas laikā, vai sešu mēnešu laikā pēc tās un kuriem funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 vai "1". Iepriekš saņemtā platīnu saturošā shēma tika izmantota adjuvantai vai neoadjuvantai primāras, recidivējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 vai cilvēka papilomas vīrusa (CPV) statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar autoimūnām slimībām, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama imūnsupresija, recidivējošām vai metastātiskām deguna un rīkles karcinomām, nezināmas primārās izcelsmes plakanšūnu karcinomām, siekalu dziedzeru vai neplakanšūnu audzējiem (piemēram, gļotādas melanomām) vai aktīvām metastāzēm smadzenēs vai leptomeningālām metastāzēm. Pacienti ar ārstētām metastāzēm smadzenēs bija piemēroti, ja vismaz divas nedēļas pirms iekļaušanas bija atjaunojies viņu sākotnējais neiroloģiskais stāvoklis vai ja viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus vai lietoja stabilas vai arvien mazākas kortikosteroīdu dienas devas, kuru lielums bija līdzvērtīgs < 10 mg prednizona.

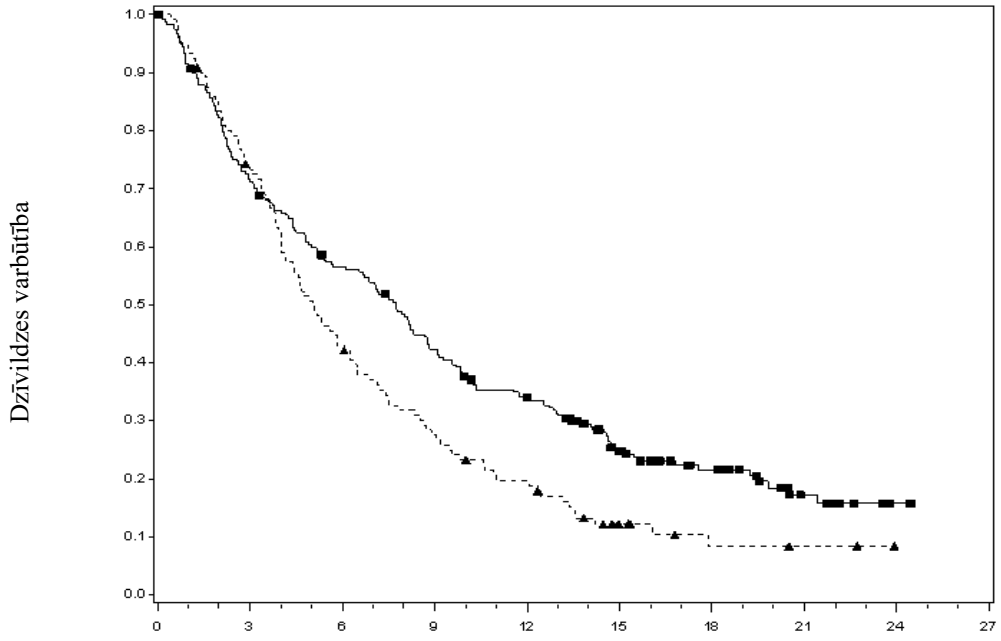
Kopā tika randomizēts 361 pacients, lai saņemtu vai nu 3 mg/kg nivolumaba (n = 240) ik pēc divām nedēļām, ievadot 60 minūšu laikā, vai (pēc pētnieka izvēles) 400 mg/m^2 piesātinošu cetuksimaba devu, pēc tam vienu reizi nedēļā ievadot 250 mg/m^2 cetuksimaba (n = 15), vai vienu reizi nedēļā 40–60 mg/m^2 metotreksāta (n = 52) vai vienu reizi nedēļā 30–40 mg/m^2 docetaksela (n = 54). Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekš izmantotas cetuksimaba terapijas. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji pēc RECIST 1.1. versijas tika vērtēti deviņas nedēļas pēc randomizācijas, un vēlāk vērtēšana tika turpināta ik pēc sešām nedēļām. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1. versiju, bija atļauta nivolumabu saņēmušajiem pacientiem, ja viņiem bija klīnisks ieguvums un saskaņā ar pētnieka vērtējumu viņi panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti bija pētnieka novērtētā PFS un ORR. Lai novērtētu efektivitāti saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju definētajā 1, 5 un 10% līmenī, tika veiktas iepriekš definēto apakšgrupu papildu analīzes.

Pirms randomizācijas tika sistemātiski uzkrāti pirms pētījuma sākuma ņemtie audzēja audu paraugi, lai veiktu plānotās efektivitātes analīzes saistībā ar audzēja PD-L1 ekspresiju. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodi

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Pacientu vecuma mediāna bija 60 gadu (diapazons: 28–83), 31% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 5% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. 83% pacientu bija vīrieši, un 83% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālais stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija "0" (20% pacientu) vai "1" (78% pacientu), 77% pacientu bija atmetuši smēķēšanu vai joprojām smēķēja, 90% pacientu slimība bija 4. stadijā, 66% pacientu bija vismaz divi bojājumi, attiecīgi 45, 34 un 20% pacientu jau bija saņēmuši vienu, divas, trīs vai vairāk sistēmiskas terapijas shēmas, un 25% pacientu bija pozitīvi attiecībā uz HPV-16 statusu.

Pētījumā minimālais novērošanas ilgums bija 11,4 mēneši, un salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija saņēmuši pētnieka izvēlētās shēmas, nivolumaba lietošanai randomizētiem pacientiem tika novērota statistiski nozīmīga OS uzlabošanās. Kaplana-Meijera OS līknes ir parādītas 21. attēlā. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 31. tabulā.

21. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209141)



Kopējā dzīvildze (mēneši)

Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Pētnieka izvēle								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Nivolumabs 3 mg/kg (gadījumi: 184/240), mediāna un 95% TI: 7,72 (5,68–8,77)
- - -▲- - - Pētnieka izvēle (gadījumi: 105/121), mediāna un 95% TI: 5,06 (4,04–6,24)

31. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209141)

	nivolumabs (n = 240)	pētnieka izvēlētās zāles (n = 121)
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Riska attiecība[a]	0,71	
(95% TI)	(0,55; 0,90)	
p vērtība[b]	0,0048	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Rādītājs (95% TI) pēc 18 mēnešiem	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Riska attiecība	0,87	
95% TI	(0,69; 1,11)	
p vērtība	0,2597	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% TI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Riska attiecība (95% TI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabila slimība (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna		
Mēneši (diapazons)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5–8,5+)

[a] Atvasināts no stratificētā proporcionālā riska modeļa.

[b] p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, stratificējot pēc iepriekš saņemtas cetuksimaba terapijas, atbilstošais O'Braiena-Fleminga efektivitātes nozīmības robežvērtības līmenis ir 0,0227.

[c] Nivolumaba grupā diviem pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju un septiņiem pacientiem ar daļēju atbildes reakciju audzēja PD-L1 ekspresija bija < 1%.

Audzēja PD-L1 ekspresija kvantitatīvi tika noteikta 67% nivolumaba grupas pacientu un 82% pētnieka izvēlēto zāļu grupas pacientu. Abās terapijas grupās, nivolumabs, salīdzinot ar pētnieka izvēlētajām zālēm) audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņi bija līdzsvaroti visos iepriekš definētajos audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņos - ≥ 1% (55, salīdzinot ar 62%), ≥ 5% (34, salīdzinot ar 43%) vai ≥ 10% (27, salīdzinot ar 34%).

Nivolumaba grupas pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju visos definētajos ekspresijas līmeņos tika novērota lielāka labākas dzīvildzes varbūtība nekā pētnieka izvēlēto zāļu grupas pacientiem. OS ieguvums audzēja PD-L1 ekspresijas ≥ 1%, ≥ 5% un ≥ 10% līmenī bija līdzīgs (skatīt 32. tabulu).

32. tabula. OS pēc audzēja PD-L1 ekspresijas (CA209141)

PD-L1 ekspresija	nivolumabs	pētnieka izvēlētās zāles	
	Efektivitāte atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai		
	Gadījumu skaits (pacientu skaits)		**Nestratificētā riska attiecība (95% TI)**
< 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)

Pētnieciskas *post-hoc* analīzes laikā izmantojot nevalidētu metodi, audzēja šūnu PD-L1 ekspresija un ar audzēju saistīto imūno šūnu (*tumour-associated immune cell*, TAIC) PD-L1 ekspresija tika analizēta saistībā ar nivolumaba terapeitisko efektivitāti, to salīdzinot ar pētnieka izvēlēto zāļu efektivitāti. Šīs analīzes rezultāti liecināja, ka ne tikai audzēja šūnu PD-L1 ekspresija, bet arī TAIC PD-L1 ekspresija ir saistāma ar ieguvumu no ārstēšanas ar nivolumabu atbilstoši pētnieka izvēlei (skatīt 33. tabulu). Tā kā apakšgrupās bija maz pacientu, un analīze bija pētnieciska, pēc šiem datiem nav iespējams izdarīt precīzus secinājumus.

33. tabula. Efektivitāte atkarībā no audzēja šūnu un TAIC PD-L1 ekspresijas (CA209141)

	OS mediāna[a] (mēneši) RA[b] (95% TI)		**PFS mediāna[a] (mēneši) RA[b] (95% TI)**		**ORR (%) (95% TI)[c]**	
	nivolumabs	**pētnieka izvēlētās zāles**	**nivolumabs**	**pētnieka izvēlētās zāles**	**nivolumabs**	**pētnieka izvēlētās zāles**
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ daudz TAIC skaits[d] (61 lietoja nivolumabu, 47 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ retas TAIC[d] (27 lietoja nivolumabu, 14 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ daudz TAIC[d] (43 lietoja nivolumabu, 25 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ retas TAIC[d] (27 lietoja nivolumabu, 10 lietoja pētnieka izvēlētās zāles)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1-19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

[a] OS un PFS tika aprēķināta pēc Kaplana-Meijera metodes.

[b] Riska attiecība katrā apakšgrupā tika iegūta no Koksa proporcionālā riska modeļa, kā vienīgo kovariātu izmantojot lietotās zāles.

[c] ORR ticamības intervāls ir aprēķināts pēc Klopera-Pīrsona metodes.

[d] PD-L1+ TAIC klātbūtne audzēja mikrovidē tika novērtēta kvantitatīvi un, pamatojoties uz patologa vērtējumu, raksturota kā "daudzskaitlīga", "vidēja" un "reta". "Daudzskaitlīgā" un "vidējā" grupa tika apvienota, lai definētu grupu "daudz".

Pacienti, kuriem saskaņā ar pētnieka novērtējumu bija primārais orofaringeāls vēzis, tika testēti attiecībā uz CPV (nosakot ar imūnhistoķīmijas p16 metodi). Novērotais OS ieguvums nebija atkarīgs no CPV statusa (CPV pozitīviem pacientiem RA = 0,63, 95% TI 0,38–1,04; CPV negatīviem pacientiem RA = 0,64, 95% TI 0,40–1,03; un pacientiem ar nezināmu CPV statusu RA = 0,78, 95% TI 0,55–1,10).

Pacientu ziņotie rezultāti tika vērtēti pēc EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 un trīs līmeņu EQ-5D. 15 nedēļas ilgās novērošanas laikā ar nivolumabu ārstētie pacienti ziņoja par noturīgiem rezultātiem, bet pētnieku izvēlēto zāļu saņemšanai iedalītajiem pacientiem tika novērota būtiska fizisko, emocionālo un sociālo funkciju un veselības stāvokļa pasliktināšanās, kā arī simptomu (piemēram, nespēka, dispnojas, ēstgribas zuduma, sāpju, sajūtu traucējumu un sociālo kontaktu trūkuma) pastiprināšanās. Dati par pacientu ziņotajiem rezultātiem ir interpretējami atklātā pētījuma dizaina kontekstā, tādēļ pret tiem ir jāizturas piesardzīgi.

Urotēlija karcinoma

Urotēlija karcinomas adjuvanta ārstēšana

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par adjuvantu nivolumaba lietošanu salīdzinājumā ar placebo lietošanu (CA209274)
Nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte urotēlija karcinomas adjuvantai ārstēšanai vērtēta ar placebo kontrolētā randomizētā dubultmaskētā 3. fāzes daudzcentru pētījumā CA209274. Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem veikta muskuļus invadējušas urotēlija karcinomas (MIUC) radikāla rezekcija, kas sākotnēji radusies urīnpūslī vai urīnceļu augšdaļā (nieru bļodiņā vai urīnvadā). MIUC patoloģiskās stadijas kritēriji, kas definē lielam riskam pakļautus pacientus, bija ypT2-ypT4a vai ypN$^+$ neoadjuvantu cisplatīna ķīmijterapiju saņēmušiem pieaugušiem pacientiem un pT3-pT4a vai pN$^+$ neoadjuvantu cisplatīna ķīmijterapiju nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem, kuri tai vai nu nebija piemēroti, vai bija no tās atteikušies. Pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no viņu PD-L1 statusa, kuru vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 vai 1 punkts (2 punkti pēc ECOG skalas bija atļauti neoadjuvantai cisplatīna ķīmijterapijai nepiemērotiem pacientiem). Audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu diagnosticētu vai iespējamu autoimūnu slimību, kā arī pacienti, kas 28 dienu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu ievadīšanas bija saņēmuši jebkādu ķīmijterapiju, staru terapiju, bioloģiskas izcelsmes pretvēža zāles, intravezikālu terapiju vai pētāmas zāles.

Pavisam tika randomizēti 709 pacienti, lai viņi līdz recidīvam vai nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā vienu gadu ik pēc divām nedēļām saņemtu vai nu 240 mg nivolumaba (n = 353), vai placebo (n = 356). No šiem pacientiem 282 pacientiem (140 nivolumaba grupā un 142 placebo grupā) audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. Randomizēšana tika stratificēta pēc patoloģisko mezgliņu statusa (N+ pret N0/x ar < 10 izoperētu mezgliņu pret N0 ar ≥ 10 izoperētu mezgliņu), audzēja šūnu PD-L1 ekspresijas (≥ 1% pret < 1%/nenosakāmas) un neoadjuvantas cisplatīna ķīmijterapijas izmantošanas. Audzēja vērtēšanai paredzētajai attēlveidošanai bija jānotiek ik pēc 12 nedēļām no pirmās devas ievadīšanas datuma līdz 96. nedēļai, pēc tam ik pēc 16 nedēļām 96.–160. nedēļā, un pēc tam ik pēc 24 nedēļām līdz recidīvam ārpus urotēlija vai ārstēšanas pārtraukšanai (atkarībā no tā, kas notiks vēlāk), bet ne ilgāk kā piecus gadus. Primārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības pazīmēm (*disease-free survival*, DFS) visiem randomizētajiem pacientiem un DFS randomizētajiem pacientiem, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. DFS bija definēta kā laiks starp randomizēšanas datumu un pirmā dokumentētā recidīva rašanos (lokāli urotēlijā, lokāli ārpus urotēlija vai distāli) saskaņā ar pētnieka novērtējumu vai nāves iestāšanos (jebkura iemesla dēļ), atkarībā no tā, kas notiks agrāk. Starp sekundāriem efektivitāti raksturojošiem mērķa kritērijiem bija kopējā dzīvildze (OS).

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Pacientu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% vidējais vecums bija 66 gadi (diapazons: 34-92 gadi). 76% bija vīrieši, un 76% bija baltās rases pārstāvji. 82% pacientu bija muskuļus invadējis urīnpūšļa vēzis (MIUV), 18% pacientu bija urīnceļu augšdaļas urotēlija karcinoma (UAUK), kas skārusi nieru bļodiņas un urīnvadu, 42% pacientu bija neoadjuvanti saņēmuši cisplatīnu, 45% pacientu radikālās rezekcijas laikā bija N+ statuss, pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija 0 (61%), 1 (37%) vai 2 (2%) punkti, un 7% pacientu hemoglobīna līmenis bija < 10 g/dl.

Definētās primārās starpanalīzes laikā vērtējot pacientus, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1% (nivolumaba grupā minimālais novērošanas laiks bija 6,3 mēneši, un novērojumu ilguma mediāna bija 22,1 mēnesis), pētījumā ir novērots, ka salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem nivolumaba saņemšanai randomizētajiem pacientiem bija būtiski uzlabojusies DFS. Atbilstoši pētnieka vērtējumam DFS mediāna nebija sasniegta (95% TI 21,19, NS) nivolumaba grupā, salīdzinot ar 8,41 mēnesi (95% TI 5,59; 21,19) placebo grupā. RA 0,55 (98,72% TI 0,35; 0,85), p vērtība = 0,0005. Primārā DFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai. DFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi.

Vērtējot pēc atjauninātajiem aprakstošās DFS analīzes rezultātiem par pacientiem, kam audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1% (minimālais novērošanas laiks bija 11,4 mēneši, un novērojumu ilguma mediāna bija 25,5 mēneši nivolumaba grupā), ir apstiprinājusies DFS uzlabošanās.

Šīs aprakstošās atjauninātās analīzes efektivitātes rezultāti ir parādīti 34. tabulā un 22. attēlā.

34. tabula. Pētījumā CA209274 iegūtie efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%

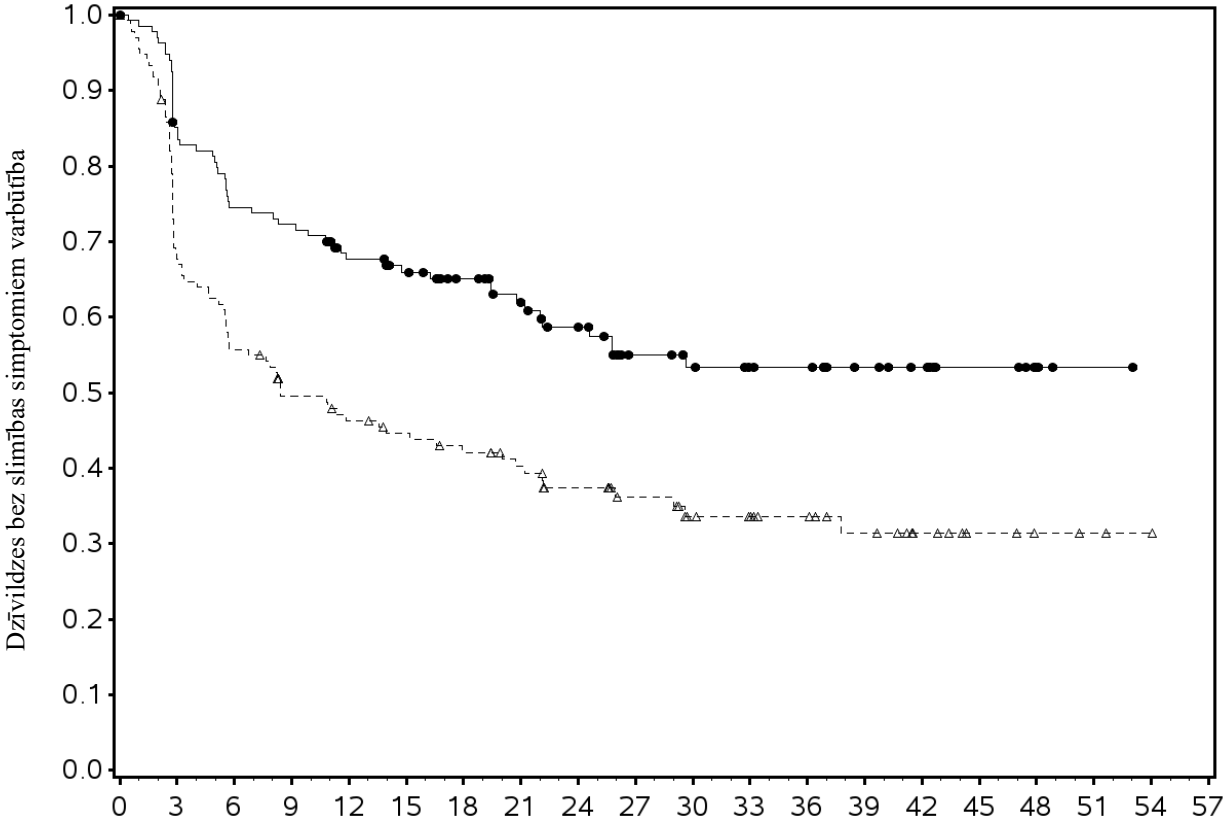
	nivolumabs (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm	Minimālais novērošanas ilgums bija 11,4 mēneši	
Gadījumi (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Riska attiecība (95% TI)[a]	0,53 (0,38, 0,75)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[b]	NS (22,11; NA)	8,41 (5,59, 20,04)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NS: nav sasniegts; NA: nav aprēķināms.

[a] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli. Riska attiecība, salīdzinot nivolumabu ar placebo.

[b] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

22. attēls. Kaplana-Meijera DFS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209274)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

- - -△- - - Placebo (gadījumi: 85/142), mediāna un 95% TI: 8,41 (5,59, 20,04)
——●—— Nivolumabs (gadījumi: 56/140), mediāna un 95% TI: NA (22,11, NA)

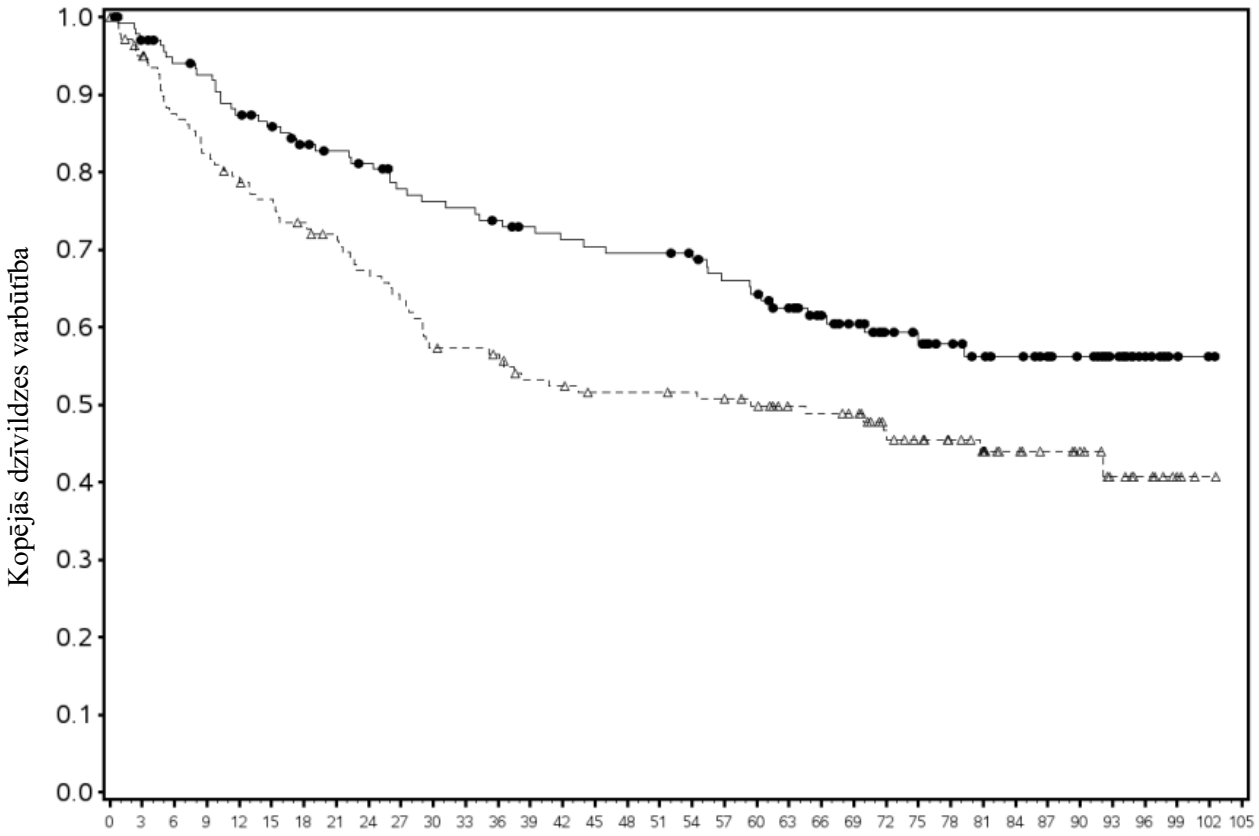
Minimālais novērošanas ilgums – 11,4 mēneši.

