ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu.
Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.
Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.
Jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.
Jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmola (lub 2,5 mg) sodu.

Każda fiolka 4 ml koncentratu zawiera 0,94 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka 10 ml koncentratu zawiera 2,14 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka 12 ml koncentratu zawiera 2,6 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka 24 ml koncentratu zawiera 5,0 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1% (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadiuwantowe, a następnie OPDIVO w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1% (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii jest wskazany u dorosłych do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)

OPDIVO w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z wcześniej nieleczonym klasycznym chłoniakiem Hodgkina w stadium III lub IV.

OPDIVO w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną jest wskazany w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i powyżej, młodzieży i dorosłych w wieku do 30 lat, z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po jednej wcześniejszej linii leczenia (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.

Rak urotelialny (ang. urothelial carcinoma, UC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach:
- pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy;
- leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%.

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (patrz punkt 5.1).

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu *in vitro* IVD z oznakowaniem CE dla wyrobów medycznych. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Badania statusu MSI/MMR

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

OPDIVO w monoterapii
Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania i populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2), albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w tabeli 1.

Tabela 1.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w monoterapii

Wskazanie*	**Zalecana dawka i czas infuzji**
Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające**)	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut lub w ciągu 30 minut (leczenie uzupełniające czerniaka, patrz punkt 5.1)
	Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Rak nerkowokomórkowy Rak urotelialny naciekający błonę mięśniową (MIUC) (leczenie uzupełniające**)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Rak przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (leczenie uzupełniające**)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut
Niedrobnokomórkowy rak płuca Nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi Rak urotelialny Płaskonabłonkowy rak przełyku	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut

*Wskazania do stosowania w monoterapii zgodnie z punktem 4.1.
** W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.

Jeśli u pacjenta z czerniakiem, RCC, OC, GEJC lub MIUC (leczenie uzupełniające) jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg.

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem

Czerniak

Tabela 2.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu czerniaka (patrz punkty 5.1 i 5.2)

	Faza leczenia skojarzonego przez 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii**
Niwolumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: (niezależnie od masy ciała) 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie
Ipilimumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej (niezależnie od masy ciała): 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (MPM)

Tabela 3.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu MPM

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut

* Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Tabela 4.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu RCC

	Faza leczenia skojarzonego przez 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii**
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (CRC) z dMMR lub z MSI-H

Tabela 5.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu CRC z dMMR lub z MSI-H

		Faza leczenia skojarzonego przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii**
Niwolumab	Pierwsza linia leczenia	240 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
	Leczenie po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab		1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

Płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC)

Tabela 6.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu OSCC

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Tabela 7.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu HCC (patrz punkty 5.1 i 5.2)

	Faza leczenia skojarzonego przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii***
Niwolumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Tabela 8.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem podawanym doustnie w leczeniu RCC

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Kabozanty-nib	40 mg raz na dobę, doustnie

* W przypadku stosowania OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem leczenie produktem OPDIVO należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Leczenie kabozantynibem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) kabozantynibu.

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Tabela 9.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu NDRP

	Faza leczenia skojarzonego dla 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny	**Faza leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem***
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut	1 mg/kg mc. co 6 tygodni w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

Tabela 10.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadiuwantowym NDRP (patrz punkt 5.1)

	Leczenie skojarzone przez 3 cykle
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP

Tabela 11.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w fazie leczenia neoadiuwantowego, a następnie niwolumabu w monoterapii w fazie leczenia adiuwantowego NDRP

	Faza leczenia skojarzonego Faza leczenia neoadiuwantowego przez 4 cykle	**Faza monoterapii* Faza leczenia adiuwantowego**
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli (patrz punkt 5.1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC)

Tabela 12.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu OSCC (patrz punkt 5.1)*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 4 tygodnie

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku

Tabela 13.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkt 5.1)*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut lub 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, w zależności od schematu

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak urotelialny (UC)

Tabela 14.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie niwolumabu w monoterapii w leczeniu UC (patrz punkt 5.1)

	Faza leczenia skojarzonego, do 6 cykli	**Faza monoterapii***
Niwolumab	360 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Cisplatyna i gemcytabina	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Wcześniej nieleczony klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL) w stadium III lub IV

Tabela 15.: Zalecane dawki i czasy trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD w leczeniu wcześniej nieleczonego cHL (patrz punkt 5.1)