Starpposma OS analīzē OS dati bija nepilnīgi, HR = 0,63; (99,26% TI: no 0,38 līdz 1,02; p vērtība = 0,0099). Nivolumaba grupā OS mediāna netika sasniegta, savukārt kontroles grupā OS mediāna bija 59,43 mēneši (95% TI: 29,14, NA) (skatīt 23. attēlu).

Pētnieciskās iepriekš noteiktās apakšgrupas aprakstošās pacientu ārstēšanas rezultātu analīzes notika, ņemot vērā jau saņemto neoadjuvanto cisplatīna terapiju.

Neoadjuvantu cisplatīna terapiju saņēmušo pacientu apakšgrupā (n = 118), kuriem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, DFS RA bija 0,37 (95% TI 0,22, 0,64), un nivolumaba un placebo grupā DFS mediāna attiecīgi netika sasniegta vai bija 8,41 mēnesis. Neoadjuvantu cisplatīna terapiju nesaņēmušo pacientu apakšgrupā (n = 164), kuriem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, DFS RA bija 0,69 (95% TI 0,44, 1,08), un nivolumaba un placebo grupā DFS mediāna bija attiecīgi 29,67 un 11,37 mēneši.

23. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209274)



Minimālais novērošanas laiks 52,9 mēneši

Progresējošas urotēlija karcinomas ārstēšana

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums par nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (CA209901)

Nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu, kam seko nivolumaba monoterapija, tika vērtēti randomizētā, atklātā pētījumā CA209901 pacientiem, kuri ir piemēroti cisplatīna terapijai un kuriem ir nerezecējama vai metastātiska urotēlija karcinoma. Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar histoloģiskiem vai citoloģiskiem pierādījumiem par urotēlija metastātisku vai ķirurģiski nerezecējamu pārejas šūnu karcinomu (TCC), kas ietver nieru bļodiņu, urīnvadu, urīnpūsli vai urīnizvadkanālu, kuri bija piemēroti ārstēšanai ar cisplatīnu un gemcitabīnu. Nelieli histoloģiskie varianti (kopumā < 50%) bija pieņemami (TCC bija jābūt dominējošajai histoloģijai). Visiem pacientiem slimībai bija jābūt izmērāmai ar datortomogrāfiju (CT) vai magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MRI) atbilstoši RECIST 1.1. versijas kritērijam. Iepriekšēja sistēmiska pretvēža terapija metastātiskas vai ķirurģiski nerezecējamas urotēlija karcinomas gadījumā nebija atļauta. Iepriekšēja neoadjuvanta ķīmijterapija vai iepriekšēja adjuvanta platīna bāzes ķīmijterapija pēc radikālas cistektomijas bija atļauta, ja slimība atkārtojās ≥ 12 mēnešus

pēc terapijas pabeigšanas. Iepriekšēja intravezikāla terapija bija atļauta, ja tā tika pabeigta vismaz četras nedēļas pirms pētījuma ārstēšanas uzsākšanas. Staru terapija (ar ķīmijterapiju vai bez tās) ar ārstniecisku nolūku bija atļauta, ja ārstēšana tika pabeigta ≥ 12 mēnešus pirms iekļaušanas. Paliatīvā staru terapija bija atļauta, ja tā tika pabeigta vismaz divas nedēļas pirms terapijas.

Kopumā 608 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304), vai cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304). Randomizāciju stratificēja pēc audzēja PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikta) un metastāzēm aknās (jā pret nē). Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 32-86), 51% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 12% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 23% pacientu bija aziāti, 72% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 0,3% pacientu bija melnās rases pārstāvji, 77% pacientu bija vīrieši, 23% pacientu bija sievietes. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (53%) vai 1 (46%). Pacienti grupā, kurā lietoja nivolumabu kombinācijā ar cisplatīna un gemcitabīnu, tika ārstēti ar nivolumabu 360 mg ik pēc trim nedēļām kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu līdz 6 cikliem, un pēc tam pacienti saņēma nivolumaba monoterapiju 480 mg ik pēc četrām nedēļām uz laiku līdz 24 mēnešiem. Pacienti saņēma gemcitabīna devu 1 000 mg/m^2 30 minūšu -ilgā intravenozā infūzijā trīs nedēļu ārstēšanas cikla 1. un 8. dienā un un cisplatīna devu 70 mg/m^2 30–120 minūšu-ilgā intravenozā infūzijā trīs nedēļu ārstēšanas cikla 1. dienā. Kopumā 92 pacienti (49 nivolumaba kombinācijā ar cisplatīnu un gemcitabīnu grupā un 43 cisplatīna un gemcitabīna grupā) nomainīja cisplatīna terapiju uz karboplatīnu pēc vismaz viena cisplatīna cikla.

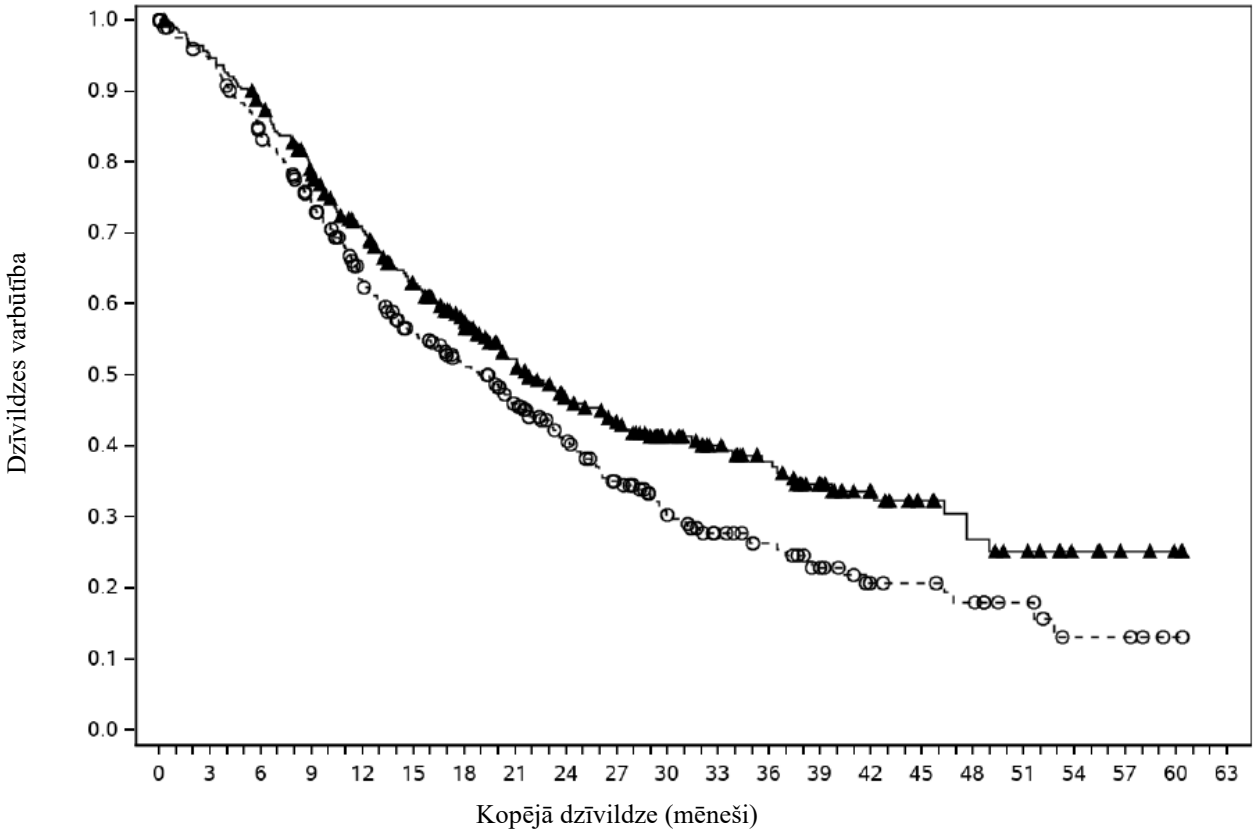
Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz OS un PFS pacientiem, kas pēc randomizācijas bija cisplatīna un gemcitabīna kombinācijas grupā (salīdzinājumā ar cisplatīna un gemcitabīna monoterapiju). Efektivitātes rezultāti ir parādīti 35. tabulā, kā arī 24. un 25. attēlā.

35. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209901)

	nivolumaba un cisplatīna-gemcitabīna ķīmijterapija (n = 304)	**ķīmijterapija ar cisplatīnu un gemcitabīnu (n = 304)**
Kopējā dzīvildze[a]		
Gadījumi	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
p vērtība[c]	0,0171	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[a]		
Gadījumi	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
p vērtība[c]	0,0012	
Objektīvā atbildes reakcija		
Pacienti ar atbildes reakciju	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% TI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Pamatojoties uz aprēķiniem saskaņā ar Kaplana-Meijera metodi
[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] Divpusēja p vērtība no stratificēta *log-rank* testa.

24. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209901)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

304	286	264	228	196	167	142	119	97	84	69	58	48	36	25	20	15	12	7	4	2	0

Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

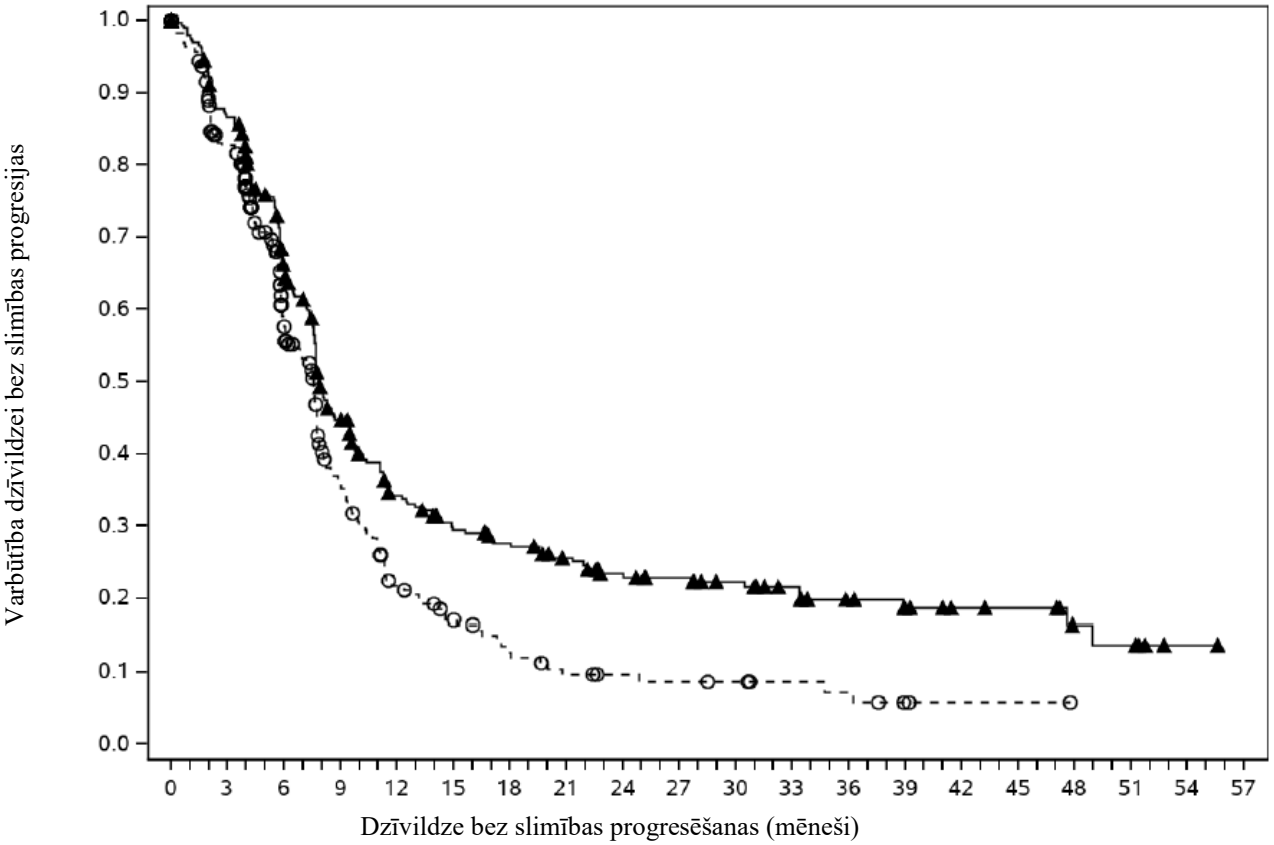
304	277	242	208	166	140	122	102	82	65	49	39	33	24	17	16	13	9	4	4	1	0

—▲—— Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 172/304), mediāna un 95% TI: 21,72 (18,63, 26,38)

- - -❍- - - Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 193/304), mediāna un 95% TI: 18,85 (14,72, 22,44)

Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 9. maijam; minimālais novērošanas laiks 7,4 mēneši.

25. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes (CA209901)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

—▲——— Nivolumabs + gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 211/304), mediāna un 95% TI: 7,92 (7,62, 9,49)

- - -○- - - Gemcitabīna-cisplatīna ķīmijterapija (gadījumi: 191/304), mediāna un 95% TI: 7,56 (6,05, 7,75)

Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, kas iegūti līdz: 2023. gada 9. maijam; minimālais novērošanas laiks 7,4 mēneši.

Primārā PFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai pirms slimības progresēšanas (33. tabula). PFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai pirms slimības progresēšanas un bez tās bija konsekventi.

Intravenoza zāļu forma

Atklāts 2. fāzes pētījums (CA209275)

Nivolumaba 3 mg/kg monoterapijas drošumu un efektivitāti pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu vērtēja 2. fāzes daudzcentru, atklātā vienas grupas pētījumā (CA209275).

Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki), kuriem slimība bija progresējusi laikā, kad viņi lietoja platīnu saturošu ķīmijterapiju pret progresējošu vai metastātisku slimību, vai arī pēc šādas terapijas, un tie, kuriem slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā kopš neoadjuvantas vai adjuvantas ārstēšanas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija 0 vai 1, un viņi tika iekļauti neatkarīgi no viņu audzēju PD-L1 statusa. Pacienti ar aktīvām metastāzēm smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģijām,

kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti ar aknu metastāzēm, kas iepriekš bija saņēmuši vairāk par 2 ķīmijterapijas izvēlēm, tika izslēgti.

Kopumā efektivitāti vērtēja 270 pacientiem, kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba intravenozi 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām, un kuru novērošanas minimālais laiks bija 8,3 mēneši. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr bija klīnisks ieguvums vai līdz brīdim, kad terapija vairs nebija panesama. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 8 nedēļas pēc terapijas sākšanas, un turpināti ik pēc 8 nedēļām, līdz pat 48 nedēļām, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām, līdz slimības progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Audzēju novērtējumi pēc terapijas pārtraukšanas tika turpināti pacientiem, kuri terapiju pārtrauca citu iemeslu, nevis slimības progresēšanas dēļ. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, tika atļauta, ja pacientiem, saskaņā ar pētnieka vērtējumu, bija klīnisks ieguvums, slimība neprogresēja strauji, un viņi panesa zāles. Primārais efektivitātes rezultāts bija ORR, ko noteica BICR. Efektivitātes papildu kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums, PFS un OS (skatīt 36. tabulu).

Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 38–90), turklāt 55% bija ≥65 gadus veci, bet 14% ≥75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (86%) un vīrieši (78%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (54%) vai 1 (46%).

36. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209275)[a]

	nivolumabs (n = 270)
Apstiprināta objektīva atbildes reakcija	54 (20,0%)
(95% TI)	(15,4; 25,3)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	8 (3,0%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	46 (17,0%)
Stabila slimība (SD)	60 (22,2%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna[b]	
Mēneši (diapazons)	10,4 ($1,9^{+}$-$12,0^{+}$)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai	
Mēneši (diapazons)	1,9 (1,6; 7,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas	
Gadījumi (%)	216 (80)
Mediāna (95% TI) mēneši	2,0 (1,9; 2,6)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	26,1 (20,9; 31,5)
Kopējā dzīvildze[c]	
Gadījumi (%)	154 (57)
Mediāna (95% TI) mēneši	8,6 (6,05; 11,27)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	41,0 (34,8; 47,1)

		nivolumabs (n = 270)
	Audzēja PD-L1 ekspresijas līmenis	
	< 1%	**≥ 1%**
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija (95% TI)		
	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Atbildes reakcijas ilguma mediāna Mēneši (diapazons)		
	10,4 (3,7; 12,0[+])	Nav sasniegts (1,9[+]; 12,0[+])
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna (95% TI) mēneši	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Kopējā dzīvildze		
Mediāna (95% TI) mēneši	5.9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NA)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"[+]" apzīmē cenzētu novērojumu.

[a] novērošanas laika mediāna: 11,5 mēneši.

[b] Dati nav stabili ierobežota atbildes reakcijas ilguma (*duration of response*, DOR) dēļ.

[c] iekļauti 4 ar zālēm saistīti nāves gadījumi: 1 pneimonīts, 1 akūta elpošanas mazspēja, 1 elpošanas mazspēja un 1 kardiovaskulāra mazspēja.

NA – nav attiecināms.

Post-hoc izpētes analīžu rezultāti liecina, ka pacientiem ar zemu (t.i., < 1%) audzēja PD-L1 ekspresiju vai audzējiem bez PD-L1 ekspresijas klīnisko iznākumu var ietekmēt citi pacienta raksturlielumi (piemēram, metastāzes aknās, metastāzes iekšējos orgānos, sākotnējais hemoglobīns < 10 g/dl un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums = 1).

Intravenoza zāļu forma

Atklāts 1./2. fāzes pētījums (CA209032)

CA209032 bija 1./2. fāzes atklāts multikohortu pētījums, kas ietvēra kohortu ar 78 pacientiem (ieskaitot 18 personas, kuru terapiju atbilstoši plānam nomainīja ar 3 mg/kg nivolumaba un 1 mg/kg ipilimumaba kombināciju) ar tādiem pašiem iekļaušanas kritērijiem kā pētījumā CA209275, kuri saņēma 3 mg/kg nivolumaba monoterapiju urotēlija karcinomas ārstēšanai. Minimālā 9 mēnešu novērošanas laikā pētnieka novērtētais, apstiprinātais ORR bija 24,4% (95% TI: 15,3; 35,4). Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (diapazons: 4.4-16.6[+] mēneši). OS mediāna bija 9,7 mēneši (95% TI:7.26; 16,16) un aprēķinātie OS rādītāji bija 69,2% (TI: 57,7; 78,2) pēc 6 mēnešiem un 45,6% (TI: 34,2; 56,3) pēc 12 mēnešiem.

dMMR vai MSI-H kolorektālais vēzis

Intravenoza zāļu forma

Atklāts pētījums par nivolumaba un ipilimumaba kombināciju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar dMMR vai MSI-H KRV ar metastātisku slimību

240 mg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumabu drošums un efektivitāte, zāles lietojot ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam seko 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām, nerezecējama vai metastātiska KRV ar zināmu MSI-H vai dMMR audzēja statusu pirmās izvēles terapijā tika novērtēta randomizētā, vairāku grupu, 3. fāzes, atklātā pētījumā (CA2098HW). Pētījuma ārstēšanas grupas ietvēra nivolumaba monoterapiju, nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju. MSI-H vai dMMR audzēja statusu noteica saskaņā ar vietējo standartpraksi, izmantojot PCR, NGS vai IHC testu. MSI-H statusu, izmantojot PCR (Idylla MSI) testu, un dMMR statusu, izmantojot IHC (Omnis MMR) testu, centrāli novērtēja retrospektīvi,

pārbaudot MSI-H/dMMR statusa vietējai noteikšanai izmantotos pacientu audzēja paraugus. Primāro efektivitātes populāciju veidoja pacienti, kam MSI-H/dMMR statuss bija apstiprināts ar kādu no centrālajiem testiem. Pacienti, kuriem bija simptomātiskas metastāzes smadzenēs, aktīva autoimūna slimība, kuri lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus vai imūnsupresantus vai bija ārstēti ar kontrolpunktu inhibitoriem, tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja atrašanās vietas (labajā vai kreisajā pusē). Ķīmijterapijas grupā randomizētie pacienti varēja saņemt nivolumaba plus ipilimumaba kombināciju, kad progresēšana bija novērtēta saskaņā ar BICR.

Pētījumā randomizēja pavisam 303 iepriekš neārstētus pacientus ar metastātisku slimību, tostarp 202 pacientus nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā un 101 pacientu ķīmijterapijas grupā. No tiem 255 pacientiem bija centrāli apstiprināts MSI-H/dMMR statuss — 171 pacientam nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā un 84 pacientiem ķīmijterapijas grupā. Pacienti nivolumaba plus ipilimumaba grupā saņēma 240 mg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam sekoja 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma: mFOLFOX6 (oksaliplatīnu, leikovorīnu un fluoruracilu) ar vai nu bevacizumabu, vai cetuksimabu vai bez tiem: oksaliplatīnu 85 mg/m^2, leikovorīnu 400 mg/m^2 un fluoruracilu 400 mg/m^2 bolus injekcijas veidā, kam sekoja fluoruracils 2 400 mg/m^2 46 stundu laikā ik pēc 2 nedēļām. Pirms mFOLFOX6 ik pēc 2 nedēļām ievadīja bevacizumabu 5 mg/kg vai cetuksimabu 500 mg/m^2; vai FOLFIRI (irinotekāns, leikovorīns un fluoruracils) ar vai nu bevacizumabu, vai cetuksimabu vai bez tiem: irinotekānu 180 mg/m^2, leikovorīnu 400 mg/m^2 un fluoruracilu 400 mg/m^2 bolus injekcijas veidā un fluoruracilu 2 400 mg/m^2 46 stundu laikā ik pēc 2 nedēļām. Ik pēc 2 nedēļām ievadīja bevacizumabu 5 mg/kg vai cetuksimabu 500 mg/m^2 pirms FOLFIRI. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas gadījumā līdz 24 mēnešiem. Pacientiem, kuri pārtrauca kombinēto terapiju ipilimumaba izraisīto nevēlamo reakciju dēļ, tika atļauts turpināt nivolumaba lietošanu monoterapijas veidā. Audzēja vērtēšana pēc RECIST 1.1. versijas pirmās 24 nedēļas notika ik pēc 6 nedēļām, pēc tam līdz 96. nedēļai ik pēc 8 nedēļām, tad līdz 146. nedēļai ik pēc 16 nedēļām, bet vēlāk ik pēc 24 nedēļām.

Sākotnējie raksturlielumi visiem randomizētajiem pacientiem, kam iepriekš nebija ārstēta metastātiska slimība, bija šādi: vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: 21-87), 46% bija ≥ 65 gadus veci un 18% bija ≥ 75 gadus veci; 46% bija vīrieši, un 86% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG kritērijiem bija 0 (54%) un ≥ 1 (46%); audzēja atrašanās vietas labajā vai kreisajā pusē attiecīgi 68% un 32% pacientu, un 39 pacientiem no 223 pacientiem ar zināmu statusu bija apstiprināts Linča sindroms. Sākotnējie raksturlielumi pacientiem, kam iepriekš nebija ārstēta metastātiska slimība, ar centrāli apstiprinātu MSI-H/dMMR atbilda visu randomizēto iepriekš neārstēto pacientu raksturlielumiem. No 101 pacienta, kas bija randomizēts ķīmijterapijas grupā, 88 pacienti saņēma ķīmijterapiju atbilstoši protokolam, tostarp oksaliplatīnu saturošas shēmas (58%) un irinotekānu saturošas shēmas (42%). Turklāt 66 pacienti saņēma mērķētu līdzekli — vai nu bevacizumabu (64%), vai cetuksimabu (11%).

Pētījuma primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija atbilstoši BICR novērtēta PFS saskaņā ar RECIST 1.1. versiju. Efektivitātes papildu rādītāji bija atbilstoši BICR novērtēts ORR, OS un atbildes reakcijas ilgums.

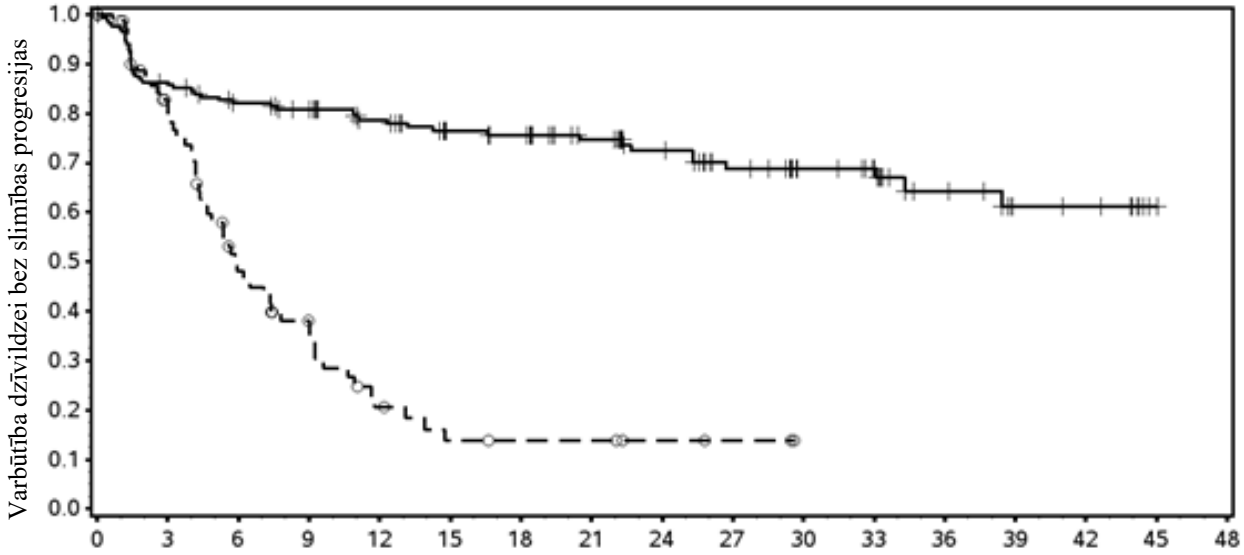
Plānotajā starpposma analīzē pētījumā bija sasniegts primārais mērķa kritērijs, kas uzrādīja atbilstoši BICR novērtētas PFS statistiski nozīmīgu uzlabošanos pacientiem ar centrāli apstiprinātu MSI-H/dMMR nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu. Atbilstoši BICR novērtētās PFS rezultāti ir parādīti 37. tabulā un 26. attēlā. Šīs starpposma analīzes laikā pārējie mērķa kritēriji, tostarp dati par nivolumaba monoterapijas grupu, testēšanas hierarhijas dēļ netika pārbaudīti.

37. tabula. Efektivitātes rezultāti MSI-H/dMMR centrāli apstiprināta KRV pirmās izvēles terapijā (CA2098HW)[a]

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 171)	ķīmijterapija (n = 84)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi	48 (28%)	52 (62%)
Riska attiecība	0,21	
95% TI	(0,14; 0,32)	
p vērtība[b]	< 0,0001	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	NS (38,4; NS)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Novērošanas laika mediāna 31,5 mēneši (diapazons: 6,1-48,4 mēneši).
[b] Pamatojoties uz stratificētā divpusējā log-rank testa rezultātiem.

26. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne pirmās izvēles terapijas pacientiem ar MSI-H/dMMR centrāli apstiprinātu KRV (CA2098HW)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Ķīmijterapija																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 48/171), mediāna un 95% TI: NA (38,44; NA)
- - -O- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 52/84), mediāna un 95% TI: 5,85 (4,37; 7,79)

Atklāts pētījums par nivolumaba un ipilimumaba kombināciju dMMR vai MSI-H KRV pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši kombinētu ķīmijterapiju uz fluorpirimidīna bāzes

3 mg/kg nivolumaba drošums un efektivitāte kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba dMMR vai MSI-H metastātiska KRV ārstēšanā tika novērtēta 2. fāzes, daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījumā (CA209142).

Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar lokāli noteiktu dMMR vai MSI-H statusu, kuriem slimība progresēja iepriekšējās fluoropirimidīna un oksaliplatīna vai irinotekāna terapijas laikā, pēc tās vai bija nepanesība. Pacientiem, kuriem pavisam nesen bija iepriekšējā terapija adjuvanta terapijas veidā, vajadzēja būt progresijai šobrīd vai 6 mēnešu laikā pēc adjuvanta ķīmijterapijas pabeigšanas. Funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem pacientiem bija 0 vai 1 un viņi

tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD L1 stāvokļa. Pacienti ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā 119 pacienti tika ārstēti ar nivolumabu 3 mg / kg, ko ievadīja intravenozi 60 minūšu laikā kopā ar ipilimumabu 1 mg / kg, ko ievadīja intravenozi 90 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām 4 devās, kam sekoja nivolumaba monoterapija 3 mg / kg reizi 2 nedēļās. Ārstēšana tika turpināta tik ilgi, kamēr tika novērots klīniskais ieguvums vai līdz ārstēšana vairs nebija panesama. Audzēju novērtēšana saskaņā ar RECIST 1.1. versiju tika veikta ik pēc 6 nedēļām pirmās 24 nedēļas un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Primārais efektivitātes rezultāts bija pētnieku novērtēta ORR. Sekundārie iznākuma rādītāji bija ORR ko noteica BRIC un slimības kontroles līmenis. ORR analīze ietvēra atbildes reakcijas ilgumu un laiku. Izpētes rezultātu mērījumi ietvēra PFS un OS.

Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons: 21-88), 32% ar ≥ 65 gadu vecumu un 9% ≥ 75 gadu vecumu, 59% bija vīrieši un 92% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG kritērijiem bija 0 vai 1 0 (45%) vai 1 (55%), 25% pacientu bija audzēji ar BRAF mutāciju, 37% bija KRAS mutācija un par 12% nebija zināms. No 119 ārstētajiem pacientiem 109 iepriekš bija saņēmuši fluorpirimidīna bāzes ķīmijterapiju metastātiskā veidā un 9 - adjuvanta veidā. Pirms iekļaušanas pētījumā no 119 ārstētajiem pacientiem 118 (99%) bija saņēmuši fluoruracilu, 111 (93%) bija saņēmuši oksaliplatīnu, 87 (73%) bija saņēmuši irinotekānu iepriekšējās terapijas ietvaros; 82 (69%) iepriekš bija ārstēti ar fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu un irinotekānu. Divdesmit trīs procenti, 36%, 24% un 16% saņēma attiecīgi 1, 2, 3 vai 4 vai vairāk iepriekšēju terapiju, un 29% pacientu bija saņēmuši EGFR inhibitoru.

Efektivitātes rezultāti (minimālais novērošanas laiks 46,9 mēneši; novērošanas laika mediāna 51,1 mēnesis) ir parādīti 38. tabulā.

38. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209142)*

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 119)
Apstiprināta objektīvā atbildes reakcija, n (%)	77 (64,7)
(95% TI)	(55,4; 73,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	15 (12,6)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabila slimība (SD), n (%)	25 (21,0)
Atbildes reakcijas ilgums	
Mediāna (diapazons) mēneši	NS (1,4; 58,0+)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna	
Mēneši (diapazons)	2,8 (1,1; 37,1)

* pēc pētnieka novērtējuma
"+" Apzīmē cenzētu novērojumu.
NS = nav sasniegts.

ORR, ko novērtēja pēc BICR, bija 61,3% (95% TI: 52,0, 70,1), ieskaitot CR rādītāju 20,2% (95% TI: 13,4, 28,5), PR rādītāju 41,2% (95% TI: 32,2, 50,6) un stabilu slimību; ziņots 22,7%.
BICR novērtējumi kopumā atbilda pētnieka novērtējumam. Apstiprinātas atbildes reakcijas tika novērotas neatkarīgi no BRAF vai KRAS mutācijas stāvokļa un audzēja PD L1 ekspresijas līmeņa.

No 119 pacientiem 11 (9,2%) pacienti bija ≥ 75 gadus veci. Pētnieka novērtētais ORR ≥ 75 gadus veciem pacientiem bija 45,5% (95% TI: 16,7, 76,6).

Barības vada plakanšūnu karcinoma

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu salīdzinājumu ar ķīmijterapiju, un nivolumaba kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapijas izmantošanu pirmās izvēles terapijai (CA209648)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas un nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas izmantošanas drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā atklātā pētījumā CA209648. Pētījumā bija iekļauti pieauguši pacienti no 18 gadu vecuma, kuriem bija vēl neārstēta nerezecējama progresējoša, recidivējoša vai metastātiska BVPŠK. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no viņu audzēju PD-L1 statusa, un audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Pacientiem bija jābūt noteiktai ar ķīmijterapijas, staru terapijas vai ķirurģiskām metodēm neārstējamas barības vada plakanšūnu karcinomas vai adenoskvamozo šūnu karcinomas diagnozei. Pirms iekļaušanas pētījumā notikusi adjuvanta, neoadjuvanta vai radikāla ķīmijterapija, staru terapija vai kombinēta ķīmijterapija un staru terapija bija atļauta, ja tā bija izmantota kā shēma, lai mēģinātu izārstēt pacientus. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums bija ≥ 2 punkti, bija simptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs, bija aktīva autoimūna slimība, pacienti, kuri lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus vai imūnsupresantus, kā arī pacienti, kuriem bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja šūnu PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenosakāmu), reģiona (Austrumāzija pret Āzijas pārējo daļu, pret pārējām pasaules daļām), vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG skalas (0 pret 1) un metastāžu skarto orgānu skaita (≤ 1 pret ≥ 2).

Kopumā 970 pacienti tika randomizēti vai nu nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas (n = 325), vai nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas (n = 321), vai ķīmijterapijas saņemšanai (n = 324). No šiem 473 pacientiem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija ≥ 1% bija 158 pacientiem nivolumaba un ipilimumaba grupā, 158 pacientiem nivolumaba un ķīmijterapijas grupā un 157 pacientiem ķīmijterapijas grupā. Nivolumaba un ipilimumaba grupas pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma 3 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc sešām nedēļām, un nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupas pacienti katra četras nedēļas ilgā cikla laikā ik pēc divām nedēļām 1. un 15. dienā saņēma 240 mg nivolumaba, 1.–5. dienā (piecas dienas pēc kārtas) intravenozi saņēma 800 mg/m^2 fluoruracila dienā un 1. dienā intravenozi saņēma 80 mg/m^2 cisplatīna. Ķīmijterapijas grupas pacienti katra četras nedēļas ilgā cikla 1.–5. dienā (piecas dienas pēc kārtas) intravenozi saņēma 800 mg/m^2 dienā fluoruracila un 1. dienā intravenozi saņēma 80 mg/m^2 cisplatīna. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupas pacientiem, kuru kombinētā terapija tika pārtraukta ar ipilimumabu saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ, tika atļauta nivolumaba lietošanas turpināšana monoterapijas veidā. Nivolumaba un ķīmijterapijas grupas pacientiem, kam tika pārtraukta fluoruracila un/vai cisplatīna lietošana, bija atļauts turpināt terapijas shēmas pārējo sastāvdaļu lietošanu.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Pacientu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% vidējais vecums bija 63 gadi (26–85 gadi), 8,2% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 81,8% pacientu bija vīrieši, 73,1% pacientu bija Āzijas izcelsmes, un 23,3% pacientu bija baltādaini. Pacientiem bija histoloģiski apstiprināta plakanšūnu karcinoma (98,9%) vai histoloģiski apstiprināta adenoskvamozo šūnu karcinoma (1,1%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija "0" (45,2% pacientu) vai "1" (54,8% pacientu).

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija PFS (pēc BICR) un OS pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%. Sekundārie visu randomizēto pacientu definētās hierarhiskās testēšanas mērķa kritēriji bija OS, PFS (pēc BICR) un ORR (pēc BICR). Audzēja vērtēšana pēc RECIST 1.1. versijas līdz 48 nedēļai (ieskaitot) notika ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Primārās definētās analīzes laikā pēc vismaz 12,9 mēnesi ilgas novērošanas pētījumā pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% tika novērota statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 39. tabulā.

39. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)

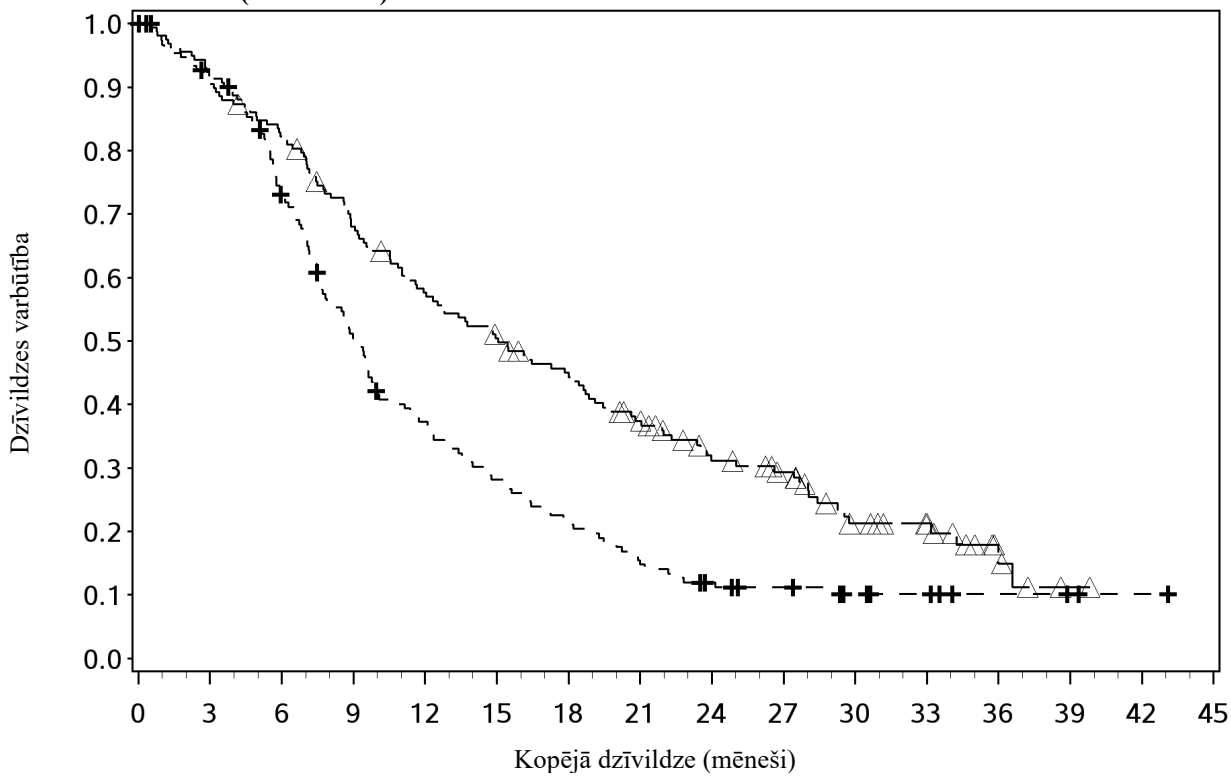
	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 158)	**ķīmijterapija[a] (n = 157)**
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Riska attiecība (99,5% TI)[b]	0,54 (0,37, 0,80)	
p vērtība[c]	< 0,0001	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[e]		
Gadījumi	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Riska attiecība (98,5% TI)[b]	0,65 (0,46, 0,92)	
p vērtība[c]	0,0023	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos[d]	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Kopējais atbildes reakcijas radītājs, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% TI)	(45,1, 61,1)	(13,8, 26,8)
Pilnīga atbildes reakcija	26 (16,5)	8 (5,1)
Daļēja atbildes reakcija	58 (36,7)	23 (14,6)
Atbildes reakcijas ilgums[e]		
Mediāna (95% TI) (mēneši)[d]	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazons	1,4+, 34,6	1,4+, 31,8+

[a] Fluoruracils un cisplatīns.
[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.
[c] Pamatojoties uz stratificētā divpusējā *log-rank* testa rezultātiem.
[d] Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.
[e] Novērtējums pēc BICR.

Atjauninātās aprakstošās analīzes laikā pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas OS uzlabošanās atbilda tai, kas tika novērota primārās analīzes laikā. OS mediāna bija 15,05 mēneši (95% TI 11,93–18,63 mēneši) nivolumaba un ķīmijterapijas grupā pret 9,07 mēnešiem (95% TI: 7,69, 10,02) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,59, 95% TI: 0,46, 0,76). PFS mediāna bija 6,93 mēneši (95% TI 5,68–8,35 mēneši) nivolumaba un ķīmijterapijas grupā pret 4,44 mēnešiem (95% TI 2,89–5,82 mēneši) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,66, 95% TI 0,50–0,87 mēneši). ORR bija 53,2% (95% TI 45,1–61,1) nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā pret 19,7 (95% TI 13,8–26,8) ķīmijterapijas grupā.

Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS un PFS līknes ir parādītas 27. un 28. attēlā.

27. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)



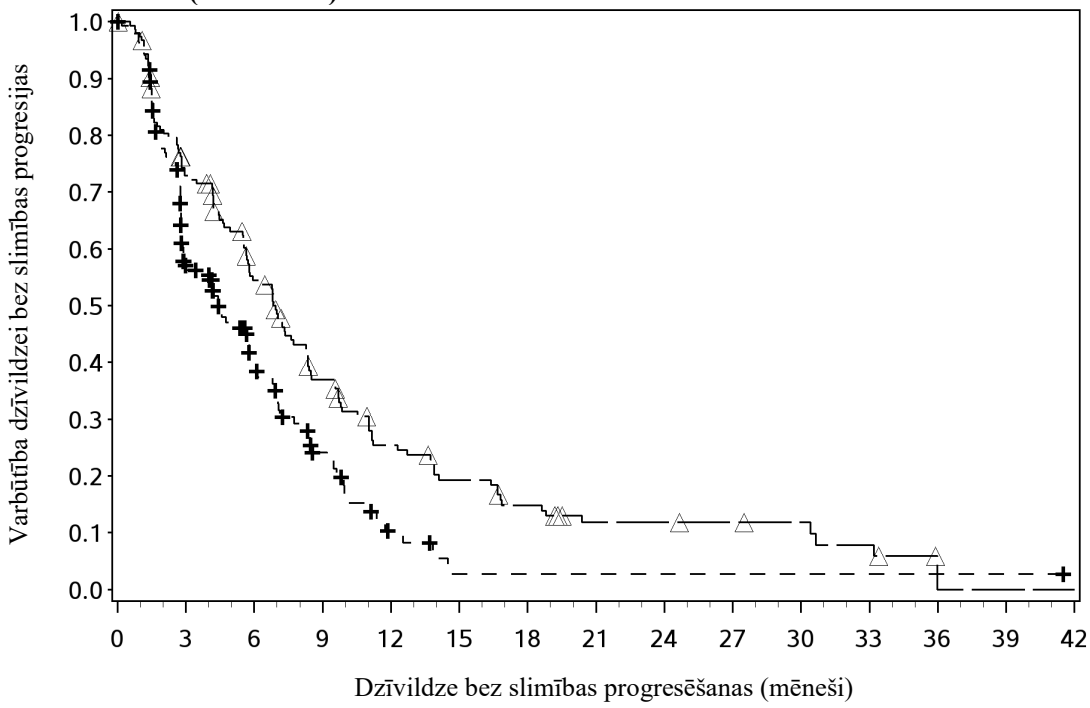
Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija															
158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Ķīmijterapija															
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

- - -△- - - Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 118/158), mediāna un 95% TI: 15,05 (11,93, 18,63)
- - -+- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 130/157), mediāna un 95% TI: 9,07 (7,69, 10,02)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas

28. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1% (CA209648)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Ķīmijterapija														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 123/158), mediāna un 95% TI: 6,93 (5,65, 8,35)
- - -┼- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 101/157), mediāna un 95% TI: 4,44 (2,89, 5,82)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas

Intravenoza zāļu forma

Randomizēts 3. fāzes pētījums par nivolumaba monoterapiju jau ārstētiem pacientiem (ONO-4538-24/CA209473)

Nivolumaba 240 mg monoterapijas drošums un efektivitāte nerezecējamas progresējošas, recidivējošas vai metastātiskas barības vada plakanšūnu karcinomas (BVPŠK) ārstēšanā tika novērtēta 3. fāzes randomizētā, aktīvi kontrolētā, atklātā pētījumā (ONO-4538-24 / CA209473). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti (20 gadus veci vai vecāki), kuri nepakļāvās vai nepanesa vismaz vienu fluoropirimidīna un platīna kombinētu terapijas shēmu, un pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa. Pacienti, kuri nepakļāvās vai nepanesa taksāna terapiju, kuriem bija simptomātiskas metastāzes smadzenēs vai kuriem bija nepieciešama ārstēšana, bija aktīva autoimūna slimība, vai patoloģijas, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, un pacienti ar acīmredzamu audzēja invāziju orgānos, kas atradās blakus barības vadam (piemēram, aorta vai elpošanas orgāni) tika izslēgti no pētījuma.

Kopumā 419 pacienti tika randomizēti 1: 1, lai saņemtu vai nu 240 mg nivolumabu, kas intravenozi ievadīts 30 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām (n = 210), vai pētnieka izvēlētu taksāna ķīmijterapiju: vai nu docetakselu (n = 65) 75 mg / m^2 intravenozi ik pēc 3 nedēļām vai paklitakselu (n = 144) 100 mg / m^2 intravenozi vienu reizi nedēļā 6 nedēļas, kam seko 1 nedēļas pārtraukums. Randomizācija tika stratificēta pēc atrašanās vietas (Japāna, salīdzinot ar pārējo pasauli), orgānu ar metastāzēm skaitu (≤ 1, salīdzinot ar ≥ 2) un audzēja PD-L1 ekspresijas (≥ 1%, dalīdzinot ar < 1% vai nenoteiktu). Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, ko pētnieks novērtēja pēc RECIST 1.1. versijas, vai līdz nepieņemamai toksicitātei. Audzēju novērtēšana tika veikta ik pēc 6 nedēļām 1 gadu un pēc tam ik pēc 12 nedēļām. Ārstēšana pēc sākotnējās pētnieka novērtētās progresēšanas bija atļauta pacientiem,

kuri saņēma nivolumabu bez straujas progresēšanas, pētnieka novērtēta ieguvuma, tolerances pret ārstēšanu, stabila funkcionālā stāvokļa un kuriem ārstēšana pēc progresēšanas neaizkavētu nenovēršamu iejaukšanos, lai novērstu nopietnas ar slimību saistītas komplikācijas progresēšanu (piemēram, metastāzes smadzenēs). Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija OS. Galvenie sekundāro efektivitātes rezultātu rādītāji bija pētnieku novērtēti ORR un PFS. Papildu tika veikta iepriekš noteiktas apakšgrupu analīze, lai novērtētu efektivitāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš noteiktā 1% līmenī. Audzēja PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: no 33 -87 gadiem), 53% bija ≥65 gadus veci, 10% bija ≥ 65 gadus veci, 87% bija vīrieši, 96% bija aziāti un 4% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (50%) vai 1 (50%).