		Faza leczenia skojarzonego przez 6 cykli dawkowania*
Niwolumab	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 80 kg)	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Niwolumab	Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała poniżej 80 kg)	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut

		Faza leczenia skojarzonego przez 6 cykli dawkowania*
Doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna (AVD)		Co 2 tygodnie

*Jeden cykl dawkowania niwolumabu w skojarzeniu z AVD wynosi 28 dni

OPDIVO w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną

Nawrotowy lub oporny na leczenie cHL

Tabela 16.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie cHL

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut Tylko w 1. cyklu niwolumab należy podać w 8. dniu cyklu. W cyklach 2.–6. niwolumab należy podać tego samego dnia, 30 minut po zakończeniu podawania brentuksymabu z wedotyną.
Brentuksymab z wedotyną	1,8 mg/kg mc. maksymalnie do 180 mg, co 3 tygodnie przez 30 minut W cyklach 1.–6. brentuksymab z wedotyną należy podać w 1. dniu cyklu.

* Leczenie jest oparte na ocenie ryzyka i dostosowane do odpowiedzi u pacjenta. Informacje na temat stratyfikacji ryzyka, patrz punkt 5.1. U pacjentów należy dokonywać oceny guza po każdych 2 cyklach i przerwać leczenie w przypadku progresji choroby w dowolnym momencie oceny:

- małe ryzyko nawrotu: do 6 cykli leczenia skojarzonego, a następnie rozpocząć leczenie konsolidujące, jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź
- standardowe ryzyko nawrotu: do 4 cykli leczenia skojarzonego, a następnie rozpocząć leczenie konsolidujące, jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź.

W przypadku nieoptymalnej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia skojarzonego, u pacjentów należy zastosować leczenie intensyfikujące przed przystąpieniem do leczenia konsolidującego, kiedy zostanie osiągnięta całkowita odpowiedź (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania).

Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w tabeli 17. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4. W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z informacjami odnośnie ich dawkowania zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 17.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO lub produktem OPDIVO w skojarzeniu

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. - OPDIVO w monoterapii	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	- OPDIVO+ipilimumab[a]	Trwale odstawić leczenie
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego bez HCC **UWAGA:** pacjenci z RCC leczeni **OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem**, u których wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, patrz wytyczne dotyczące dawkowania znajdujące się poniżej tej tabeli.	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego z HCC	Jeśli aktywność AspAT/AlAT mieści się w granicach normy na początku leczenia i zwiększa się do > 3 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 1 i ≤ 3 razy GGN i zwiększa się do > 5 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 3 i ≤ 5 razy GGN i zwiększa się do > 8 i ≤ 10 razy GGN.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Aktywność AspAT/AlAT zwiększa się do > 10 razy GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększa się do > 3 razy GGN	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek oraz zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą[b] do czasu, kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów[c]
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[d]	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Jeśli w drugiej fazie leczenia (niwolumab w monoterapii) po leczeniu skojarzonym wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3, należy trwale odstawić leczenie.

[b] Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

[c] U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane.

[d] Objawiający się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń. W celu oceny zalecanej modyfikacji leczenia należy wziąć pod uwagę najcięższy stopień według kryteriów CTCAE z poszczególnych zdarzeń.

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku:

- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym OPDIVO muszą otrzymać "Kartę pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego OPDIVO (patrz również ulotka dla pacjenta).

W czasie podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie OPDIVO w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

W przypadku podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się z informacjami odnośnie dawkowania zawartymi w ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. W przypadku wstrzymania podawania jednego produktu leczniczego, można kontynuować stosowanie pozostałych produktów leczniczych. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić leczenie skojarzone, podawanie OPDIVO w monoterapii lub stosowanie samej chemioterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC
W czasie stosowania produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem przedstawione powyżej w tabeli 17. modyfikacje leczenia odnoszą się do produktu OPDIVO. Dodatkowo, w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem:

- Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 3 razy niż GGN ale ≤ 10 razy niż GGN bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż GGN, należy wstrzymać podawanie produktu OPDIVO i kabozantynibu do czasu, gdy te działania niepożądane nie powrócą do stopnia 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Można rozważyć ponowne podanie jednego lub obu leków po uzyskaniu poprawy. Jeśli kabozantynib będzie ponownie podawany, należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu.
- Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 10 razy niż GGN lub > 3 razy niż GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 niż GGN, należy trwale odstawić leczenie produktem OPDIVO i kabozantynibem, i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek
Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby
Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej grupy pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z ciężkimi (bilirubina całkowita > 3 × GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem lub wcześniej nieleczonym cHL oraz dzieci w wieku 5 lat i powyżej z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL. Aktualnie dostępne dane o produkcie leczniczym OPDIVO stosowanym w monoterapii, w skojarzeniu z ipilimumabem, w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną lub w skojarzeniu z AVD przedstawiono w punktach 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (patrz tabele 1. do 16.). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm.

Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o

stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia, z wyjątkiem podawania w skojarzeniu z AVD pacjentom z wcześniej nieleczonym cHL. W przypadku podawania w skojarzeniu z AVD należy najpierw podać doksorubicynę, winblastynę i dakarbazynę, a następnie produkt OPDIVO tego samego dnia. W przypadku podawania w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, w 1. cyklu brentuksymab z wedotyną należy podać w 1. dniu, a produkt leczniczy OPDIVO w 8. dniu. W cyklach 2.–6. produkt leczniczy OPDIVO należy podać tego samego dnia, co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu brentuksymabu z wedotyną. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.

Instrukcja dotycząca przygotowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Ocena statusu MSI/MMR

W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem, w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną lub w skojarzeniu z AVD działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów oraz modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.2).
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i

nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt 4.2).

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) z danych pochodzących z badań obserwacyjnych wynika, że zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu do pacjentów bez współistniejącej AID. Ponadto, zaostrzenia podstawowej AID występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporaźną (ang. myasthenia gravis), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej, zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rabdomiolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi

ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.2) oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem. Wczesne rozpoznanie i intensywne postępowanie terapeutyczne są konieczne, aby ograniczyć związaną z tym zachorowalność i ryzyko zgonu.

W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.2). Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2). Jeśli nastąpi poprawa, można rozważyć wznowienie podawania niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawki kortykosteroidów. Jeśli mimo rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami nastąpi pogorszenie lub nie nastąpi poprawa, dawkę kortykosteroidów należy dostosować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innymi produktami leczniczymi zgłaszano reakcje na wlew, w tym ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innym produktem leczniczym oraz zastosować

odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innymi produktami leczniczymi pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Zaawansowany czerniak
W głównych badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania (patrz punkty 4.5 i 5.1). Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących czerniaka. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4 (patrz punkt 5.1). Do badania CA209172 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, leczonymi przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej, chorobami autoimmunologicznymi i pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 3.-4. związane z leczeniem anty-CTLA-4 (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych dotyczących pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 ≥ 1%) poprawa przeżycia całkowitego była podobna dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą
Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą (patrz punkt 5.1).

Leczenie uzupełniające czerniaka
Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.5 i 5.1):
- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥ 6 miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Pierwsza linia leczenia NDRP
Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, z aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do

mózgu, którzy otrzymywali wcześniej leczenie układowe zaawansowanej choroby lub którzy mieli aktywujące mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia pierwszej linii NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dostępne dane są ograniczone (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu, lub chorobami autoimmunologicznymi, z objawową śródmiąższową chorobą płuc a także pacjenci otrzymujący systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). Do badania CA209171 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2 (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych dotyczących pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, objawową śródmiąższową chorobą płuc, aktywnymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.
Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były gorsze czynniki rokownicze i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub brakiem tej ekspresji (patrz punkt 5.1).

Leczenie neoadiuwantowe NDRP
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego operacyjnego NDRP (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, lub z przerzutami do mózgu, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej
Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z głównego badania klinicznego dotyczącego pierwszej linii leczenia MPM (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Rak nerkowokomórkowy
Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
Pacjenci z jakimikolwiek jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem
Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu, chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

U pacjentów z zaawansowanym RCC stwierdzono większą częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. po podaniu niwolumabu z kabozantynibem w porównaniu do monoterapii niwolumabem (patrz punkt 4.8). Enzymy wątrobowe należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania obu leków (patrz punkt 4.2 oraz ChPL kabozantynibu).