Ar minimālo novērošanas laiku 17,6 mēneši pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai, salīdzinot ar pētnieka izvēlēto taksāna ķīmijterapiju. Efektivitātes rezultāti parādīti 40. tabulā un 29. attēlā.

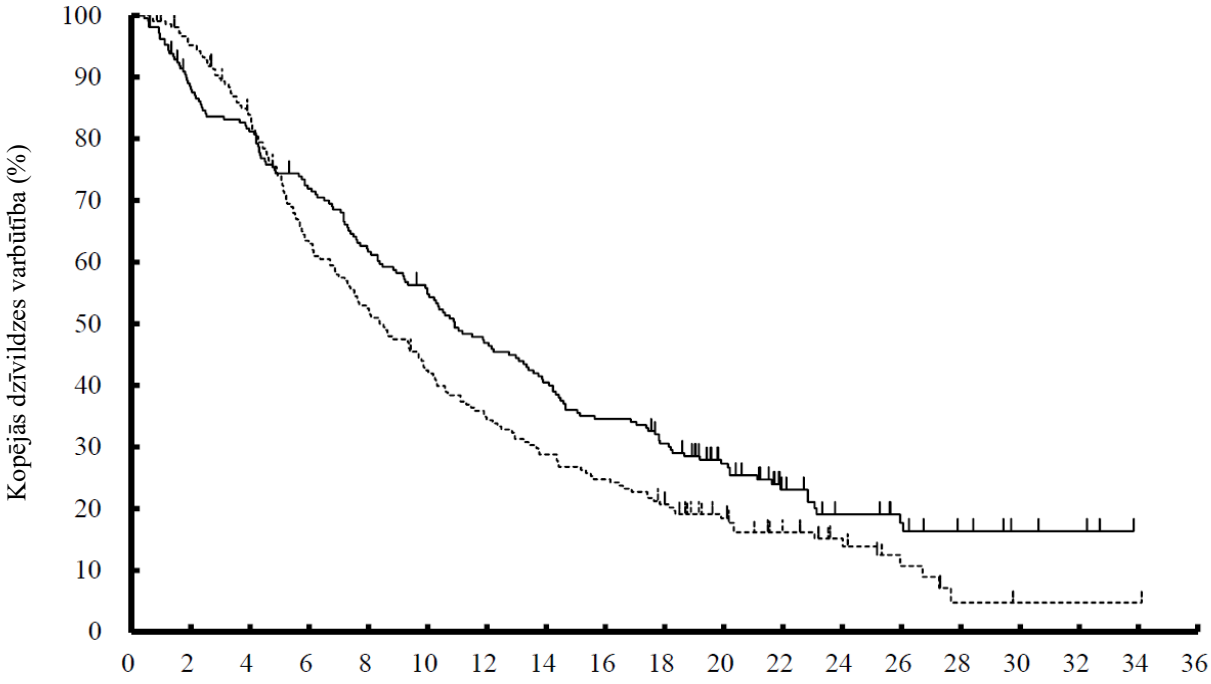
Pirmajos 2,5 mēnešos lielāks nāves gadījumu skaits bija nivolumaba grupā (32/210, 15,2%), salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu (15/209, 7,2%). Nevarēja noteikt konkrētu (-us) faktoru (-us), kas būtu saistīts ar pārragru nāvi.

40. tabula. Efektivitātes rezultāti (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumabs (n = 210)	**pētnieka izvēlētās zāles (n = 209)**
Kopējā dzīvildze[a]		
Gadījumi	160 (76%)	173 (83%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
p vērtība[c]	0,0189	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Objektīva atbildes reakcija[d, e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% TI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Daļēja atbildes reakcija	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabila slimība	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (95% TI) (mēneši)	6,9 (5.4, 11.1)	3,9 (2,8; 4,2)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[a]		
Gadījumi	187 (89%)	176 (84%)
Mediāna (95% TI) (mēneši)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Riska attiecība (95% TI)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Pamatojoties uz ITT analīzi.
[b] Pamatojoties uz stratificētu proporcionālu bīstamības modeli.
[c] Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.
[d] Pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējamo kopu (RES) analīzi, n = 171 nivolumaba grupā un n = 158 pētnieka izvēlētajā grupā.
[e] Nav nozīmīga, p vērtība 0,6323.

29. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (ONO-4538-24 / CA209473)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs

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

Pētnieka izvēle

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

———— Nivolumabs - - - - - - Pētnieka izvēle

No 419 pacientiem 48% audzēja PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%. Pārējiem 52% pacientu audzēja PD-L1 ekspresija bija < 1%. OS riska attiecība (HR) bija 0,69 (95% TI: 0,51, 0,94) ar vidējo dzīvildzi nivolumaba un taksāna ķīmijterapijas grupās attiecīgi 10,9 un 8,1 mēnešus audzēja PD-L1 pozitīvajā apakšgrupā. Audzēja PD L1 negatīvā BVPŠK apakšgrupā HR bija 0,84 (95% TI: 0,62, 1,14) ar mediāno dzīvildzi 10,9 un 9,3 mēnešus nivolumaba un ķīmijterapijas grupās.

Barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvanta ārstēšana

Intravenoza zāļu forma

Nivolumaba monoterapijas drošums un efektivitāte barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža adjuvantā ārstēšanā tika novērtēta 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā (CA209577). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti, kuri bija saņēmuši ĶRT, kam sekoja pilnīga karcinomas ķirurģiska rezekcija 16 nedēļu laikā pirms randomizācijas un kuriem bija atlikusi patoloģiska slimība, ko apstiprināja pētnieks, ar vismaz ypN1 vai ypT1. Pacienti ar sākotnējo funkcionālā stāvokļa novērtējumu ≥ 2, kuri pirms operācijas nesaņēma vienlaicīgu ĶRT, ar rezecējamu IV pakāpes slimību, aktīvu autoimūnu slimību vai patoloģiju, kuras dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, tika izslēgti no pētījuma. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa.

Kopumā 794 pacienti tika randomizēti 2: 1, lai saņemtu 240 mg nivolumaba (n = 532) vai placebo (n = 262). Pacientiem nivolumabu ievadīja intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām 16 nedēļas, pēc tam 480 mg infūzijas pa 30 minūtēm ik pēc 4 nedēļām, sākot ar 17. nedēļu. Pacientiem tika ievadīts placebo 30 minūšu laikā ar tādu pašu devu shēmu kā nivolumabs. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja PD-L1 stāvokļa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikts vai nenovērtējams),

patoloģiskā limfmezglu stāvokļa (pozitīvs ≥ ypN1 pret negatīvu ypN0) un histoloģijas (plakanšūnu pret adenokarcinomu). Ārstēšana turpinājās līdz slimības atkārtošanās brīdim, nepieņemamai toksicitātei vai kopumā līdz 1 gadam. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS), ko novērtēja pētnieks un kas definēts kā laiks starp randomizācijas datumu un pirmās atkārtošanās dienu (lokālu, reģionālu vai distancēti no primārās rezekcijas vietas) vai nāvi, kas iestājusies jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas noticis pirmais. Pacientiem, kuriem veica ārstēšanu, tika veikta audzēja atkārtošanās attēlveidošana ik pēc 12 nedēļām 2 gadus un vismaz viena skenēšana ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem no 3 līdz 5 gadiem.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 26-86); 36% vecums bija ≥ 65 gadi, bet 5% vecums bija ≥ 75 gadi. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (82%) un vīrieši (85%). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (58%) vai 1 (42%).

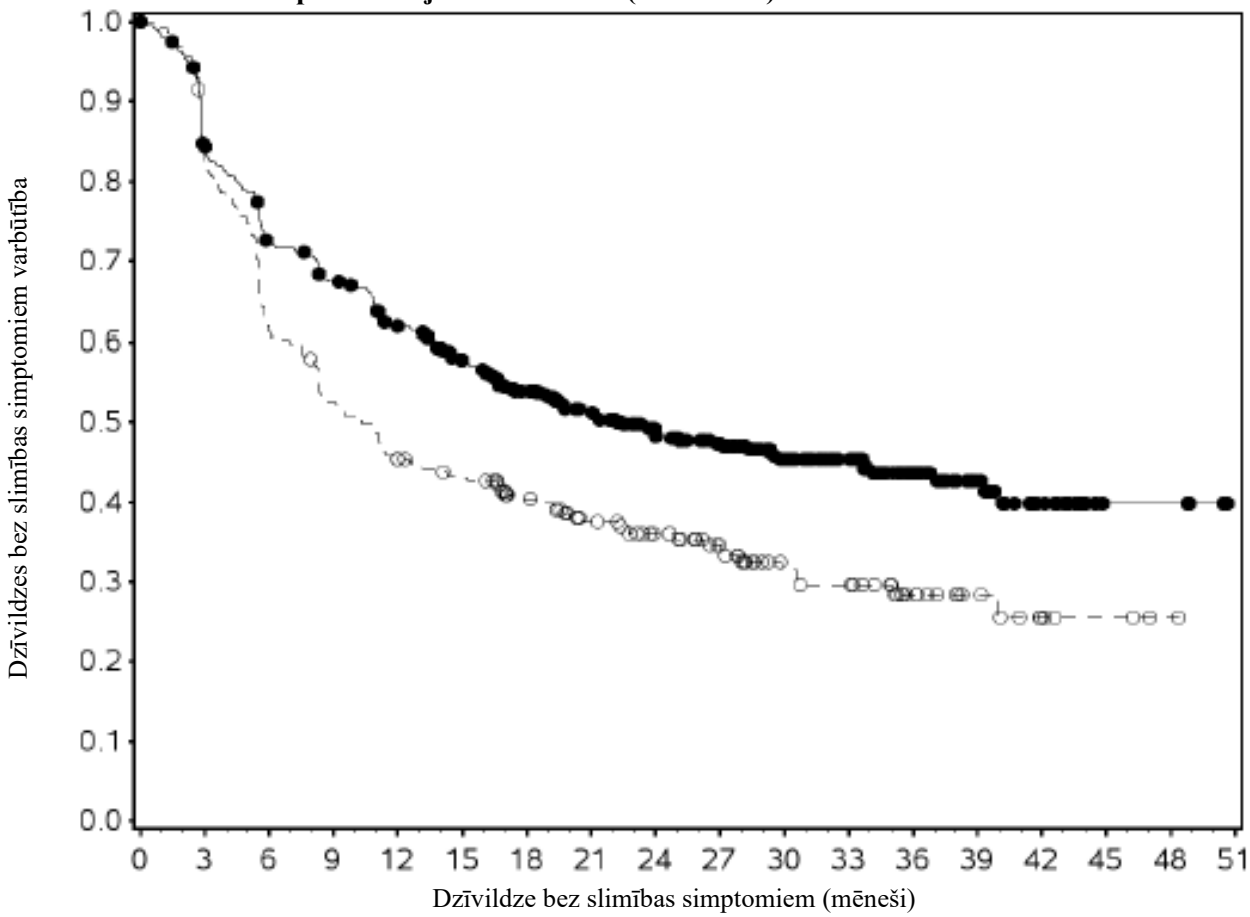
Primārajā iepriekš noteiktajā starpposma analīzē (minimālais novērošanas ilgums 6,2 mēneši, novērošanas ilguma mediāna 24,4 mēneši) pētījumā netika pierādīta statistiski nozīmīga DFS uzlabošanās pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba saņemšanai, salīdzinot ar placebo. Pētnieka noteiktā DFS mediāna bija 22,41 mēnesis (95% TI: 16,62, 34,00) nivolumaba grupā salīdzinājumā ar 11,04 mēnešiem (95% TI: 8,34, 14,32) placebo grupā, HR 0,69 (96,4% TI: 0,56, 0,86), p vērtība < 0,0003. Primārā DFS analīze ietvēra cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai. DFS rezultāti ar cenzūru jaunai pretvēža ārstēšanai un bez tās bija konsekventi. Atjauninātā aprakstošā DFS analīzē, kad minimālais novērošanas ilgums bija 14 mēneši, bet novērošanas ilguma mediāna – 32,2 mēneši –, tika apstiprināts DFS uzlabojums. Šīs aprakstošās sekundārās analīzes efektivitātes rezultāti ir parādīti 41. tabulā un 30. attēlā.

41. tabula. Efektivitātes rezultāti (CA209577)

	nivolumabs (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Dzīvildze bez slimības simptomiem[a] ar minimālo novērošanas laiku līdz 14 mēnešiem[c]		
Gadījumi (%)	268 (50)	171 (65)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Rādītājs (95% TI) pēc 6 mēnešiem	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Pamatojoties uz visiem randomizētajiem pacientiem.
[b] Pamatojoties uz stratificētu *cox* proporcionālā riska modeli.
[c] Aprakstoša analīze, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2021. gada 18. februāris.

30. attēls. Kaplana-Meijera DFS līknes (CA209577)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs																	
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

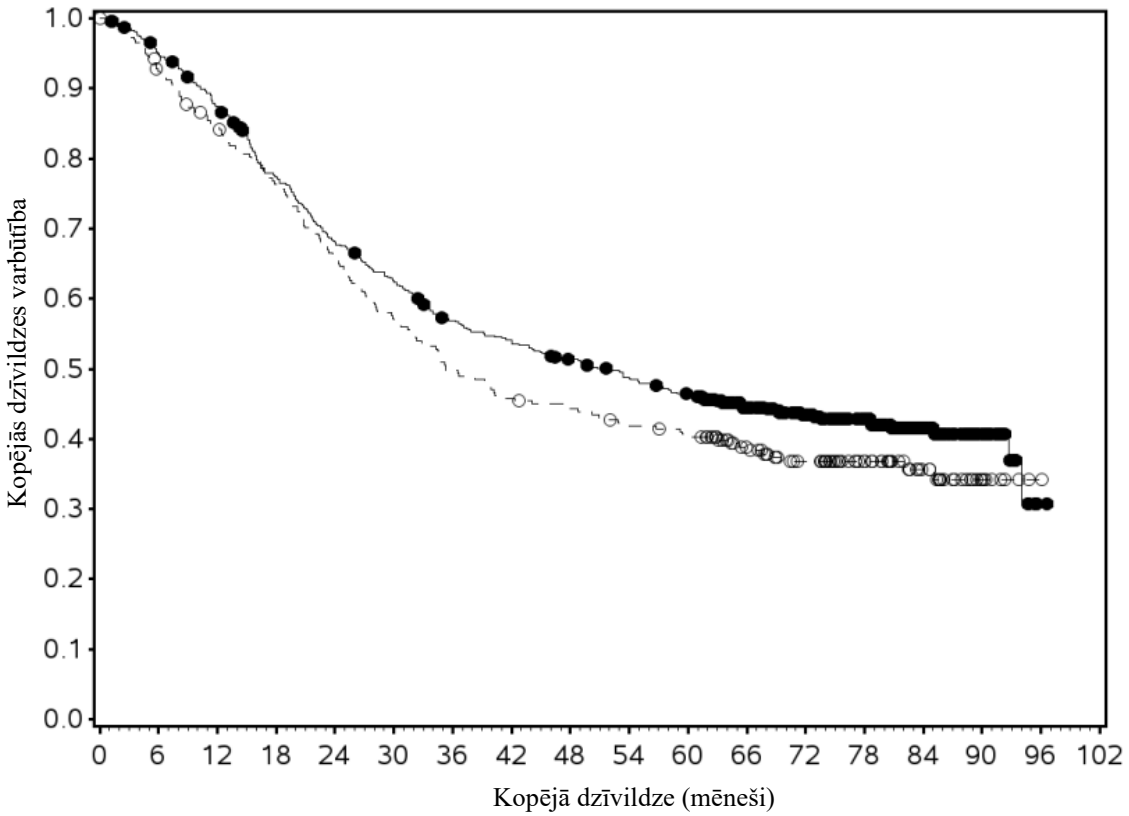
—●—— Nivolumabs (gadījumi: 268/532), mediāna un 95% TI: 22,41 (16,95; 33,64)

- - -○- - - Placebo (gadījumi: 171/262), mediāna un 95% TI: 10,35 (8,31; 13,93)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2021. gada 18. februāris; minimālais novērošanas laiks 14 mēneši.

Galīgajā OS analīzē ar minimālo novērošanas periodu 60 mēneši OS HR bija 0,85 (95,87% TI: 0,70; 1,04), p vērtība = 0,1064. OS mediāna bija 51,71 (95% TI: 41,03; 61,63) mēnesis nivolumaba grupā salīdzinājumā ar 35,25 (95% TI: 30,72; 48,76) mēnešiem placebo grupā. Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS līknes ir parādītas 31. attēlā.

31. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes (CA209577)



Nivolumabs
532 501 460 402 354 325 292 278 261 244 230 185 150 111 59 22 1 0
Placebo
262 239 217 195 168 146 127 117 112 105 101 80 64 46 26 8 1 0

—●—— Nivolumabs (gadījumi: 299/532), mediāna un 95% TI: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -❍- - - Placebo (gadījumi: 162/262), mediāna un 95% TI: 35,25 (30,72; 48,76)
Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2024. gada 17. decembrim; minimālais novērošanas laiks 60 mēneši.

Kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinoma

Intravenoza zāļu forma
240 mg nivolumaba drošums un efektivitāte ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar ķīmijterapiju (nivolumaba deva un shēma, kas izvēlēta atkarībā no izmantotās ķīmijterapijas shēmas, skatīt zemāk) tika novērtēta randomizētā, atklātā pētījumā (CA209649). Pētījumā piedalījās pieauguši pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar iepriekš neārstētu progresējošu vai metastātisku kuņģa, gastroezofageālā savienojuma (GES) vai barības vada adenokarcinomu, bez iepriekšējas sistēmiskas ārstēšanas (ieskaitot HER2 inhibitorus) un ar funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem 0 vai 1. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja šūnu PD-L1 statusa, un audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Retrospektīva pacienta audzēja PD-L1 stāvokļa atkārtota novērtēšana, izmantojot CPS, tika veikta, izmantojot randomizācijai izmantotos PD-L1 iekrāsotos audzēja paraugus. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar zināmiem HER2 pozitīviem audzējiem, kuriem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem bija ≥ 2, neārstētas centrālās nervu sistēmas metastāzes vai kuriem bija aktīva, zināma vai autoimūna slimība vai aizdomas par to vai medicīniski stāvokļi, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Kopumā pētījumā tika iekļauti 643 pacienti ar HER2 nenoteiktu statusu (40,3% no pētījuma populācijas). Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja šūnu PD-L1 statusa (≥ 1% pret < 1% vai nenoteikta), reģiona (Āzija pret ASV pret pārējo pasauli), funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG (0 pret 1) un ķīmijterapijas režīma. Ķīmijterapija sastāvēja no FOLFOX (fluoruracila, leikovorīna un oksaliplatīna) vai CapeOX (kapecitabīna un oksaliplatīna).

Kopumā 1581 pacients tika randomizēts, lai saņemtu nivolumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju vai ķīmijterapiju. No tiem 955 pacientiem PD-L1 CPS bija ≥ 5; 473 nivolumaba plus ķīmijterapijas grupā un 482 ķīmijterapijas grupā. Pacienti nivolumaba un ķīmijterapijas grupā saņēma 240 mg nivolumaba intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā kombinācijā ar FOLFOX (oksaliplatīns 85 mg/m^2, leikovorīns 400 mg/m^2 un 400 mg/m^2 fluoruracila intravenozi 1. dienā un fluoruracilu 1200 mg/m^2 intravenozi nepārtrauktas infūzijas veidā 24 stundas dienā vai saskaņā ar vietējiem standartiem 1. un 2. dienā) ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg nivolumaba intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā kombinācijā ar CapeOX (oksaliplatīns 130 mg/m^2 intravenozi 1. dienā un 1000 mg kapecitabīna) /m^2 iekšķīgi divas reizes dienā 1.-14. dienā) ik pēc 3 nedēļām. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus tikai nivolumaba gadījumā. Pacientiem, kuri saņēma nivolumabu un ķīmijterapiju un kuriem ķīmijterapija tika pārtraukta, nivolumaba monoterapiju bija atļauts lietot pa 240 mg ik pēc 2 nedēļām, 360 mg ik pēc 3 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām līdz 24 mēnešiem pēc ārstēšanas sākuma. Audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 6 nedēļām līdz 48. nedēļai (ieskaitot), pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Pacientiem ar PD L1 CPS ≥ 5 vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 18-90), 11% bija ≥ 75 gadus veci, 71% bija vīrieši, 25% bija Āzijas izcelsmes un 69% bija baltās rases pārstāvji. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc ECOG kritērijiem bija 0 (42%) vai 1 (58%). Audzēja atrašanās vietas sadalījums bija kuņģis (70%), GES (18%) un barības vads (12%).

Primārie efektivitātes rādītāji bija PFS (pēc BICR) un OS, kas novērtēti pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5, pamatojoties uz PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundārie parametri pēc iepriekš noteiktās hierarhiskās pārbaudes bija OS pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 1 un visiem randomizētiem pacientiem; citi parametri ietvēra ORR (BICR) PD-L1 CPS ≥ 5 un visus randomizētos pacientus. Sākotnēji iepriekš noteiktā analīzē ar minimālo novērošanas laiku 12,1 mēnesis pētījums parādīja statistiski nozīmīgu OS un PFS uzlabošanos pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5. Vidējā OS bija 14,4 mēneši (95% TI: 13,1, 16.2) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 11,1 mēnesi (95% TI: 10,0, 12,1) ķīmijterapijai (HR = 0,71; 98,4% TI: 0,59, 0,86; p vērtība < 0,0001). Vidējais PFS bija 7,69 mēneši (95% TI: 7,03, 9,17) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 6,05 mēnešiem (95% TI: 5,55, 6,90) ķīmijterapijai (HR = 0,68; 98% TI: 0,56, 0,81; p vērtība < 0,0001). ORR bija 60% (95% TI: 55, 65) nivolumabam kombinācijā ar ķīmijterapiju, salīdzinot ar 45% (95% TI: 40, 50) ķīmijterapijai.

Atjauninātajā aprakstošajā analīzē, kuras minimālais novērošanas laiks bija 19,4 mēneši, OS uzlabojumi atbilda primārajai analīzei. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 42. tabulā, kā arī 32. un 33. attēlā.

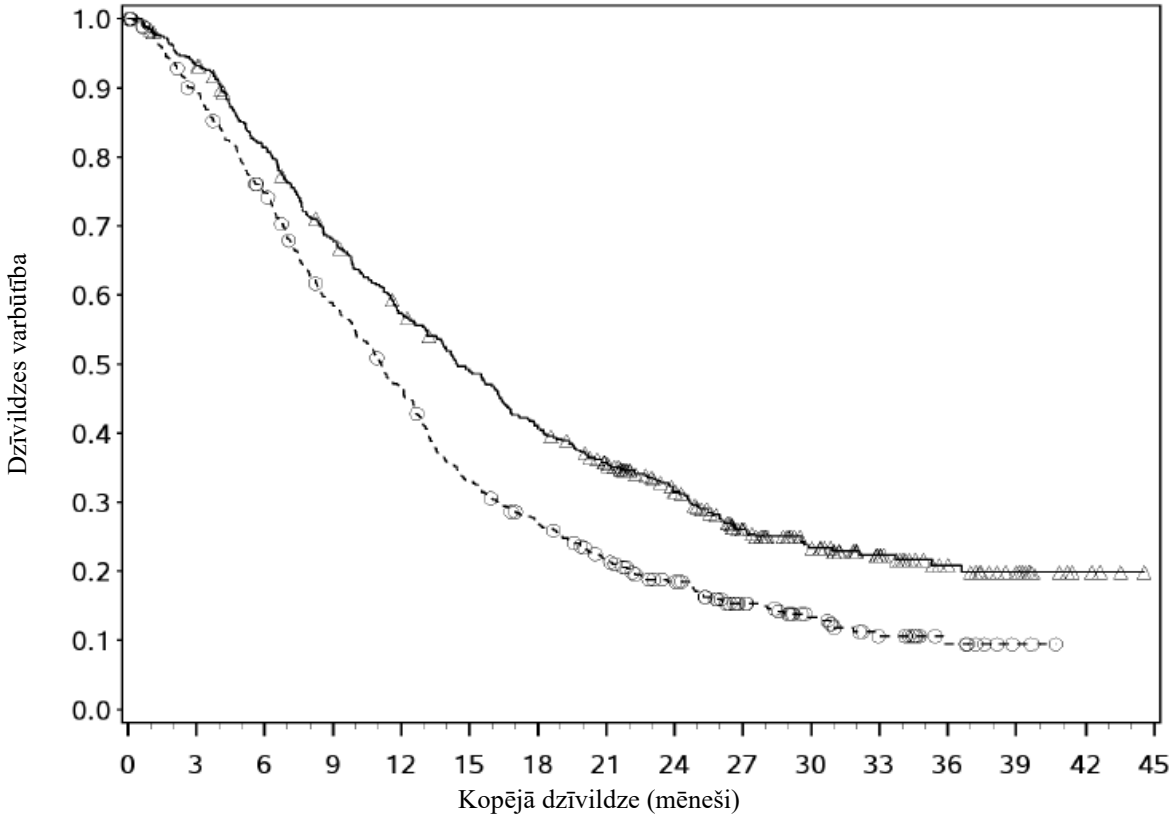
42. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 473)	**ķīmijterapija (n = 482)**
	Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši[a]	
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	344 (73%)	397 (82%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas[d]		
Gadījumi	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Rādītājs (95% TI) pēc 12 mēnešiem	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	nivolumabs + ķīmijterapija (n = 473)	ķīmijterapija (n = 482)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs[d,e]	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% TI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Pilnīga atbildes reakcija	12,2%	6,7%
Daļēja atbildes reakcija	47,9%	38,5%
Atbildes reakcijas ilgums[d,e]		
Mediāna (95% TI) (mēneši)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Aprakstoša analīze, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz: 2021. gada 4. janvāris.
[b] Pamatojoties uz stratificētu *long Cox* proporcionālā riska modeli.
[c] Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.
[d] BICR apstiprināts
[e] Pamatojoties uz pacientiem ar izmērāmu slimību sākotnējā stāvoklī

32. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

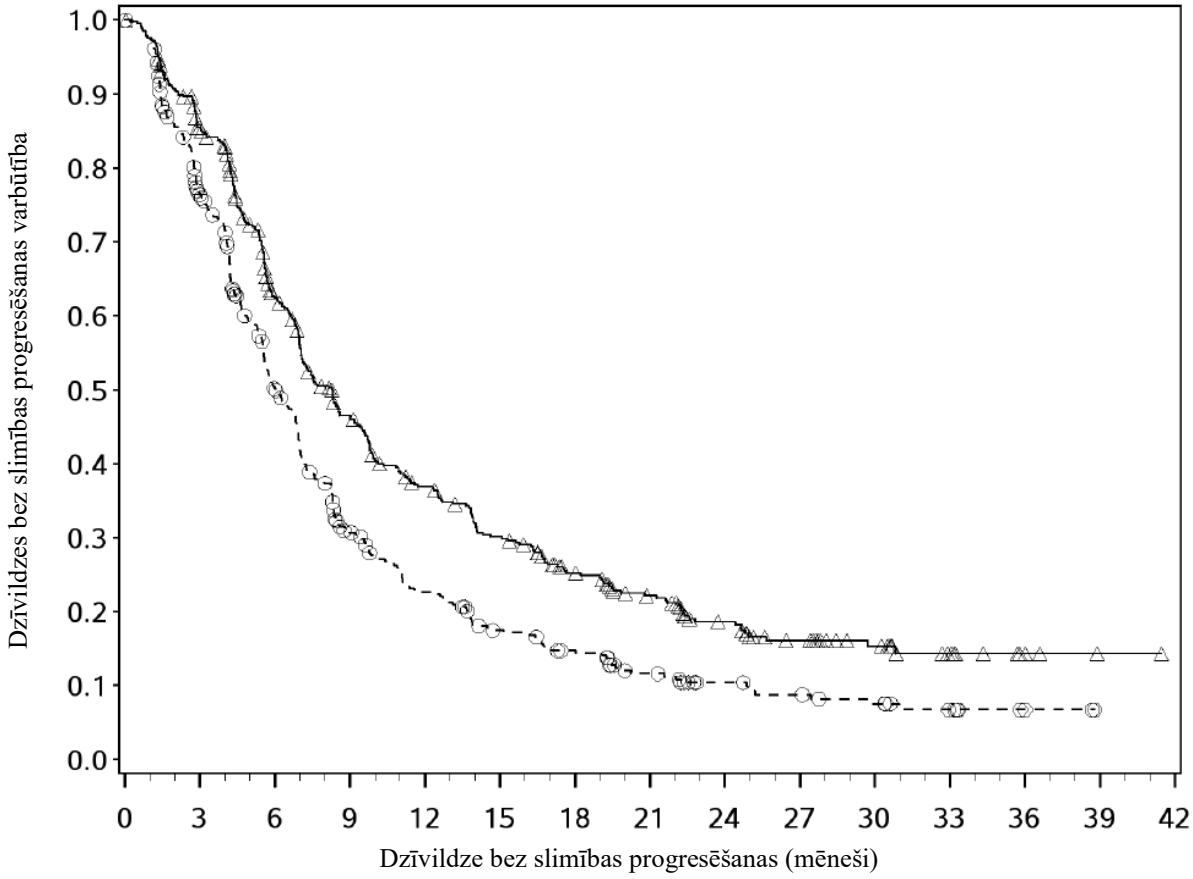


Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija															
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0
Ķīmijterapija															
482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 344/473), mediāna un 95% TI: 14,42 (13,14, 16,26)
- - -❍- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 397/482), mediāna un 95% TI: 11,10 (10,02; 12,09)
Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši

33. attēls. Kaplana-Meijera PFS līknes pacientiem ar PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ķīmijterapija														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Ķīmijterapija														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— Nivolumabs + ķīmijterapija (gadījumi: 342/473), mediāna un 95% TI: 8,31 (7,03, 9,26)
- - -❍- - - Ķīmijterapija (gadījumi: 397/482), mediāna un 95% TI: 6,05 (5,55; 6,90)
Minimālais novērošanas laiks 19,4 mēneši

<u>*Hepatocelulāra karcinoma*</u>

Intravenoza zāļu forma

1 mg/kg nivolumaba kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumabu drošums un efektivitāte, lietojot ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam seko 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām, nerezecējamas vai metastātiskas hepatocelulāras karcinomas (HCK) pirmās izvēles terapijā tika novērtēta 3. fāzes, randomizētā, aktīvi kontrolētā, atklātā pētījumā (CA2099DW). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar histoloģiski apstiprinātu HCK, A klasi pēc *Child-Pugh*, ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1 un bez iepriekšējas sistēmiskas terapijas progresējošas slimības gadījumā. Ezofagogastroduodenoskopija pirms iekļaušanas nebija obligāta. Pētījumā tika iekļauti pieaugušie, kuru slimība nebija piemērota ķirurģiskai un/vai lokoreģionālai terapijai vai progresēja pēc tās. Iepriekšēja neoadjuvanta vai adjuvanta sistēmiskā terapija bija atļauta. Pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, metastāzēm smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, pacienti, kuriem iepriekš veikta aknu transplantācija, anamnēzē bija aknu encefalopātija (12 mēnešu laikā pirms randomizācijas), klīniski nozīmīgs ascīts, medicīniski stāvokļi, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, HIV infekcija vai aktīva vienlaicīga B hepatīta vīrusa (HBV) un C hepatīta vīrusa (HCV) infekcija, vai HBV un D hepatīta vīrusa (HDV) infekcija, pētījumā netika iekļauti. Randomizācija tika stratificēta pēc etioloģijas (HBV, salīdzinot ar HCV, salīdzinot ar vīrusa

neesamību), makrovaskulāras invāzijas un/vai ekstrahepatiskās izplatības (ir vai nav) un alfa fetoproteīna līmeņa (≥ 400 vai < 400 ng/ml).

Kopumā 668 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (n = 335), vai pēc pētnieka izvēles lenvatinibu vai sorafenibu (n = 333). Pētnieka izvēlētajā grupā 85% un 15% ārstēto pacientu saņēma attiecīgi lenvatinibu vai sorafenibu. Pacienti nivolumaba un ipilimumaba grupā saņēma 1 mg/kg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar 3 mg/kg ipilimumaba ik pēc 3 nedēļām ne vairāk par 4 devām, kam sekoja 480 mg nivolumaba monoterapija ik pēc 4 nedēļām. Pacienti pētnieku izvēlētajā grupā saņēma vai nu lenvatinibu 8 mg dienā iekšķīgi (ja ķermeņa masa < 60 kg), vai 12 mg dienā iekšķīgi (ja ķermeņa masa ≥ 60 kg), vai sorafenibu 400 mg divas reizes dienā iekšķīgi. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pacientiem, kuri pārtrauca kombinēto terapiju ipilimumaba nevēlamo blakusparādību dēļ, tika atļauts turpināt nivolumaba lietošanu monoterapijas veidā. Audzēju novērtēja terapijas sākumā, pēc randomizācijas 9. un 16. nedēļā, pēc tam ik pēc 8 nedēļām līdz 48 nedēļām un pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai, ārstēšanas pārtraukšanai vai turpmākas terapijas uzsākšanai.

Sākotnējie raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti dažādās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 20–89), 53% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 16% pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 53% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 44% pacientu bija aziāti, 2,2% pacientu bija melnās rases un 82% pacientu bija vīrieši. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (71%) vai 1 (29%). Trīsdesmit četriem procentiem (34%) pacientu bija HBV infekcija, 28% bija HCV infekcija, un 36% nebija nekādu HBV vai HCV infekcijas pazīmju. Deviņpadsmit procentiem (19%) pacientu bija alkohola izraisīta aknu slimība un 11% bija nealkoholiskā taukaino aknu slimība. Lielākajai daļai pacientu sākotnēji bija BCLC rādītājs atbilstoši C stadijai (73%), 19% bija atbilstoši B stadijai un 6% — A stadijai. Pacienti ar *Child-Pugh* rādītāju 5, 6 un ≥ 7 bija attiecīgi 77%, 20% un 3%. Kopumā 54% pacientu bija ekstrahepatiska izplatība; 25% bija makrovaskulāra invāzija; un 33% AFP līmenis bija ≥ 400 µg/l.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz OS un ORR pacientiem, kuri tika randomizēti nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā, salīdzinot ar pētnieka izvēlēto lenvatiniba vai sorafeniba grupu. Efektivitātes rezultāti ir parādīti 43. tabulā un 34. attēlā.

43. tabula. Efektivitātes rezultāti pirmās izvēles HCK terapijā (CA2099DW)[a]

	nivolumabs + ipilimumabs (n = 335)	**lenvatinibs vai sorafenibs (n = 333)**
Kopējā dzīvildze		
Gadījumi	194 (58%)	228 (68%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Riska attiecība (95% TI)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
p vērtība[c]	0,0180	
Kopējais atbildes reakcijas radītājs, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% TI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p vērtība[c]	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Daļēja atbildes reakcija (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)[d]		
Mediāna (95% TI)	30,4 (21,2; NP)	12,9 (10,2; 31,2)

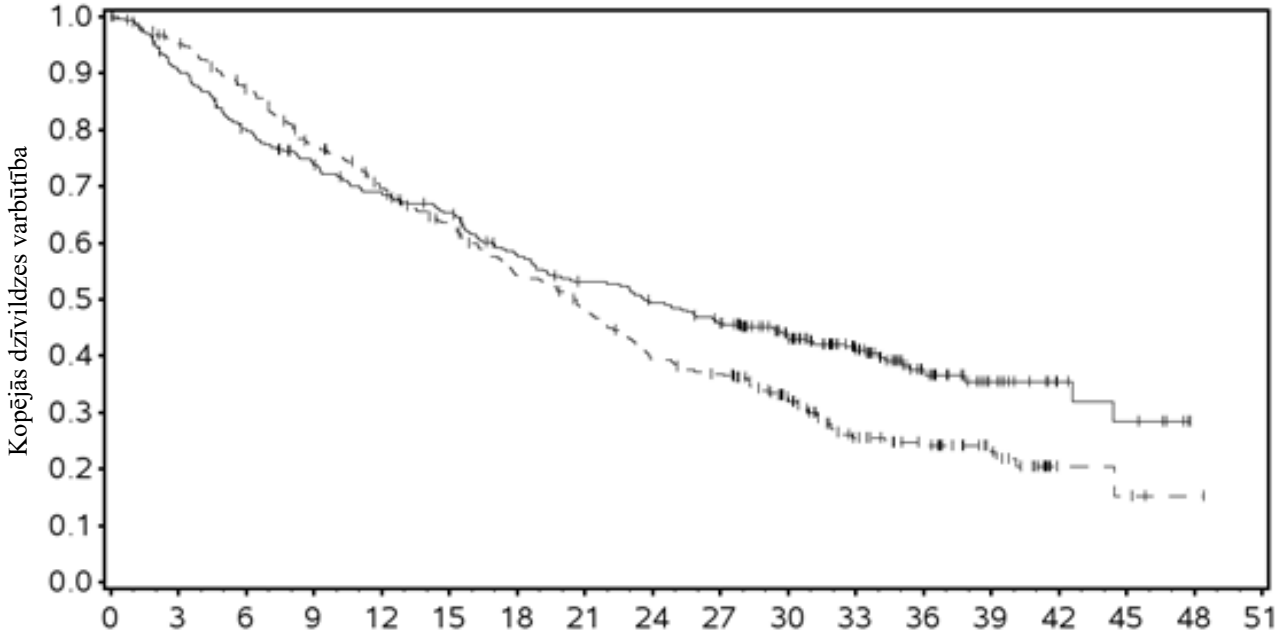
[a] Minimālais novērošanas laiks 26,8 mēneši. Novērošanas laika mediāna 35,2 mēneši.

[b] Pamatojoties uz stratificēto Koksa proporcionālā riska modeli.

[c] Pamatojoties uz divpusēju stratificētu log-rank testu. Statistiskās nozīmības robeža: p vērtība ≤ 0,0257.

[d] Novērtēja BICR, izmantojot RECIST 1.1. versiju.
[e] Pamatojoties uz divpusēju stratificētu Kohrana-Mantela-Henzela testu. Statistiskās nozīmības robeža: p vērtība ≤ 0,025.

34. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne pirmās izvēles terapijas pacientiem ar HCK (CA2099DW)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Pētnieka izvēle																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 194/335), mediāna un 95% TI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - Levatinibs vai sorafenibs (gadījumi: 228/333), mediāna un 95% TI: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatriskā populācija

Subkutāna zāļu forma
Nav veikti īpaši pētījumi par OPDIVO šķīdumu injekcijām pediatriskajiem pacientiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par OPDIVO šķīdumu injekcijām subkutānai lietošanai ļaundabīgu audzēju ārstēšanā visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (izņemot centrālās nervu sistēmas audzējus, asinsrades un limfoīdo audu audzējus, kas nav Hodžkina limfoma) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Drošums un efektivitāte gados vecākiem pacientiem

Kopumā drošuma un efektivitātes atšķirības gados vecākiem (vismaz 65 gadus veciem) pacientiem un gados jaunākiem (līdz 65 gadus veciem) pacientiem nav novērotas. Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar GKPŠV, melanomas adjuvanto terapiju un BV un GES vēža adjuvanto terapiju ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nivolumaba šķīduma injekcijām farmakokinētika (FK) tika novērtēta, izmantojot populācijas FK pieeju. FK tika pētīta ar 1200 mg devu, ko ievadīja vairākās devās ik pēc 4 nedēļām.

Nivolumaba vidējā koncentrācija serumā laikā 28 dienās (Cavgd28) uzrādīja subkutāni ievadāma nivolumaba (77,4 µg/ml) līdzvērtību ar intravenozi ievadāmu nivolumabu (36,9 µg/ml), un ģeometriskā vidējā attiecība bija 2,098 (90% TI: 2,001; 2,200). Nivolumaba minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī (C_{minss}) uzrādīja subkutāni ievadāma nivolumaba (122,2 µg/ml) līdzvērtību ar intravenozi ievadāmu nivolumabu (68,9 µg/ml), un ģeometriskā vidējā attiecība bija 1,774 (90% TI: 1,633, 1,927).

Uzsūkšanās

Nivolumaba šķīduma injekcijām vidējā uzsūkšanās ātruma konstante (Ka) un biopieejamība (F) ir attiecīgi 0,0123 h-1 (vai 0,295 1. diena) un 78,8%. Maksimālās koncentrācijas tika sasniegtas aptuveni pēc 6 dienām.

Izkliede

Vidējais ģeometriskais (CV%) izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (Vss) ir 6,32 l (21,3%).

Eliminācija

Nivolumaba šķīduma injekcijām klīrenss (CL) cilvēkiem laika gaitā samazinās ar vidējo maksimālo samazinājumu no sākotnējām vērtībām (CV%) par 24,6% (15,8%), kā rezultātā pacientiem ar NŠK ģeometriskais vidējais (CV%) līdzsvara stāvokļa klīrenss (CLss) ir 7,18 ml/h (52,3%); CLss samazināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Vidējais ģeometriskais (CV%) eliminācijas pusperiods (t1/2) ir 26,5 dienas (32,1%).

Īpašas pacientu grupas

Tālāk norādītajiem faktoriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz nivolumaba injekciju šķīduma biopieejamību: dzimums un funkcionālā stāvokļa statuss. Tālāk norādītajiem faktoriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz nivolumaba šķīduma injekcijām klīrensu: ķermeņa masa (35-153 kg), dzimums, eGFR (24-124 ml/min/1,73 m^2) vai funkcionālā stāvokļa statuss.

Nieru darbības traucējumi
Intravenozā nivolumaba populācijas FK analīzē nieru darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba CL tika vērtēta pacientiem ar viegliem (GFĀ < 90 un ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), vidēji smagiem (GFĀ < 60 un ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 un ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli nieru darbības rādītāji (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342). Klīniski nozīmīgas nivolumaba CL atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem netika novērotas. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Intravenozā nivolumaba populācijas FK analīzē aknu darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba CL tika vērtēta pacientiem ar dažādiem audzēja veidiem (NSŠPV, SŠPV, melanoma, NŠK, GKPŠK, UK, kuņģa vēzis un kHL) ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija no 1,0 × līdz 1,5 × NAR vai ASAT > NAR atbilstoši Nacionālā vēža institūta aknu disfunkcijas kritērijiem; n = 351) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija no > 1,5 × līdz 3 × NAR un jebkāds ASAT; n = 10), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli aknu darbības rādītāji (kopējā bilirubīna un ASAT koncentrācija ≤ NAR; n = 3096). Klīniski nozīmīgas nivolumaba CL atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem nekonstatēja. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar HCK (viegli aknu darbības traucējumi: n = 152; vidēji smagi aknu darbības traucējumi: n = 13). Nivolumaba lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības

traucējumiem (kopējā bilirubīna koncentrācija > 3 × NAR un jebkāda ASAT vērtība; skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Peļu grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-L1 signālu blokāde izjauc toleranci pret augli un palielina augļa bojāejas biežumu. Nivolumaba ietekme uz prenatālo un postnatālo attīstību tika novērtēta mērkaķiem, kuriem no organoģenēzes sākuma pirmajā trimestrī līdz dzemdībām nivolumabs tika ievadīts divas reizes nedēļā, un nivolumaba iedarbība (pamatojoties uz AUC) 8 vai 35 reizes pārsniedza iedarbību pēc nivolumaba lietošanas klīniskā devā 3 mg/kg. Sākot ar trešo trimestri, devatkarīgi palielinājās augļa mirstība un neonatālā mirstība.

Pārējie pēcnācēji mātītēm, kurām tika ievadīts nivolumabs, izdzīvoja līdz paredzētajam dzemdību laikam, un tiem netika novērotas ar zālēm saistītas klīniskas pazīmes, novirzes no normālas attīstības, ietekme uz orgāniem vai ķermeņa masu vai makroskopiskas vai mikroskopiskas patoloģiskas izmaiņas. Augšanas indikatoru rezultāti, kā arī teratogenitātes, imunoloģisko un klīniskās patoloģijas rādītāju vērtēšanas rezultāti 6 mēnešu laikā pēc dzimšanas bija līdzīgi kontroles grupai. Tomēr, ņemot vērā darbības mehānismu, augļa pakļaušana nivolumaba iedarbībai var paaugstināt ar imunitāti saistīto traucējumu rašanās vai normālas imūnās atbildes reakcijas pārmaiņu risku, un PD-1 gēna pelēm ziņots par traucējumiem, kas saistīti ar imunitāti.

Fertilitātes pētījumi ar nivolumabu nav veikti.

Subkutāna zāļu forma

Hialuronidāze ir atrodama lielākajā daļā cilvēka ķermeņa audu. Neklīniskie dati par rekombinanto cilvēka hialuronidāzi neliecina par īpašu risku cilvēkam, pamatojoties uz standarta atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, ieskaitot drošuma farmakoloģiskos mērķa kritērijus. Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi ar rHuPH20 pie lielas sistēmiskas iedarbības atklāja toksisku iedarbību uz embriju un augli pelēm, bet neuzrādīja teratogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)
Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Pentetīnskābe (dietilēnetriamīnpentaetiķskābe)
Polisorbāts 80 (E433)
Metionīns
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Uzglabāšana šļircē

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc pārvietošanas no flakona uz šļirci jāizlieto nekavējoties, jo zāles nesatur nekādus pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus. Ja OPDIVO šķīdumu injekcijām, kas pārnests uz šļirci, neizmanto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas, līdz 7 dienām un/vai istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un istabas apgaismojumā līdz 8 stundām. Izmest, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz šos ierobežojumus. Sagatavojot šļirci injekcijai, jānodrošina aseptiski apstākļi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šļirces sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPDIVO 300 mg šķīdums injekcijām: I klases stikla flakons, kas satur 2,5 ml šķīduma injekcijām, ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu ar plastmasas violetu noplēšamu vāciņu.

OPDIVO 600 mg šķīdums injekcijām: I klases stikla flakons, kas satur 5 ml šķīduma injekcijām, ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu ar plastmasas oranžu noplēšamu vāciņu.

Viens flakons iepakojumā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zāles drīkst sagatavot tikai apmācīti darbinieki saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Šļirces sagatavošana

OPDIVO šķīdums injekcijām ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un ir gatavs lietošanai.

OPDIVO šķīdumu injekcijām NEDRĪKST atšķaidīt vai sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

OPDIVO šķīdums injekcijām ir saderīgs ar polipropilēnu, polikarbonātu, polietilēnu, poliuretānu, polivinilhlorīdu, fluorētu etilēna propilēnu un nerūsošo tēraudu.

OPDIVO šķīdumam injekcijām jābūt dzidram līdz opalescējošam, bezkrāsainam līdz dzeltenam šķīdumam. Pirms lietošanas vizuāli apskatiet un izmetiet, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai satur svešas izcelsmes daļiņas, izņemot dažas caurspīdīgas vai baltas daļiņas.

Nekratiet flakonu.

Aprēķiniet nepieciešamo OPDIVO injekciju šķīduma flakonu skaitu, pamatojoties uz parakstīto devu.