Klasyczny chłoniak Hodgkina
Niwolumab w monoterapii

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną i z objawową śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących cHL (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD
Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat, pacjenci z neuropatią obwodową o nasileniu > 2. stopnia, chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego oraz pacjenci z aktywnym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc byli wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z AVD u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina odnotowano częstsze występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia. Przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, w tym osoby starsze, należy ściśle monitorować oraz należy rozważyć profilaktyczne podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), zgodnie z lokalnymi wytycznymi klinicznymi.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną
Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z guzkowym chłoniakiem Hodgkina z przewagą limfocytów oraz pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przeciwciałami anty-PD1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4 lub dowolnym innym przeciwciałem, lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego stosowania niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu cHL (patrz punkt 5.1).

Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoetic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina
U pacjentów z cHL poddawanych allogenicznemu HSCT po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab pozostających w obserwacji odnotowano przypadki ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD) i zgony związane z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku (patrz punkt 4.8).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka (patrz punkt 4.8).

Rak głowy i szyi
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub rakiem nosogardzieli, lub gruczołu ślinowego jako lokalizacją guza pierwotnego byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego SCCHN (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku raka głowy i szyi zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza.

Rak urotelialny
Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących raka urotelialnego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥2 (z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się do chemioterapii adiuwantowej opartej na cisplatynie), z oznakami choroby po zabiegu chirurgicznym, z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Płaskonabłonkowy rak przełyku
Pierwsza linia leczenia OSCC
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby (patrz punkt 5.1).

Leczenie OSCC po wcześniejszej chemioterapii w pierwszej linii
Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 5.1).
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z OSCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego(żadnych) konkretnego(konkretnych) czynnika(czynników) związanego(związanych) z przedwczesnymi zgonami (patrz punkt 5.1).

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. chemoradiotherapy, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku
Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2, z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Z badania CA209649 wyłączono pacjentów ze znanym statusem HER-2 dodatnim. Dozwolone było włączanie pacjentów z nieokreślonym statusem, stanowili oni 40,3% pacjentów (patrz punkt 5.1).

Rak wątrobowokomórkowy
Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2, po wcześniejszym przeszczepieniu wątroby, z chorobą wątroby w stadium C według klasyfikacji Childa-Pugha, z

współistniejącymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, z encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), z klinicznie istotnym wodobrzuszem, z zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub stanami medycznymi wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego HCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z HCC w stadium B według klasyfikacji Childa-Pugha. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumab w monoterapii należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W przypadku HCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 6 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do lenwatynibu lub sorafenibu. Wyższe ryzyko zgonu może być związane z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lekarze powinni wziąć pod uwagę to ryzyko przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu
Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu w fiolce zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Spożycie sodu może się różnić w przypadku użycia chlorku sodu do rozcieńczania.

Produkt leczniczy OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)
Ten produkt leczniczy zawiera 0,94 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 4 ml, 2,14 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 10 ml, 2,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 12 ml i 5,0 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 24 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy OPDIVO muszą znać materiały edukacyjne dla lekarzy ("Charakterystykę produktu leczniczego" i "Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych"). Lekarz musi omówić ryzyko stosowania produktu leczniczego OPDIVO z pacjentem. Pacjent otrzyma "Kartę pacjenta" za każdym razem, gdy zostanie mu przepisany produkt.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Inne formy interakcji

Immunosupresja systemowa
Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab jest przeciwciałem z klasy IgG4, dlatego niwolumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania niwolumabu w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem. Należy stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki niwolumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, lub z innymi produktami leczniczymi może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie (patrz punkt 4.8) należy zalecić pacjentom, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, dopóki nie są pewni, że niwolumab nie wpływa negatywnie na ich organizm.

4.8 Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4646), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), biegunka (26%), wysypka (24%), kaszel (22%), nudności (22%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (17%), ból stawów (17%), zaparcie (16%), duszność (16%), ból brzucha (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), gorączka (13%), ból głowy (13%), niedokrwistość (13%) i wymioty (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 18. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4646). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 18.: Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

	Niwolumab w monoterapii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc[a], zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	limfocytopenia[b], niedokrwistość[b,i], leukopenia[b], neutropenia[a,b], małopłytkowość[b]
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[f]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy[j], niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b]
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia[b]
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[g]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[m]
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu[a,k], zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady[f]
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], zaburzenia osierdzia[h], arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń

	Niwolumab w monoterapii
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność[a], kaszel
Często	zapalenie płuc[a], wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[c], świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,d], zespół Stevensa-Johnsona[a]
Nieznana	liszaj twardzinowy[g], inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna
Rzadko	zespół Sjögrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a], rabdomioliza[a,d]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]
Rzadko	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk[l]
Badania diagnostyczne[b]	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli 18. nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