Pirms devas ievilkšanas ļaujiet flakonam(-iem) sasniegt istabas temperatūru.

Lai ievilktu zāles no flakona, ir nepieciešama šļirce un pārnešanas adata. OPDIVO šķīdumu injekcijām var ievadīt subkutāni, izmantojot 23G-25G hipodermisku injekcijas adatu vai subkutānas ievadīšanas komplektu (piemēram, ar spārniņiem/tauriņveida).

Ievelciet nepieciešamo tilpumu 5 ml (600 mg), 7,5 ml (900 mg) vai 10 ml (1 200 mg) saskaņā ar ieteicamo devu.

Hipodermiskā injekcijas adata ir jāpievieno šļircei tieši pirms ievadīšanas, lai izvairītos no nosprostošanas.

Sagatavoto devu ieteicams lietot nekavējoties.

Ja nepieciešama uzglabāšana (skatīt 6.3. apakšpunktu), pirms uzglabāšanas uzlieciet šļirces uzgali.

Ja šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šķīdumam sasniegt apkārtējās vides temperatūru.

Atkritumu likvidēšana
Izmetiet neizlietoto šķīdumu, kas palicis flakonā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1014/005
EU/1/15/1014/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū paredzams laist OPDIVO, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu nozīmēt OPDIVO, būs pieejamas pacientiem paredzētas kartītes.

- **Pacienta kartītei** jāsatur šādi galvenie ziņojumi.

- OPDIVO terapija var paaugstināt tādu blakusparādību risku kā:
  - ar imunitāti saistīts pneimonīts;
  - ar imunitāti saistīts kolīts;
  - ar imunitāti saistīts hepatīts;
  - ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi;
  - ar imunitāti saistītas endokrinopātijas;
  - ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas;
  - citas ar imunitāti saistītas BP;

- Drošuma problēmas pazīmes vai simptomi, un kad nepieciešama VAS palīdzība.

- OPDIVO nozīmējušā ārsta kontaktinformācija.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
1. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai labāk izskaidrotu ipilimumaba nozīmi nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas terapijas efektivitātē un toksicitātē, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz randomizētu klīnisko pētījumu rezultāti, kuros salīdzināta nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu un nivolumaba monoterapijas efektivitāte un drošums iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēju vai augstu progresējošas nieru šūnu karcinomas risku un atbilstošu PD-L1 ekspresijas līmeni. Šis pētījums jāveic atbilstoši saskaņotam protokolam.	Līdz 2027. gada 28. februārim
2. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai sīkāk raksturotu nivolumaba efektivitāti, lietojot to kā adjuvantu terapiju pieaugušiem pacientiem ar muskuļus invadējušu uroteliālu karcinomu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz OS dati no 2. starpposma analīzes un III fāzes pētījuma CA209274 galīgā OS analīze par populāciju ar PD-L1 ekspresijas līmeni ≥ 1%.	Līdz 2027. gada 31. decembrim
3. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai sīkāk raksturotu nivolumaba efektivitāti, lietojot to kā adjuvanto terapiju pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar IIB vai IIC stadijas melanomu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz OS dati no III fāzes pētījuma CA20976K 5 gadu OS analīzes.	Līdz 2027. gada 31. majis
4. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai sīkāk raksturotu OPDIVO ilgtermiņa efektivitāti kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju, kam seko OPDIVO monoterapija kā adjuvanta terapija, rezecējama nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai ar augstu recidīva risku pieaugušiem pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma CA20977T, III fāzes, randomizēts, dubultmaskēts pētījums, galīgās OS analīzes rezultāti.	Līdz 2027. gada 30. jūnijam

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
nivolumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 10 mg nivolumaba.
Katrs 4 ml flakons satur 40 mg nivolumaba.
Katrs 10 ml flakons satur 100 mg nivolumaba.
Katrs 12 ml flakons satur 120 mg nivolumaba.
Katrs 24 ml flakons satur 240 mg nivolumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E421), pentetīnskābe, polisorbāts 80 (E433), nātrija hidroksīds, sālsskābe, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1014/001 40 mg flakons
EU/1/15/1014/002 100 mg flakons
EU/1/15/1014/003 240 mg flakons
EU/1/15/1014/004 120 mg flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 300 mg šķīdums injekcijām
nivolumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 300 mg nivolumaba 2,5 ml šķīduma.
Katrs ml šķīduma injekciju pagatavošanai satur 120 mg nivolumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentetīnskābe, polisorbāts 80, metionīns, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

300 mg/2,5 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1014/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 600 mg šķīdums injekcijām
nivolumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 600 mg nivolumaba 5 ml šķīduma.
Katrs ml šķīduma injekciju pagatavošanai satur 120 mg nivolumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentetīnskābe, polisorbāts 80, metionīns, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

600 mg/5 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1014/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OPDIVO 10 mg/ml sterils koncentrāts
nivolumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 10 mg nivolumaba.
Katrs 12 ml flakons satur 120 mg nivolumaba.
Katrs 24 ml flakons satur 240 mg nivolumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E421), pentetīnskābe, polisorbāts 80 (E433), nātrija hidroksīds, sālsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Sterils koncentrāts

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1014/003 240 mg flakons
EU/1/15/1014/004 120 mg flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

OPDIVO 10 mg/ml sterils koncentrāts
nivolumab
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

OPDIVO 300 mg šķīdums injekcijām
nivolumab
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2,5 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

OPDIVO 600 mg šķīdums injekcijām
nivolumab
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

600 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

OPDIVO 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
nivolumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi saglabāt pacienta kartīti ārstēšanas laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir OPDIVO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms OPDIVO lietošanas
3. Kā lietot OPDIVO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt OPDIVO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OPDIVO un kādam nolūkam to lieto

OPDIVO ir zāles, ko lieto, lai ārstētu:
- progresējošu melanomu (noteikta veida ādas vēzis) pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem;
- melanomu pēc pilnīgas rezekcijas pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem (ārstēšana pēc operācijas tiek saukta par adjuvantu terapiju);
- progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (noteikta veida plaušu vēzis) pieaugušajiem;
- nesīkšūnu plaušu vēzi (noteikta veida plaušu vēzis) pirms rezekcijas vai pirms rezekcijas un pēc rezekcijas pieaugušajiem (ārstēšana pirms operācijas tiek saukta par neoadjuvantu terapiju; ārstēšana pēc operācijas tiek saukta par adjuvantu terapiju);
- ļaundabīgu pleiras mezoteliomu (vēža veids, kas skar plaušu plēvi) pieaugušajiem;
- progresējošu nieru šūnu karcinomu (progresējošs nieru vēzis) pieaugušajiem;
- progresējošu klasisku Hodžkina limfomu pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem;
- klasisku Hodžkina limfomu pieaugušajiem, kas atkārtojas vai nav reaģējusi uz iepriekšējo ārstēšanu, tai skaitā autologu cilmes šūnu transplantāciju (Jūsu paša asinsrades šūnu transplantācija);
- klasisku Hodžkina limfomu, kas atkārtojas vai nav reaģējusi uz iepriekšējo ārstēšanu, bērniem no 5 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem līdz 30 gadu vecumam;
- progresējošu galvas un kakla vēzi pieaugušajiem;
- progresējošu urotēlija karcinomu (urīnpūšļa un urīnceļu vēzis) pieaugušajiem;
- urotēlija karcinomu pēc pilnīgas rezekcijas pieaugušajiem;
- progresējošu kolorektālo vēzi (resnās vai taisnās zarnas vēzis) pieaugušajiem;
- progresējošu barības vada vēzi pieaugušajiem;
- barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēzi ar atlikušu patoloģisko slimību pieaugušajiem pēc ķīmijterapijas un staru terapijas, kam seko operācija;
- progresējošu kuņģa, kuņģa un gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomu (kuņģa vai barības vada vēzis) pieaugušajiem;
- nerezecējamu vai progresējošu hepatocelulāro karcinomu (aknu vēzi) pieaugušajiem.

Tās satur aktīvo vielu nivolumabu, kas ir monoklonāla antiviela, proti, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un saistās ar specifisku mērķa vielu organismā.

Nivolumabs saistās ar mērķa olbaltumvielu, ko sauc par programmētās nāves-1 (*programmed death-1*, PD-1) receptoru un kas var bloķēt T šūnu (balto asins šūnu veida, kas ir organisma dabiskās aizsargsistēmas – imūnās sistēmas – daļa) darbību. Piesaistoties pie PD-1, nivolumabs bloķē tā darbību un kavē tā inaktivējošo ietekmi uz T šūnām. Tas palīdz pastiprināt šo šūnu darbību pret melanomas, plaušu, nieru, limfoīdajām, galvas un kakla, urīnpūšļa, resnās vai taisnās zarnas, kuņģa, barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža šūnām.

OPDIVO drīkst lietot kombinācijā ar citām zālēm vēža ārstēšanai. Svarīgi ir izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms OPDIVO lietošanas

Nelietojiet OPDIVO šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret nivolumabu vai kādu citu (6. punktā "Iepakojuma saturs un cita informācija" minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat par to pārliecināts, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms OPDIVO lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo tas var izraisīt:
- **sirdsdarbības traucējumus**, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas vai sirds ritma traucējumus**;**
- **plaušu darbības traucējumus**, piemēram, apgrūtinātu elpošanu vai klepu. Tās var būt plaušu iekaisuma (pneimonīta vai intersticiālas plaušu slimības) pazīmes;
- **caureju** (ūdeņainu, šķidru vai mīkstu vēdera izeju) vai jebkādus **zarnu iekaisuma** (kolīta) simptomus, piemēram, vēdersāpes un gļotas vai asinis izkārnījumos;
- **aknu iekaisumu (hepatītu).** Hepatīta pazīmes un simptomi var būt aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, acu vai ādas dzelte, sāpes vēdera labajā pusē vai nogurums;
- **nieru iekaisumu vai nieru darbības traucējumus,** piemēram, nieru funkcionālo testu rezultātu novirzes vai samazinātu urīna tilpumu;
- **hormonus veidojošo dziedzeru** (tai skaitā hipofīzes, vairogdziedzera, epitēlijķermenīšu un virsnieru) darbības traucējumus, kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Dziedzeru darbības traucējumu pazīmes un simptomi var būt nespēks (ārkārtējs nogurums), ķermeņa masas izmaiņas vai galvassāpes, pazemināts kalcija līmenis asinīs un redzes traucējumi;
- **diabētu**, arī nopietnu un dažkārt dzīvībai bīstamu patoloģiju, ko izraisa diabēta dēļ palielināts skābes daudzums asinīs (diabētiska ketoacidoze). Iespējamie simptomi ir neparasti pastiprināta izsalkuma vai slāpju sajūta, biežāka nepieciešamība urinēt, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma sajūta, apgrūtināta skaidras domāšanas spēja, salda vai augļaina elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē, urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā un dziļa vai ātra elpošana;
- **ādas iekaisumu,** kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (pazīstamas kā toksiskā epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms). Smagas ādas reakcijas iespējamās pazīmes un simptomi ir izsitumi, nieze un ādas lobīšanās (var būt letāla);
- **muskuļu iekaisumu**, piemēram, miokardītu (sirds muskuļa iekaisums), miozītu (muskuļu iekaisums) un rabdomiolīzi (muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas). Iespējamās pazīmes un simptomi ir muskuļu sāpes, stīvums, vājums, sāpes krūtīs vai izteikts nogurums;
- **norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu;**
- **transplantāta pret saimniekorganismu slimību;**
- **hemofagocītisku limfohistiocitozi.** Reta slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma izstrādā pārāk lielu skaitu citādi normālu šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirdsdarbības traucējumus;
- **miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindromu:** divu vai trīs stāvokļu pārklāšanos, tostarp sirds muskuļa iekaisumu (miokardītu), kas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu, neregulāru un/vai paātrinātu sirdsdarbību; muskuļu iekaisumu (miozītu), kas var izraisīt muskuļu sāpes; un stāvokli, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums radusies kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pastiprinās. **Nemēģiniet pats ārstēt simptomus ar citām zālēm.** Jūsu ārsts var:
- nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus;
- atlikt nākamās OPDIVO devas lietošanu;
- pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar OPDIVO pavisam.

Lūdzu, ievērojiet, ka dažkārt šādas pazīmes un simptomi **parādās vēlāk** un var rasties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas arī **asins analīzes**.

Pirms OPDIVO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:
- ja Jums ir **autoimūna slimība** (stāvoklis, kad organisms uzbrūk savām šūnām);
- ja Jums ir **acs melanoma**;
- ja Jums iepriekš lietots ipilimumabs vai citas zāles melanomas ārstēšanai un Jums ir radušās **nopietnas** šo zāļu **blakusparādības;**
- ja Jums ir teikts, ka **vēzis ir izplatījies galvas smadzenēs**;
- ja Jums iepriekš ir bijis **plaušu iekaisums**;
- ja Jūs esat lietojis **zāles imūnās sistēmas nomākšanai**;
- ja Jums ir limfomas veids, ko sauc par **nodulāru limfocītu dominējošu Hodžkina limfomu** (NLDHL).

OPDIVO iedarbojas uz Jūsu imūno sistēmu. Tas var izraisīt iekaisumu Jūsu ķermeņa daļās. Šo blakusparādību risks var būt augstāks, ja Jums jau ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām). Jums var būt arī bieži Jūsu autoimūnās slimības uzliesmojumi, kas vairumā gadījumu ir viegli.

Komplikācijas pēc cilmes šūnu transplantācijas, kurā izmantotas no donora iegūtas (allogēnas) cilmes šūnas un kura veikta pēc ārstēšanas ar OPDIVO. Šīs komplikācijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Ja Jums ir transplantētas allogēnas cilmes šūnas, veselības aprūpes speciālists kontrolēs, vai Jums nerodas komplikāciju pazīmes.

Bērni un pusaudži
OPDIVO nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, izņemot pusaudžiem ar melanomu vai iepriekš neārstētu klasisku Hodžkina limfomu vecumā no 12 gadiem un bērniem no 5 gadu vecuma un pusaudžiem ar recidivējošu vai refraktāru klasisku Hodžkina limfomu.

Citas zāles un OPDIVO
Pirms Jums ievada OPDIVO, izstāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas imūno sistēmu nomācošas zāles, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var ietekmēt OPDIVO iedarbību. Taču OPDIVO terapijas laikā ārsts var Jums ievadīt kortikosteroīdus, lai mazinātu jebkādas iespējamās blakusparādības, kas varētu rasties ārstēšanas laikā, un tas zāļu iedarbību neietekmēs.
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Ārstēšanas laikā **nelietojiet nekādas citas zāles**, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet OPDIVO, ja Jums ir iestājusies grūtniecība un ārsts nav īpaši norādījis lietot šīs zāles. OPDIVO ietekme uz grūtniecēm nav zināma, taču aktīvā viela nivolumabs var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, OPDIVO terapijas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās OPDIVO devas Jums jālieto **efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.**
- Ja OPDIVO lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, **informējiet ārstu**.

Nav zināms, vai OPDIVO izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. **Vaicājiet ārstam**, vai varat barot bērnu ar krūti OPDIVO terapijas laikā vai pēc tās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
OPDIVO vai OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu vai citām pretvēža zālēm var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr, kamēr neesat pārliecinājies, ka OPDIVO neietekmē Jūs negatīvi, ievērojiet piesardzību, kad veicat šādas darbības.

OPDIVO satur nātriju
Pirms OPDIVO lietošanas **pastāstiet ārstam,** ja Jums jāievēro diēta ar samazinātu nātrija (sāls) daudzumu. Šīs zāles satur 2,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā koncentrāta mililitrā. OPDIVO satur 10 mg nātrija 4 ml flakonā, 25 mg nātrija 10 ml flakonā, 30 mg nātrija 12 ml flakonā vai 60 mg nātrija 24 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi attiecīgi 0,5%, 1,25%, 1,5% vai 3% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)
Šīs zāles satur 0,94 mg polisorbāta 80 katrā 4 ml flakonā; 2,14 mg polisorbāta 80 katrā 10 ml flakonā; 2,6 mg polisorbāta 80 katrā 12 ml flakonā un 5.0 mg polisorbāta 80 katrā 24 ml flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas.

Jūs atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas galveno informāciju arī Jūsu ārsta izsniegtajā Pacienta kartītē. Svarīgi ir saglabāt šo Pacienta kartīti un parādīt to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

3. Kā lietot OPDIVO

Cik daudz OPDIVO tiek ievadīts
Ja OPDIVO lieto vienu pašu, ieteicamā deva ir vai nu 240 mg ik pēc 2 nedēļām, vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām, atkarībā no indikācijas.

Ja OPDIVO lieto vienu pašu ādas vēža ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg, ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg ieteicamā deva ir 3 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām vai 6 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu ādas vēža ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, OPDIVO ieteicamā deva ir 1 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas pirmās 4 devas (kombinētā fāze). Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva (vienu zāļu lietošanas fāze) ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg vai 3 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām, vai 6 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 4 nedēļām pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 3 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas pirmajās 4 devās (kombinētā fāze). Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg devā ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 3 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas vai 240 mg pirmajās 4 devās (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze) atkarībā no ārstēšanas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu ļaundabīgas pleiras mezoteliomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 3 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām vai 360 mg ik pēc 3 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu) progresējošas klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai pieaugušiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 80 kg), ieteicamā OPDIVO deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām 6 ciklus. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 80 kg ieteicamā OPDIVO deva ir 3 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām 6 ciklus.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu nerezecējama vai progresējoša aknu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 1 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas līdz 4 devām (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze) atkarībā no ārstēšanas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvanta terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvanta un adjuvanta terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām pirms operācijas un 480 mg ik pēc 4 nedēļām pēc operācijas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējošas kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām vai 240 mg ik pēc 2 nedēļām.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju urotēlija karcinomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 360 mg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām līdz 6 cikliem, kam seko OPDIVO monoterapija intravenozas infūzijas veidā vai nu 240 mg ik pēc 2 nedēļām, **vai** 480 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, OPDIVO ieteicamā deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām. Pēc divu ķīmijterapijas ciklu pabeigšanas OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu, OPDIVO ieteicamā deva ir 360 mg ik pēc 3 nedēļām.

Ja progresējoša nieru vēža ārstēšanai OPDIVO lieto kombinācijā ar kabozantinibu, ieteicamā OPDIVO deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lietos kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu progresējošas vai refraktāras klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām 4-6 cikliem.

Atkarībā no devas piemērotu OPDIVO daudzumu pirms lietošanas atšķaidīs ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām. Lai iegūtu vajadzīgo devu, var būt nepieciešams vairāk par vienu OPDIVO flakonu.

Kā OPDIVO tiek ievadīts
Ārstēšanu ar OPDIVO Jūs saņemsiet slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

OPDIVO Jums ievadīs infūzijas (pilienu) veidā vēnā (intravenozi) 30 vai 60 minūšu laikā ik pēc 2 vai 4 nedēļām atkarībā no devas, kādu saņemat. Ārsts turpinās lietot Jums OPDIVO, kamēr vien Jums saglabāsies ieguvums no šīm zālēm vai līdz brīdim, kad Jūs vairs nepanesīsiet šādu ārstēšanu.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu ādas, progresējoša nieru, resnās vai taisnās zarnas vēža vai nerezecējama vai progresējoša aknu vēža ārstēšanai, kombinētas terapijas fāzē saņemot līdz četrām devām atkarībā no ārstēšanas, Jūs saņemsiet 30 minūšu ilgu infūziju ik pēc 3 nedēļām līdz 4 devām (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Vēlāk (vienu zāļu lietošanas fāzē) šīs

zāles 30 vai 60 minūšu ilgas infūzijas veidā tiks ievadītas ik pēc 2 vai 4 nedēļām atkarībā no devas, kādu saņemat.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu ļaundabīgas pleiras mezoteliomas ārstēšanai, Jums tiks ievadīta infūzija 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, ik pēc 2 vai 3 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, Jums ik pēc 3 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija. Ja OPDIVO tiek lietots pēc operācijas kā adjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, Jums ik pēc 4 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu) progresējošas klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai, Jums ik pēc 2 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, ik pēc 2 vai 4 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējošas kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai, Jums tiks ievadīta infūzija 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām vai ik pēc 2 nedēļām atkarībā no devas, kādu saņemat.

Ja OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju urotēlija karcinomas ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, ik pēc 2, 3 vai 4 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, Jums ik pēc 3 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar kabozantinibu, Jums tiks ievadīta infūzija 30 minūšu vai 60 minūšu laikā ik pēc 2 vai 4 nedēļām atkarībā no saņemtās devas.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu progresējošas vai refraktāras klasiskas Hodžkina limfomas ārstēšanai, Jums ik pēc 3 nedēļām tiks ievadīta 30 minūšu ilga infūzija. 1. cikla 1. dienā Jums ievadīs brentuksimaba vedotīnu un 8. dienā Jums ievadīs OPDIVO. 2.–6. ciklā vispirms Jums ievadīs brentuksimaba vedotīnu un pēc tam ievadīs OPDIVO vismaz 30 minūtes pēc brentuksimaba vedotīna infūzijas pabeigšanas tajā pašā dienā.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīna, vinblastīna un dakarbazīna ķīmijterapiju), vispirms ievada ķīmijterapiju, pēc tam seko OPDIVO tajā pašā dienā.

Ja OPDIVO lietos kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, vispirms tiks ievadīts OPDIVO, un pēc tam citas zāles.

Ja esat izlaidis OPDIVO devu
Ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm un saņemtu OPDIVO. Ja esat izlaidis vizīti, vaicājiet ārstam, kad iespējams ieplānot Jūsu nākamo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot OPDIVO
Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar OPDIVO, ja vien neesat pārrunājis to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu vai šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

Lūdzu, izlasiet arī citu paredzēto zāļu lietošanas instrukcijas, lai labāk saprastu Jums nozīmētās zāļu kombinācijas lietošanu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās pārrunās ar Jums un izskaidros ar ārstēšanu saistīto risku un ieguvumu.

Pievērsiet uzmanību svarīgiem iekaisuma simptomiem. OPDIVO ietekmē Jūsu imūno sistēmu un var izraisīt iekaisumu Jūsu organisma daļās. Iekaisums var nopietni bojāt Jūsu organismu, daži iekaisuma stāvokļi var būt dzīvībai bīstami, un tie ir jāārstē, vai arī jāpārtrauc OPDIVO lietošana.