[d] Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

[e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[f] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[g] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.
[h] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.
[i] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.
[j] Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy.
[k] Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.
[l] Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.
[m] Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.2)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią
Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1800), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 23,6 miesiąca, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: nudności (48%), uczucie zmęczenia (40%), neuropatia obwodowa (33%), zmniejszenie łaknienia (31%), zaparcie (31%), biegunka (28%), wymioty (24%), wysypka (19%), ból brzucha (18%), zapalenie jamy ustnej (18%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i świąd (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 69% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,14 miesiąca (95% CI: 5,78; 6,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu z skojarzeniu z chemioterapią.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią AVD

W zebranych danych dotyczących stosowania niwolumabu w dawce 240 mg lub 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią AVD w pierwszej linii leczenia cHL (n = 490), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 30,4 miesiąca, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: nudności (70,4%), neutropenia (61%), zmęczenie (59,0%), niedokrwistość (52%), zaparcie (49,2%), leukopenia (45,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (42,7%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (41,2%), neuropatia obwodowa (41%), wymioty (33,5%), zapalenie jamy ustnej (30,6%), hiperglikemia (29,8%), biegunka (27,6%), limfocytopenia (25,9%), kaszel (25,7%), wysypka (24,7%), ból głowy (23,9%), łysienie (22,7%), ból brzucha (21,8%), duszność (21,6%), gorączka (21,6%), niestrawność (20,4%), hipoalbuminemia (18%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (17,6%), świąd (17,6%), nadciśnienie (16,3%), zmniejszenie łaknienia (16,3%), ból (15,7%), hipokalcemia (13,3%), małopłytkowość (12%), hiponatremia (12%), zawroty głowy (12%), hipokaliemia (11%), tachykardia (10,8%), ból w klatce piersiowej (10,8%) oraz zaburzenia smaku (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 71,2%, z odsetkiem 0,6% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z AVD.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co 2 tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w dawce 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie u wszystkich leczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina (n = 72), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 40,7 miesiąca, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były nudności (50,0%), wysypka (29,2%), gorączka (26,4%), bóle głowy (25,0%), biegunka (25,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (25,0%), ból brzucha (22,2%), nadwrażliwość (20,8%), reakcja związana z wlewem dożylnym (18,1%), wymioty (18,1%), zmęczenie (18,1%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (13,9%) i zaparcie (11,1%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 36,1%. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 19. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2626), niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1800) oraz niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (n = 320). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 19.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	**W skojarzeniu z chemioterapią**	**W skojarzeniu z kabozantynibem**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych		zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc[a]	zapalenie płuc
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość[b, j], małopłytkowość[b], leukopenia[b], limfocytopenia[b], neutropenia[b]	neutropenia[b], niedokrwistość[b,j], leukopenia[b], limfocytopenia[b], małopłytkowość[b]	niedokrwistość[b], małopłytkowość[b], leukopenia[b], limfocytopenia[b], neutropenia[b]
Często	eozynofilia	gorączka neutropeniczna[a]	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna	eozynofilia	
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin)	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często			reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Rzadko	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[g]		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	nadczynności tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	cukrzycowa kwasica ketonowa	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Rzadko	niedoczynność przytarczyc		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	**W skojarzeniu z chemioterapią**	**W skojarzeniu z kabozantynibem**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b], hipoglikemia[b]	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b], hipoglikemia[b]	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia[b], hiperglikemia[b], zmniejszenie masy ciała
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	odwodnienie
Niezbyt często	kwasica metaboliczna		
Rzadko		zespół rozpadu guza	
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[h]		
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	zawroty głowy, polineuropatia obwodowa	parestezja, zawroty głowy, ból głowy	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporaźna, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]	zespół Guillaina-Barrégo	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zespół osłabienia mięśniowego
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenie nerwu wzrokowego	zapalenie mózgu, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]	
Częstość nieznana		zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenia nerwu wzrokowego	zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]
Zaburzenia ucha i błędnika			
Często			szumy uszne