Lietojot OPDIVO monoterapiju, ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- augšējo elpceļu infekcijas;
- samazināts eritrocītu (skābekli pārnēsājošo šūnu), leikocītu (cīnās pret infekcijām) vai trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- samazināta ēstgriba; augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- galvassāpes;
- elpas trūkums (aizdusa), klepus;
- caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīksta vēdera izeja), vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums;
- izsitumi uz ādas, reizēm ar pūšļiem, nieze;
- sāpes muskuļos, kaulos (skeleta-muskuļu sāpes) un locītavās (artralģija);
- nogurums vai nespēks, drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- nopietna plaušu infekcija (pneimonija), bronhīts;
- reakcijas, kas saistītas ar zāļu infūziju, alerģiskas reakcijas (ietverot dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju);
- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos, pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos, vairogdziedzera palielināšanās;
- dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās, zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija);
- nervu iekaisums (izraisa nejutību, vājumu, durstošas vai dedzinošas sāpes rokās un kājās), reibonis;
- neskaidra redze, sausums acīs;
- ātra sirdsdarbība, patoloģisks sirds ritms;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīga klepošana un apgrūtināta elpošana), šķidruma uzkrāšanās ap plaušām;
- zarnu iekaisums (kolīts), čūlas un aukstumpumpas mutē (stomatīts), sausa mute;
- atšķirīgas krāsas plankumi uz ādas (vitiligo), sausa āda, ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki;
- locītavu iekaisums (artrīts);
- nieru mazspēja (tai skaitā pēkšņs nieru funkcijas zudums);
- sāpes, sāpes krūtīs, tūska (pietūkums).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- dažu balto asins šūnu veidu skaita palielināšanās;
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, visbiežāk plaušās (sarkoidoze);
- samazināts virsnieru (dziedzeru, kas atrodas virs nierēm) izdalīto hormonu daudzums, pārāk vāja hipofīzes – dziedzera, kas atrodas galvas smadzeņu pamatnē – darbība (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), diabēts;

- palielināts asiņu skābums (metabolā acidoze);
- nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu un vājumu (polineiropātija), organisma pašuzbrukuma izraisīts nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija);
- acs iekaisums (kas izraisa sāpes un apsārtumu);
- sirds muskuļa iekaisums, sirds apvalka iekaisums un šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (perikarda bojājumi), sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kuņģa iekaisums (gastrīts);
- aknu iekaisums (hepatīts), žultsceļu nosprostošanās (holestāze);
- ādas slimība ar sabiezējušiem sarkanas ādas plankumiem, bieži ar sudrabainām plēksnēm (psoriāze), sejas ādas slimība, kad deguns un vaigi ir neparasti sarkani (rozācija), smags stāvoklis, kad uz ādas rodas sarkani, bieži vien niezoši plankumi, līdzīgi masalu izsitumiem, kas vispirms parādās uz rokām un kājām un reizēm uz sejas un pārējā ķermeņa (*erythema multiforme)*, nātrene (niezoši, piepacelti izsitumi);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (reimatiskā polimialģija);
- miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms: divu vai trīs stāvokļu pārklāšanās, tostarp sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), muskuļu iekaisums (miozīts) un stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- galvas un muguras smadzeņu aizsargapvalku īslaicīgs un atgriezenisks neinfekciozs iekaisums (aseptisks meningīts);
- slimība, kas izraisa limfmezglu iekaisumu vai palielināšanos (Kikuči limfadenīts);
- diabēta izraisīta asiņu skābuma palielināšanās (diabētiska ketoacidoze), pavājināta epitēlijķermenīšu darbība;
- īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un ekstremitāšu paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), nervu aizsargapvalku izzušana (demielinizācija), stāvoklis, kura dēļ rodas muskuļu vājums, un tie viegli nogurst (miastēnijas sindroms), galvas smadzeņu iekaisums;
- redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu (redzes nerva neirīts);
- iekaisīga asinsvadu slimība;
- tievo zarnu čūla;
- ļoti izteikta ādas lobīšanās, kas var izraisīt nāves iestāšanos (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma uzbrūk dziedzeriem, kas mitrina organismu, piemēram, asarām un siekalām (Šēgrena sindroms), ar slodzi nesaistītas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums, (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas (rabdomiolīze);
- nieru iekaisums, urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, neatliekamu nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā.
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja);
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- slimība, kuras gadījumā imūnsistēma izstrādā pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un kas var izraisīt dažādus simptomus (sauc par hemofagocītisku limfohistiocitozi);
- norobežota orgānu transplantāta atgrūšana;
- vielmaiņas traucējumi, kas rodas pēc vēža ārstēšanas un kas var izraisīt kālija un fosfātu līmeņa paaugstināšanos asinīs un kalcija līmeņa pazemināšanos asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms);

- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts/transverss mielīts);
- izmaiņas jebkurā ādas un / vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (sklerozējošā mezgliņēde vai citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi).

Lietojot OPDIVO kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām (blakusparādību biežums un smagums var atšķirties atkarībā no saņemto pretvēža zāļu kombinācijas):

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- augšējo elpceļu infekcijas;
- samazināts eritrocītu (skābekli pārnēsājošo šūnu), leikocītu (cīnās pret infekcijām) vai trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- alerģiska reakcija, ar zāļu infūziju saistītas reakcijas;
- vairogdziedzera pavājināta darbība (kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos), vairogdziedzera pastiprināta darbība (kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos);
- samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, pazemināts albumīnu līmenis asinīs, augsts vai zems cukura līmenis asinīs (attiecīgi hiperglikēmija vai hipoglikēmija);
- nervu iekaisums (izraisot nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās), galvassāpes, reibonis, izmainīta garšas sajūta;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums (aizdusa), klepus, izmainīta balss (disfonija);
- caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, čūlas un aukstumpumpas mutē (stomatīts), gremošanas traucējumi (dispepsija);
- izsitumi uz ādas, reizēm ar pūšļiem, nieze, sāpes plaukstās vai pēdu apakšpusēs: izsitumi vai ādas apsārtums, tirpšana un sāpīgums, kas attīstās līdz simetriskam apsārtumam, pietūkumam un sāpēm galvenokārt delnā un pēdas apakšpusē (plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms);
- locītavu sāpes (artralģija), sāpes muskuļos un kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), muskuļu spazmas;
- pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā;
- noguruma vai vājuma sajūta, drudzis, tūska (pietūkums).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- smaga plaušu infekcija (pneimonija), bronhīts, acs iekaisums (konjunktivīts);
- dažu balto asins šūnu veidu skaita palielināšanās, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās ar drudzi;
- virsnieru dziedzeru (dziedzeru, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcijas samazināšanās, hipofīzes (atrodas galvas smadzeņu pamatnē) hipofunkcija (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), vairogdziedzera palielināšanās, diabēts;
- dehidratācija, pazemināts fosfāta līmenis asinīs;
- tādas sajūtas kā nejutīgums un tirpšana (parestēzija);
- pastāvīgs troksnis ausī, pat tad, ja skaņas nav (troksnis ausīs);
- neskaidra redze, acu sausums;
- ātra sirdsdarbība, patoloģisks sirds ritms, iekaisīga asinsvadu slimība;
- asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana), šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, asiņu trombu veidošanās, deguna asiņošana;
- zarnas iekaisums (kolīts), aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), sausa mute, kuņģa iekaisums (gastrīts), sāpes mutē, hemoroīdi;
- aknu iekaisums;
- atšķirīgas krāsas plankumi uz ādas (tostarp vitiligo), ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki, matu krāsas izmaiņas, nātrene (niezoši izsitumi), ādas krāsas pārmaiņas vai patoloģiski tumša ādas krāsa (ādas hiperpigmentācija), ādas sausums;
- locītavu iekaisums (artrīts), muskuļu vājums, muskuļu sāpes;

- nieru mazspēja (tai skaitā pēkšņs nieru funkcijas zudums);
- sāpes, sāpes krūtīs, drebuļi;
- kopumā slikta pašsajūta (savārgums).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
- ar cukura diabētu saistīts palielināts skābes daudzums asinīs (diabētiska ketoacidoze);
- paaugstināts skābes līmenis asinīs;
- pārejošs nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu un paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu un vājumu (polineiropātija), pēdu nokāršanās (apakšstilba nerva parēze), organisma paša pret sevi izraisīts nervu iekaisums, kas savukārt var izraisīt nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija), muskuļu vājums un nogurums bez atrofijas (*myasthenia gravis* vai sindroms);
- galvas smadzeņu iekaisums;
- acs iekaisums, kas izraisa sāpes un apsārtumu;
- sirds ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība, sirds muskuļa iekaisums;
- zarnu perforācija, divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums, dedzinoša vai sāpīga sajūta mēlē (glosodīnija);
- smaga ādas lobīšanās, kas var izraisīt arī nāves iestāšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms); ādas slimība, kam raksturīgi apsārtuši ādas sabiezējumi, bieži kopā ar sudrabainu zvīņošanos (psoriāze), smags ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, bieži niezošus plankumus, līdzīgi kā masaliņu izsitumi, kas sākas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un pārējā ķermeņa (erythema multiforme), izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi);
- ar slodzi nesaistīts muskuļu sāpīgums, sāpīgums vai vājums (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (reimatiskā polimialģija), žokļa kaulu bojājumi, patoloģiska atvere starp divām ķermeņa daļām, piemēram, orgānu vai asinsvadu un citu struktūru (fistula);
- nieru iekaisums; urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā;
- miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms: divu vai trīs stāvokļu pārklāšanās, tostarp sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), muskuļu iekaisums (miozīts) un stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Reti (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):
- galvas un muguras smadzeņu aizsargapvalku īslaicīgs un atgriezenisks neinfekciozs iekaisums (aseptisks meningīts);
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, parasti plaušās (sarkoidoze);
- pavājināta epitēlijķermenīšu darbība;
- vielmaiņas traucējumi, kas rodas pēc vēža ārstēšanas un kuriem ir raksturīgs augsts kālija un fosfāta līmenis asinīs un zems kalcija līmenis asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms);
- redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu (redzes nerva neirīts);
- nervu iekaisums;
- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās, urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts/transverss mielīts);
- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze), izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (sklerozējošā mezgliņēde);
- hroniska locītavu slimība (spondiloartropātija), slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma vēršas pret dziedzeriem, kas izdala šķidrumu, piemēram, asaras vai siekalas (Šēgrena sindroms), muskuļu spazmas (rabdomiolīze);

- aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja);
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (saukta par hemofagocītisku limfohistiocitozi);
- norobežota orgāna transplantāta treme (atgrūšana);
- sirds ārējā apvalka iekaisums un šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (perikarda slimības).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāda no iepriekšminētajām blakusparādībām. Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt simptomus ar citām zālēm.

Izmaiņas laboratorisko analīžu rezultātos
OPDIVO monoterapijā vai kombinācijā var izraisīt izmaiņas ārsta izdarīto analīžu rezultātos. Tās var būt:
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes, gamma glutamiltransferāzes vai sārmainās fosfatāzes daudzums asinīs, paaugstināts atkritumvielas bilirubīna līmenis asinīs);
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts kreatinīna daudzums asinīs);
- paaugstināts enzīma, kas šķeļ taukus, un enzīma, kas šķeļ cieti, līmenis;
- palielināts vai samazināts kalcija vai kālija daudzums asinīs;
- paaugstināts vai pazemināts magnija vai nātrija līmenis asinīs;
- palielināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona daudzums;
- paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu**, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt OPDIVO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā līdz 25°C istabas apgaismojumā līdz 48 stundām.

Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko OPDIVO satur
- Aktīvā viela ir nivolumabs.

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg nivolumaba.
Katrs flakons satur 40 mg (4 ml), 100 mg (10 ml), 120 mg (12 ml) vai 240 mg (24 ml) nivolumaba.

- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāta dihidrāts, nātrija hlorīds, mannīts (E421), pentetīnskābe, polisorbāts 80 (E433), nātrija hidroksīds, sālsskābe un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, "OPDIVO satur nātriju" un "OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)").

OPDIVO ārējais izskats un iepakojums
OPDIVO koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsas līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz gaišu daļiņu.

Tas pieejams iepakojumos pa vienam 4 ml flakonam vai pa vienam 10 ml flakonam, pa vienam 12 ml flakonam vai pa vienam 24 ml flakonam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

OPDIVO sagatavošana un ievadīšana

Zāles drīkst sagatavot tikai apmācīti darbinieki saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Devas aprēķināšana
Lai ievadītu pacientam kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens OPDIVO koncentrāta flakons.

Nivolumabs monoterapijas veidā

Pieaugušajiem parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg neatkarīgi no ķermeņa masas, bet atkarībā no indikācijas.

Melanoma pusaudžiem (progresējoša slimība vai adjuvanta terapija). Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg. Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 50 kg parakstītā deva tiek norādīta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu.

- **Kopējā nivolumaba deva** mg = pacienta ķermeņa masa kg × parakstītā deva mg/kg.
- Devas sagatavošanai nepieciešamais **OPDIVO koncentrāta tilpums** (ml) = kopējā deva mg, dalīta ar 10 (OPDIVO koncentrāta stiprums ir 10 mg/ml).

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu

Pacientam **parakstītā deva** ir izteikta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu (skatīt augstāk).

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu ļaundabīgas pleiras mezoteliomas gadījumā

Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša kolorektālā vēža ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva var būt atkarīga no ķermeņa masas (3 mg/kg) vai arī pacientam var ievadīt 240 mg neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša barības vada vēža ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva var būt atkarīga no ķermeņa masas (3 mg/kg) vai arī ir 360 mg neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu nerezecējama vai progresējoša aknu vēža ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva ir atkarīga no ķermeņa masas (1 mg/kg).

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju rezecējama nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu) pie progresējošas klasiskas Hodžkina limfomas

Ieteicamā deva pieaugušiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 80 kg) ir 240 mg.
Ieteicamā deva pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu zem 80 kg tiek aprēkināta pēc ķermeņa masas (3 mg/kg).

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju kuņģa, kuņģa un barības vada savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai

Pacientam parakstītā deva ir 360 mg vai 240 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ipilimumabu un ķīmijterapiju

Pacientam parakstītā deva ir 360 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu

Pacientam parakstītā deva ir 240 mg vai 480 mg nivolumaba, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar brentuksimaba vedotīnu

Pacientam parakstītā deva ir izteikta mg/kg. Pamatojoties uz parakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu (skatīt augstāk).

Infūzijas sagatavošana
Sagatavojot infūziju, **jārīkojas aseptiski**.

OPDIVO intravenozai ievadīšanai var izmantot:
- **neatšķaidītu** — pēc pārnešanas infūzijas tvertnē ar atbilstošu sterilu šļirci;

vai
- **pēc atšķaidīšanas** saskaņā ar šādām norādēm:
  - galīgajai infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 10 mg/ml;
  - kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 160 ml. Pacientiem, kuri sver mazāk par 40 kg, kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 4 ml uz kilogramu pacienta ķermeņa masas.

- OPDIVO koncentrātu var atšķaidīt ar kādu no šiem līdzekļiem:
  - 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām;
  - 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

1. SOLIS
- Pārbaudiet, vai OPDIVO koncentrātā nav sīku daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nekratiet flakonu. OPDIVO koncentrāts ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsas līdz gaiši dzeltens

šķidrums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, kas nav caurspīdīgas vai baltas, flakons jāiznīcina.
- Ar atbilstošu sterilu šļirci paņemiet vajadzīgo OPDIVO koncentrāta tilpumu.

2. SOLIS
- Pārnesiet koncentrātu sterilā, tukšā stikla pudelē vai intravenozā tvertnē (no PVH vai poliolefīna).
- Ja nepieciešams, atšķaidiet ar vajadzīgo tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Lai atvieglotu sagatavošanu, koncentrātu var pārnest iepriekš iepildītā maisā, kurā ir atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.
- Uzmanīgi samaisiet infūziju, manuāli grozot. Nekratiet.

Ievadīšana
OPDIVO infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas spiediena vai bolus injekcijas veidā.

OPDIVO infūzija jāievada **intravenozi 30 vai 60 minūšu laikā atkarībā no devas un indikācijas.**

OPDIVO infūziju nedrīkst ievadīt vienā intravenozā sistēmā kopā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūzijas sistēmu.

Izmantojiet infūzijas sistēmu ar sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 µm līdz 1,2 µm).

OPDIVO infūzija ir saderīga ar:
- PVH tvertnēm;
- poliolefīna tvertnēm;
- stikla pudelēm;
- PVH infūziju komplektiem;
- iekšējiem filtriem, kuriem ir poliētersulfona membrānas, ar poru izmēru no 0,2 µm līdz 1,2 µm.

Pēc nivolumaba devas ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Uzglabāšanas nosacījumi un uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

OPDIVO **jāuzglabā ledusskapī** (2 °C – 8 °C). Flakoni jāuzglabā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. OPDIVO nedrīkst sasaldēt.
Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā līdz 25°C istabas apgaismojumā līdz 48 stundām.

Nelietot OPDIVO pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

OPDIVO infūzija

Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte no sagatavošanas brīža ir pierādīta šādi (laikos ir iekļauts ievadīšanas periods):

Infūzijas sagatavošana	Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte	
	Uzglabāšana 2ºC līdz 8ºC, sargāt no gaismas	**Uzglabāšana istabas temperatūrā (≤ 25°C) un istabas apgaismojumā**
Neatšķaidīts vai atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām	30 dienas	24 stundas (no kopējā 30 dienu uzglabāšanas laika)
Atšķaidīts ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām	7 dienas	8 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas laika)

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums, neatkarīgi no šķīdinātāja, jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 7 dienas 2°C līdz 8°C temperatūrā vai 8 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas laika) istabas temperatūrā (≤ 25°C). Infūzijas sagatavošanas laikā jānodrošina aseptiski apstākļi.

Atkritumu likvidēšana
Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

OPDIVO 300 mg šķīdums injekcijām
OPDIVO 600 mg šķīdums injekcijām
nivolumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi saglabāt pacienta kartīti ārstēšanas laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir OPDIVO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms OPDIVO lietošanas
3. Kā lietot OPDIVO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt OPDIVO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OPDIVO un kādam nolūkam to lieto

OPDIVO ir zāles, ko lieto, lai ārstētu:
- progresējošu melanomu (noteikta veida ādas vēzis) pieaugušajiem;
- melanomu pēc pilnīgas rezekcijas pieaugušajiem (ārstēšana pēc operācijas tiek saukta par adjuvantu terapiju);
- progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (noteikta veida plaušu vēzis) pieaugušajiem;
- nesīkšūnu plaušu vēzi (noteikta veida plaušu vēzis) pirms rezekcijas vais pirms rezekcijas un pēc rezekcijas pieaugušajiem (ārstēšana pirms operācijas tiek saukta par neoadjuvantu terapiju; ārstēšana pēc operācijas tiek saukta par adjuvantu terapiju);
- progresējošu nieru šūnu karcinomu (progresējošs nieru vēzis) pieaugušajiem;
- progresējošu galvas un kakla vēzi pieaugušajiem;
- progresējošu urotēlija karcinomu (urīnpūšļa un urīnceļu vēzis) pieaugušajiem;
- urotēlija karcinomu pēc pilnīgas rezekcijas pieaugušajiem;
- progresējošu kolorektālo vēzi (resnās vai taisnās zarnas vēzis) pieaugušajiem;
- progresējošu barības vada vēzi pieaugušajiem;
- barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēzi ar atlikušu patoloģisko slimību pieaugušajiem pēc ķīmijterapijas un staru terapijas, kam seko operācija;
- progresējošu kuņģa, kuņģa un gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomu (kuņģa vai barības vada vēzis) pieaugušajiem;
- nerezecējamu vai progresējošu hepatocelulāro karcinomu (aknu vēzi) pieaugušajiem.

Tās satur aktīvo vielu nivolumabu, kas ir monoklonāla antiviela, proti, olbaltumvielas veids, kas atpazīst un saistās ar specifisku mērķa vielu organismā.

Nivolumabs saistās ar mērķa olbaltumvielu, ko sauc par programmētās nāves-1 (*programmed death*-1, PD-1) receptoru un kas var bloķēt T šūnu (balto asins šūnu veida, kas ir organisma dabiskās aizsargsistēmas – imūnās sistēmas – daļa) darbību. Piesaistoties pie PD-1, nivolumabs bloķē tā darbību un kavē tā inaktivējošo ietekmi uz T šūnām. Tas palīdz pastiprināt šo šūnu darbību pret melanomas, plaušu, nieru, galvas un kakla, urīnpūšļa, resnās vai taisnās zarnas, kuņģa, barības vada vai gastroezofageālā savienojuma vēža šūnām.

OPDIVO drīkst lietot kombinācijā ar citām zālēm vēža ārstēšanai. Svarīgi ir izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms OPDIVO lietošanas

Nelietojiet OPDIVO šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret nivolumabu vai kādu citu (6. punktā "Iepakojuma saturs un cita informācija" minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat par to pārliecināts, **konsultējieties ar ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms OPDIVO lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo tas var izraisīt:
- **sirdsdarbības traucējumus**, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas vai sirds ritma traucējumus;
- **plaušu darbības traucējumus**, piemēram, apgrūtinātu elpošanu vai klepu. Tās var būt plaušu iekaisuma (pneimonīta vai intersticiālas plaušu slimības) pazīmes;
- **caureju** (ūdeņainu, šķidru vai mīkstu vēdera izeju) vai jebkādus **zarnu iekaisuma** (kolīta) simptomus, piemēram, vēdersāpes un gļotas vai asinis izkārnījumos;
- **aknu iekaisumu (hepatītu).** Hepatīta pazīmes un simptomi var būt aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, acu vai ādas dzelte, sāpes vēdera labajā pusē vai nogurums;
- **nieru iekaisumu vai nieru darbības traucējumus,** piemēram, nieru funkcionālo testu rezultātu novirzes vai samazinātu urīna tilpumu;
- **hormonus veidojošo dziedzeru** (tai skaitā hipofīzes, vairogdziedzera, epitēlijķermenīšu un virsnieru) darbības traucējumus, kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Dziedzeru darbības traucējumu pazīmes un simptomi var būt nespēks (ārkārtējs nogurums), ķermeņa masas izmaiņas vai galvassāpes, pazemināts kalcija līmenis asinīs un redzes traucējumi;
- **diabētu**, arī nopietnu un dažkārt dzīvībai bīstamu patoloģiju, ko izraisa diabēta dēļ palielināts skābes daudzums asinīs (diabētiska ketoacidoze). Iespējamie simptomi ir neparasti pastiprināta izsalkuma vai slāpju sajūta, biežāka nepieciešamība urinēt, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma sajūta, apgrūtināta skaidras domāšanas spēja, salda vai augļaina elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē, urīna vai sviedru smakas pārmaiņas, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā un dziļa vai ātra elpošana;
- **ādas iekaisumu,** kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (pazīstamas kā toksiskā epidermas nekrolīze un Stīvensa-Džonsona sindroms). Smagas ādas reakcijas iespējamās pazīmes un simptomi ir izsitumi, nieze un ādas lobīšanās (var būt letāla);
- **muskuļu iekaisumu**, piemēram, miokardītu (sirds muskuļa iekaisums), miozītu (muskuļu iekaisums) un rabdomiolīzi (muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas). Iespējamās pazīmes un simptomi ir muskuļu sāpes, stīvums, vājums, sāpes krūtīs vai izteikts nogurums;
- **norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu;**
- **transplantāta pret saimniekorganismu slimību;**
- **hemofagocītisku limfohistiocitozi.** Reta slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma izstrādā pārāk lielu skaitu citādi normālu šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirdsdarbības traucējumus;
- **miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindromu:** divu vai trīs stāvokļu pārklāšanos, tostarp sirds muskuļa iekaisumu (miokardītu), kas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu, neregulāru un/vai paātrinātu sirdsdarbību; muskuļu iekaisumu (miozītu), kas var izraisīt muskuļu sāpes; un stāvokli, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums radusies kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pastiprinās. **Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt simptomus ar citām zālēm.** Jūsu ārsts var:
- nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus;
- atlikt nākamās OPDIVO devas lietošanu;
- pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar OPDIVO pavisam.

Lūdzu, ievērojiet, ka dažkārt šādas pazīmes un simptomi **parādās vēlāk** un var rasties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas arī **asins analīzes**.

Pirms OPDIVO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:
- ja Jums ir **autoimūna slimība** (stāvoklis, kad organisms uzbrūk savām šūnām);
- ja Jums ir **acs melanoma**;
- ja Jums iepriekš lietots ipilimumabs vai citas zāles melanomas ārstēšanai un Jums ir radušās **nopietnas** šo zāļu blakusparādības;
- ja Jums ir teikts, ka **vēzis ir izplatījies galvas smadzenēs**;
- ja Jums iepriekš ir bijis **plaušu iekaisums**;
- ja Jūs esat lietojis **zāles imūnās sistēmas nomākšanai**.

OPDIVO iedarbojas uz Jūsu imūno sistēmu. Tas var izraisīt iekaisumu Jūsu ķermeņa daļās. Šo blakusparādību risks var būt augstāks, ja Jums jau ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām). Jums var būt arī bieži Jūsu autoimūnās slimības uzliesmojumi, kas vairumā gadījumu ir viegli.

Komplikācijas pēc cilmes šūnu transplantācijas, kurā izmantotas no donora iegūtas (allogēnas) cilmes šūnas un kura veikta pēc ārstēšanas ar OPDIVO. Šīs komplikācijas var būt smagas un izraisīt nāvi. Ja Jums ir transplantētas allogēnas cilmes šūnas, veselības aprūpes speciālists kontrolēs, vai Jums nerodas komplikāciju pazīmes.

Bērni un pusaudži
OPDIVO šķīdumu injekcijām nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un OPDIVO
Pirms Jums ievada OPDIVO, izstāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas imūno sistēmu nomācošas zāles, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var ietekmēt OPDIVO iedarbību. Taču OPDIVO terapijas laikā ārsts var Jums ievadīt kortikosteroīdus, lai mazinātu jebkādas iespējamās blakusparādības, kas varētu rasties ārstēšanas laikā, un tas zāļu iedarbību neietekmēs.
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Ārstēšanas laikā **nelietojiet nekādas citas zāles**, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet OPDIVO, ja Jums ir iestājusies grūtniecība un ārsts nav īpaši norādījis lietot šīs zāles. OPDIVO ietekme uz grūtniecēm nav zināma, taču aktīvā viela nivolumabs var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, OPDIVO terapijas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās OPDIVO devas Jums jālieto **efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.**
- Ja OPDIVO lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, **informējiet ārstu**.

Nav zināms, vai OPDIVO izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.
Vaicājiet ārstam, vai varat barot bērnu ar krūti OPDIVO terapijas laikā vai pēc tās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
OPDIVO vai OPDIVO kombinācijā ar ipilimumabu var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr, kamēr neesat pārliecinājies, ka OPDIVO neietekmē Jūs negatīvi, ievērojiet piesardzību, kad veicat šādas darbības.

OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)
Šīs zāles satur 1,25 mg polisorbāta 80 katrā 2,5 ml flakonā un 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 5 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 5 mg/10 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas.

Jūs atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas galveno informāciju arī Jūsu ārsta izsniegtajā Pacienta kartītē. Svarīgi ir saglabāt šo Pacienta kartīti un parādīt to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

3. Kā lietot OPDIVO

Cik daudz OPDIVO tiek ievadīts
Ja OPDIVO lieto vienu pašu kā injekciju zem ādas (subkutāna injekcija), ieteicamā deva ir vai nu 600 mg ik pēc 2 nedēļām, vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu ādas vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva ir 1 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas pirmajās 4 devās (kombinētā fāze). Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada infūzijas veidā vēnā, ir 3 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas pirmajās 4 devās (kombinētā fāze). Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada infūzijas veidā vēnā, ir 3 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas vai 240 mg pirmajās 4 devās (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze) atkarībā no ārstēšanas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ipilimumabu nerezecējama vai progresējoša aknu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas tiek ievadīta infūzijas veidā vēnā, ir 1 mg nivolumaba uz vienu kilogramu ķermeņa masas līdz 4 devām (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze) atkarībā no ārstēšanas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējošas kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 900 mg ik pēc 3 nedēļām.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 900 mg ik pēc 3 nedēļām 3 ciklos.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvantu un adjuvantu terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 900 mg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām līdz 4 cikliem (kombinētā fāze) pirms rezekcijas un 1 200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze), kas jāievada injekcijas veidā zem ādas.

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju uroteliālas karcinomas ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 900 mg nivolumaba ik pēc 3 nedēļām līdz 6 cikliem (kombinētā fāze). Pēc tam OPDIVO ieteicamā deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1 200 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO lieto kombinācijā ar kabozantinibu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, ieteicamā OPDIVO deva, kas jāievada injekcijas veidā zem ādas, ir 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām.

Kā OPDIVO tiek ievadīts
Ārstēšanu ar OPDIVO Jūs saņemsiet pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Lai iegūtu vajadzīgo devu, var būt nepieciešams vairāk par vienu OPDIVO flakonu.

OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū 3 līdz 5 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām, 3 nedēļām vai 4 nedēļām atkarībā no Jūsu saņemtās devas. Ārstēšana ar OPDIVO turpināsies, kamēr vien Jums saglabāsies ieguvums no šīm zālēm vai līdz brīdim, kad Jūs vairs nepanesīsiet šādu ārstēšanu.

Kad OPDIVO tiek lietots kombinācijā ar ipilimumabu ādas, progresējoša nieru, resnās vai taisnās zarnas vēža vai nerezecējama vai progresējoša aknu vēža ārstēšanai, kombinētas terapijas fāzē saņemot līdz četrām devām atkarībā no ārstēšanas, Jūs saņemsiet 30 minūšu infūziju ik pēc 3 nedēļām līdz 4 devām (kombinētā fāze) atkarībā no ārstēšanas. Vēlāk šīs zāles tiks ievadītas kā injekcija zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū 3 līdz 5 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām vai 4 nedēļām atkarībā no Jūsu saņemtās devas (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvantu terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, injekcija tiks ievadīta 3 līdz 5 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām (kombinācijas fāze). Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū pēc operācijas kā adjuvantu terapiju nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, injekcija tiks ievadīta 3 līdz 5 minūšu laikā ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, injekcija tiks ievadīta 3-5 minūšu laikā ik pēc 2 vai 4 nedēļām.

Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša kuņģa, gastroezofageālā savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, injekcija tiks ievadīta 3-5 minūšu laikā ik pēc 2 vai 3 nedēļām atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem.

Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū kombinācijā ar ķīmijterapiju uroteliālas karcinomas ārstēšanai, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, injekcija tiks ievadīta 3-5 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām (kombinācijas fāze) un tad ik pēc 2 vai 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja OPDIVO ievada kā injekciju zem ādas vēdera vai augšstilba apvidū kombinācijā ar kabozantinibu, atkarībā no devas, kas Jums jāsaņem, injekcija tiks ievadīta 3-5 minūšu laikā ik pēc 2 vai 4 nedēļām.

Ja OPDIVO lietos kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, vispirms tiks ievadīts OPDIVO, un pēc tam citas zāles.

Ja esat izlaidis OPDIVO devu
Ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm un saņemtu OPDIVO. Ja esat izlaidis vizīti, vaicājiet ārstam, kad iespējams ieplānot Jūsu nākamo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot OPDIVO
Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar OPDIVO, ja vien neesat pārrunājis to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu vai šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

Lūdzu, izlasiet arī citu paredzēto zāļu lietošanas instrukcijas, lai labāk saprastu Jums nozīmētās zāļu kombinācijas lietošanu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās pārrunās ar Jums un izskaidros ar ārstēšanu saistīto risku un ieguvumu.

Pievērsiet uzmanību svarīgiem iekaisuma simptomiem. OPDIVO ietekmē Jūsu imūno sistēmu un var izraisīt iekaisumu Jūsu organisma daļās. Iekaisums var nopietni bojāt Jūsu organismu, daži iekaisuma stāvokļi var būt dzīvībai bīstami, un tie ir jāārstē, vai arī jāpārtrauc OPDIVO lietošana.

Lietojot OPDIVO monoterapiju, ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- augšējo elpceļu infekcijas;
- samazināts eritrocītu (skābekli pārnēsājošo šūnu), leikocītu (cīnās pret infekcijām) vai trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- samazināta ēstgriba, augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija);
- galvassāpes;
- elpas trūkums (aizdusa), klepus;
- caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīksta vēdera izeja), vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums;
- izsitumi uz ādas, reizēm ar pūšļiem, nieze;
- sāpes muskuļos, kaulos (skeleta-muskuļu sāpes) un locītavās (artralģija);
- nogurums vai nespēks, drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- nopietna plaušu infekcija (pneimonija), bronhīts;
- reakcijas, kas saistītas ar zāļu infūziju, alerģiskas reakcijas (ietverot dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju);
- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos, pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos, vairogdziedzera palielināšanās;
- dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās, zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija);
- nervu iekaisums (izraisa nejutību, vājumu, durstošas vai dedzinošas sāpes rokās un kājās), reibonis;
- neskaidra redze, sausums acīs;
- ātra sirdsdarbība, patoloģisks sirds ritms;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīga klepošana un apgrūtināta elpošana), šķidruma uzkrāšanās ap plaušām;
- zarnu iekaisums (kolīts), čūlas un aukstumpumpas mutē (stomatīts), sausa mute;
- atšķirīgas krāsas plankumi uz ādas (vitiligo), sausa āda, ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki;
- locītavu iekaisums (artrīts);
- nieru mazspēja (tai skaitā pēkšņs nieru funkcijas zudums);
- sāpes, sāpes krūtīs, tūska (pietūkums);
- reakcija injekcijas vietā.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
- dažu balto asins šūnu veidu skaita palielināšanās;
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, visbiežāk plaušās (sarkoidoze);
- samazināts virsnieru (dziedzeru, kas atrodas virs nierēm) izdalīto hormonu daudzums, pārāk vāja hipofīzes – dziedzera, kas atrodas galvas smadzeņu pamatnē – darbība (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), diabēts;
- palielināts asiņu skābums (metabolā acidoze);

- nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu un vājumu (polineiropātija), organisma pašuzbrukuma izraisīts nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija);
- acs iekaisums (kas izraisa sāpes un apsārtumu);
- sirds muskuļa iekaisums, sirds apvalka iekaisums un šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (perikarda bojājumi), sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas;
- šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kuņģa iekaisums (gastrīts);
- aknu iekaisums (hepatīts), žultsceļu nosprostošanās (holestāze);
- ādas slimība ar sabiezējušiem sarkanas ādas plankumiem, bieži ar sudrabainām plēksnēm (psoriāze), sejas ādas slimība, kad deguns un vaigi ir neparasti sarkani (rozācija), smags stāvoklis, kad uz ādas rodas sarkani, bieži vien niezoši plankumi, līdzīgi masalu izsitumiem, kas vispirms parādās uz rokām un kājām un reizēm uz sejas un pārējā ķermeņa (*erythema multiforme*), nātrene (niezoši, piepacelti izsitumi);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (reimatiskā polimialģija);
- miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms: divu vai trīs stāvokļu pārklāšanās, tostarp sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), muskuļu iekaisums (miozīts) un stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- galvas un muguras smadzeņu aizsargapvalku īslaicīgs un atgriezenisks neinfekciozs iekaisums (aseptisks meningīts);
- slimība, kas izraisa limfmezglu iekaisumu vai palielināšanos (Kikuči limfadenīts);
- diabēta izraisīta asiņu skābuma palielināšanās (diabētiska ketoacidoze), pavājināta epitēlijķermenīšu darbība;
- īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un ekstremitāšu paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), nervu aizsargapvalku izzušana (demielinizācija), stāvoklis, kura dēļ rodas muskuļu vājums, un tie viegli nogurst (miastēnijas sindroms), galvas smadzeņu iekaisums;
- redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu (redzes nerva neirīts);
- iekaisīga asinsvadu slimība;
- tievo zarnu čūla;
- ļoti izteikta ādas lobīšanās, kas var izraisīt nāves iestāšanos (toksiska epidermas nekrolīze vai Stīvensa-Džonsona sindroms);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma uzbrūk dziedzeriem, kas mitrina organismu, piemēram, asarām un siekalām (Šēgrena sindroms), ar slodzi nesaistītas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums, (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas (rabdomiolīze);
- nieru iekaisums, urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, neatliekamu nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā;
- aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja);
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (saukta par hemofagocītisku limfohistiocitozi);
- norobežota orgāna transplantāta treme (atgrūšana);
- vielmaiņas traucējumi, kas rodas pēc vēža ārstēšanas un kas var izraisīt kālija un fosfātu līmeņa paaugstināšanos asinīs un kalcija līmeņa pazemināšanos asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms);

- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts/transverss mielīts);
- izmaiņas jebkurā ādas un / vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (sklerozējošā mezgliņēde vai citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi).

Lietojot OPDIVO kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ir ziņots par tālāk minētajām blakusparādībām (blakusparādību biežums un smagums var atšķirties atkarībā no saņemto pretvēža zāļu kombinācijas):

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- augšējo elpceļu infekcijas;
- samazināts eritrocītu (skābekli pārnēsājošo šūnu), leikocītu (cīnās pret infekcijām) vai trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- vairogdziedzera pavājināta darbība (kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos), vairogdziedzera pastiprināta darbība (kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos);
- samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, pazemināts albumīnu līmenis asinīs, augsts vai zems cukura līmenis asinīs (attiecīgi hiperglikēmija vai hipoglikēmija);
- nervu iekaisums (izraisot nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās), galvassāpes, reibonis, izmainīta garšas sajūta;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums (aizdusa), klepus, izmainīta balss (disfonija);
- caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, čūlas un aukstumpumpas mutē (stomatīts), gremošanas traucējumi (dispepsija);
- izsitumi uz ādas, reizēm ar pūšļiem, nieze, sāpes plaukstās vai pēdu apakšpusēs: izsitumi vai ādas apsārtums, tirpšana un sāpīgums, kas attīstās līdz simetriskam apsārtumam, pietūkumam un sāpēm galvenokārt delnā un pēdas apakšpusē (plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms);
- locītavu sāpes (artralģija), sāpes muskuļos un kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), muskuļu spazmas;
- pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā;
- noguruma vai vājuma sajūta, drudzis, tūska (pietūkums).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- smaga plaušu infekcija (pneimonija), bronhīts, acs iekaisums (konjunktivīts);
- dažu balto asins šūnu veidu skaita palielināšanās, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās ar drudzi;
- alerģiska reakcija, ar zāļu infūziju saistītas reakcijas;
- virsnieru dziedzeru (dziedzeru, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcijas samazināšanās, hipofīzes (atrodas galvas smadzeņu pamatnē) hipofunkcija (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), vairogdziedzera palielināšanās, diabēts;
- dehidratācija, pazemināts fosfāta līmenis asinīs;
- tādas sajūtas kā nejutīgums un tirpšana (parestēzija);
- pastāvīgs troksnis ausī, pat tad, ja skaņas nav (troksnis ausīs);
- neskaidra redze, acu sausums;
- ātra sirdsdarbība, patoloģisks sirds ritms, iekaisīga asinsvadu slimība;
- asins recekļa veidošanās asinsvadā (tromboze);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana), šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, asiņu trombu veidošanās, deguna asiņošana;
- zarnas iekaisums (kolīts), aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), sausa mute, kuņģa iekaisums (gastrīts), sāpes mutē, hemoroīdi;
- aknu iekaisums;
- atšķirīgas krāsas plankumi uz ādas (tostarp vitiligo), ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki, matu krāsas izmaiņas, nātrene (niezoši izsitumi), ādas krāsas pārmaiņas vai patoloģiski tumša ādas krāsa (ādas hiperpigmentācija), ādas sausums;
- locītavu iekaisums (artrīts), muskuļu vājums, muskuļu sāpes;

- nieru mazspēja (tai skaitā pēkšņs nieru funkcijas zudums);
- sāpes, sāpes krūtīs, drebuļi;
- kopumā slikta pašsajūta (savārgums).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):
- ar cukura diabētu saistīts palielināts skābes daudzums asinīs (diabētiska ketoacidoze);
- paaugstināts skābes līmenis asinīs;
- pārejošs nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu un paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), nervu bojājumi, kas izraisa nejutīgumu un vājumu (polineiropātija), pēdu nokāršanās (apakšstilba nerva parēze), organisma paša pret sevi izraisīts nervu iekaisums, kas savukārt var izraisīt nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija), muskuļu vājums un nogurums bez atrofijas (*myasthenia gravis* vai sindroms), galvas smadzeņu iekaisums;
- acs iekaisums, kas izraisa sāpes un apsārtumu;
- sirds ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība, sirds muskuļa iekaisums;
- zarnu perforācija, divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums, dedzinoša vai sāpīga sajūta mēlē (glosodīnija);
- smaga ādas lobīšanās, kas var izraisīt arī nāves iestāšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms); ādas slimība, kam raksturīgi apsārtuši ādas sabiezējumi, bieži kopā ar sudrabainu zvīņošanos (psoriāze), smags ādas stāvoklis, kas izraisa sarkanus, bieži niezošus plankumus, līdzīgi kā masaliņu izsitumi, kas sākas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un pārējā ķermeņa (*erythema multiforme*), izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi);
- ar slodzi nesaistīts muskuļu sāpīgums, sāpīgums vai vājums (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (reimatiskā polimialģija), žokļa kaulu bojājumi, patoloģiska atvere starp divām ķermeņa daļām, piemēram, orgānu vai asinsvadu un citu struktūru (fistula);
- nieru iekaisums; urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā;
- miokardīta-miozīta-*myasthenia gravis* pārklāšanās sindroms: divu vai trīs stāvokļu pārklāšanās, tostarp sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), muskuļu iekaisums (miozīts) un stāvoklis, kad muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst (*myasthenia gravis*).

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):
- galvas un muguras smadzeņu aizsargapvalku īslaicīgs un atgriezenisks neinfekciozs iekaisums (aseptisks meningīts);
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, parasti plaušās (sarkoidoze);
- pavājināta epitēlijķermenīšu darbība;
- vielmaiņas traucējumi, kas rodas pēc vēža ārstēšanas un kuriem ir raksturīgs augsts kālija un fosfāta līmenis asinīs un zems kalcija līmenis asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindroms);
- redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu (redzes nerva neirīts);
- nervu iekaisums;
- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējums (mielīts/transverss mielīts);
- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze), izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (sklerozējošā mezgliņēde);
- hroniska locītavu slimība (spondiloartropātija), slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma vēršas pret dziedzeriem, kas izdala šķidrumu, piemēram, asaras vai siekalas (Šēgrena sindroms), muskuļu spazmas (rabdomiolīze);

- aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja);
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (saukta par hemofagocītisku limfohistiocitozi);
- norobežota orgāna transplantāta treme (atgrūšana);
- sirds ārējā apvalka iekaisums un šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (perikarda slimības).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāda no iepriekšminētajām blakusparādībām. Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt simptomus ar citām zālēm.

Izmaiņas laboratorisko analīžu rezultātos
OPDIVO monoterapijā vai kombinācijā var izraisīt izmaiņas ārsta izdarīto analīžu rezultātos. Tās var būt:
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes, gamma glutamiltransferāzes vai sārmainās fosfatāzes daudzums asinīs, paaugstināts atkritumvielas bilirubīna līmenis asinīs);
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts kreatinīna daudzums asinīs);
- paaugstināts enzīma, kas šķeļ taukus, un enzīma, kas šķeļ cieti, līmenis;
- palielināts vai samazināts kalcija vai kālija daudzums asinīs;
- paaugstināts vai pazemināts magnija vai nātrija līmenis asinīs;
- palielināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona daudzums;
- paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs;
- paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu**, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt OPDIVO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizlietoto šķīdumu injekcijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko OPDIVO satur
- Aktīvā viela ir nivolumabs.

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 120 mg nivolumaba.
Katrs 2,5 ml flakons satur 300 mg nivolumaba.
Katrs 5 ml flakons satur 600 mg nivolumaba.

Citas sastāvdaļas ir rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentetīnskābe, polisorbāts 80 (E433), metionīns un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "OPDIVO satur polisorbātu 80 (E433)").

OPDIVO ārējais izskats un iepakojums
OPDIVO šķīdums injekcijām ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz gaišu daļiņu.

Tas ir pieejams iepakojumos, kas satur vai nu 1 stikla flakonu ar 2,5 ml, vai 1 stikla flakonu ar 5 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lai novērstu ar zālēm saistītas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona etiķetes, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta atbilstošā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna zāļu forma), kā parakstīts.

OPDIVO sagatavošana un ievadīšana

Zāles drīkst sagatavot tikai apmācīti darbinieki saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Devas aprēķināšana
Lai ievadītu pacientam kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens OPDIVO flakons.

Nivolumabs monoterapijas veidā
Pacientam parakstītā deva ir 600 mg vai 1 200 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas un atkarībā no indikācijas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju kā neoadjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā
Pacientam parakstītā deva ir 900 mg neatkarīgi no ķermeņa masas.

Neoadjuvanta un adjuvanta terapija nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā
Pacientam parakstītā deva ir 900 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju (neoadjuvantā fāze). Pēc tam pēc operācijas (adjuvantā fāze) pacientam parakstītā deva ir 1 200 mg kā monoterapija (vienu zāļu lietošanas fāze), ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju progresējoša barības vada vēža ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 600 mg vai 1200 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju kuņģa, kuņģa un barības vada savienojuma vai barības vada adenokarcinomas ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 600 mg vai 900 mg, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju urotēlija karcinomas ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 900 mg (kombinācijas fāze) vai 600 mg, vai 1 200 mg (vienu zāļu lietošanas fāze), ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Nivolumabs kombinācijā ar kabozantinibu progresējoša nieru vēža ārstēšanai
Pacientam parakstītā deva ir 600 mg vai 1200 mg nivolumaba, ko ievada neatkarīgi no ķermeņa masas.

Sagatavošanās injekcijai
- Apskatiet, vai OPDIVO šķīduma injekcijām flakonā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Nekratiet flakonu. OPDIVO šķīdums injekcijām ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens šķidrums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, kas nav caurspīdīgas vai baltas, flakons jāizņīcina.
- Ļaujiet flakonam vai flakoniem (atkarībā no parakstītās devas) sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Ar atbilstošu sterilu šļirci un pārnešanas adatu paņemiet vajadzīgo OPDIVO šķīduma injekcijām tilpumu.

Ievadīšana
OPDIVO šķīdumu injekcijām nedrīkst ievadīt intravenozi.

Ievadiet OPDIVO šķīdumu injekcijām subkutāni, izmantojot 23G-25G hipodermisko adatu vai subkutānas ievadīšanas komplektu (piemēram, ar spārniņiem/tauriņveida) **3-5 minūšu laikā** vēdera vai augšstilba zemādas audos.

Mainiet injicēšanas vietas secīgām injekcijām. Neinjicējiet apvidos, kur āda ir jutīga, apsārtusi vai nobrāzta, vai vietās, kur ir rētas vai dzimumzīmes. Ja ievadīšana tiek pārtraukta, turpiniet ievadīšanu tajā pašā vietā vai citā vietā.

Neievadiet citas subkutānas zāles tajā pašā vietā, kur tika ievadīts OPDIVO šķīdums injekcijām.

OPDIVO šķīdums injekcijām ir saderīgs ar tālāk norādītajiem materiāliem:
- Polipropilēns
- Polikarbonāts
- Polietilēns
- Poliuretāns
- Polivinilhlorīds
- Fluorēts etilēna propilēns
- Nerūsošais tērauds

Uzglabāšanas nosacījumi un uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
OPDIVO **jāuzglabā ledusskapī** (2 °C – 8 °C). Flakoni jāuzglabā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. OPDIVO nedrīkst sasaldēt.

Nelietot OPDIVO pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāšana šļircē
No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc pārvietošanas no flakona uz šļirci jāizlieto nekavējoties, jo zāles nesatur nekādus pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus. Ja OPDIVO šķīdumu injekcijām, kas pārnests uz šļirci, neizmanto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas, līdz 7 dienām un/vai istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un istabas apgaismojumā līdz 8 stundām. Izmest, ja uzglabāšanas laiks pārsniedz šos ierobežojumus. Sagatavojot šļirci injekcijai, jānodrošina aseptiski apstākļi.

Atkritumu likvidēšana
Neizlietoto šķīdumu injekcijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāizņīcina atbilstoši vietējām prasībām.