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zaburzenia oka			
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	suche oko, niewyraźne widzenie	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki	zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
Zaburzenia serca			
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków	tachykardia, migotanie przedsionków	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], arytmia (w tym arytmia komorowa)[a], bradykardia	zapalenie mięśnia sercowego	zapalenie mięśnia sercowego
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia[i]		
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie
Często	nadciśnienie	zakrzepica[a, k], nadciśnienie, zapalenie naczyń	zakrzepica[k]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	kaszel, duszność	kaszel	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc[a], zatorowość płucna[a], wysięk opłucnowy	zapalenie płuc[a], duszność	zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka[a], zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie dwunastnicy	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[a], glossodynia
Rzadko	perforacja jelita cienkiego[a], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia		
Częstość nieznana		zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	zapalenie wątroby		zapalenie wątroby
Niezbyt często		zapalenie wątroby	

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka[c], świąd	wysypka[c], świąd	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[c], świąd
Często	łysienie, bielactwo, pokrzywka, sucha skóra, rumień	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień	łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, inne zaburzenia liszajopodobne[d]		łuszczyca, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,c], liszaj twardzinowy		
Częstość nieznana			liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[f], ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe[f]	bóle mięśniowo-szkieletowe[f], ból stawów, skurcz mięśni
Często	skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	ból stawów, osłabienie mięśni	zapalenie stawów
Niezbyt często	reumatyczny ból wielomięśniowy, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a]		miopatia, martwica kości szczęki, przetoka
Rzadko	spondyloartropatia, zespół Sjögrena, rabdomioliza[a]		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często			białkomocz
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]	niewydolność nerek[a]	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek	zapalenie nerek
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[h]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	złe samopoczucie	ból, ból w klatce piersiowej

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie aktywności AlAT[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hiponatremia[b], hiperkaliemia[b], hipokaliemia[b], hiperkalcemia[b], hipokalcemia[b], hipomagnezemia[b]	hipokalcemia[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie aktywności AlAT[b], hiponatremia[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], hipomagnezemia[b], zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b], hipokaliemia[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hiperkaliemia[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b]	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b],zwiększenie aktywności AlAT[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hipokaliemia[b], hipomagnezemia[b], hiponatremia[b], hipokalcemia[b], hiperkalcemia[b], hipofosfatemia[b], hiperkaliemia[b], hipermagnezemia[b], hipernatremia[b]
Często	hipernatremia[b], hipermagnezemia[b], zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	hipernatremia[b], hiperkalcemia[b], hipermagnezemia[b]	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia

Przedstawione w tabeli 19. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstości w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

[d] Zaburzenia liszajopodobne to termin złożony, który obejmuje liszaj rogowaciejący i liszaj płaski.

[e] Zgłoszone także z badań nieujętych w zbiorczej analizie danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

[f] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[g] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[h] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[i] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[j] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

[k] Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

[l] Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

W tabeli 20. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną (n = 72) oraz niwolumabem w skojarzeniu z AVD (n = 490). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100).

Tabela 20.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z brentuksymabem z wedotyną	**Skojarzenie z AVD**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych	
Często		zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często		neutropenia[a], niedokrwistość, leukopenia[b], limfocytopenia[c], małopłytkowość
Często	neutropenia, niedokrwistość, limfocytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość	gorączka neutropeniczna, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Bardzo często	nadwrażliwość[d], reakcja związana z wlewem dożylnym	
Często		reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość[d]
Niezbyt często		sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne		
Często	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często		zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia	hiperglikemia, hipoalbuminemia, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia, hiponatremia, hipokaliemia
Często		hipoglikemia, odwodnienie, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, hipomagnezemia, hipernatremia, hipermagnezemia
Niezbyt często		zespół rozpadu guza, cukrzyca
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy	
Niezbyt często		zapalenie mózgu
Zaburzenia serca		
Bardzo często		tachykardia
Często		wysięk osierdziowy
Niezbyt często		migotanie przedsionków, zapalenie osierdzia
Zaburzenia oka		
Często		niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często		zapalenie błony naczyniowej oka

	Skojarzenie z brentuksymabem z wedotyną	Skojarzenie z AVD
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie
Często	zakrzepica	zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc, duszność	zapalenie płuc, wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	nudności, zaparcie, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jamy ustnej	suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenia jelita grubego
Niezbyt często		zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Niezbyt często		zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka[e]	wysypka[e], łysienie, świąd
Często	łysienie, świąd, sucha skóra, rumień, pokrzywka	sucha skóra, hiperpigmentacja skóry
Niezbyt często		zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[f]	bóle mięśniowo-szkieletowe[f]
Często		skurcze mięśni, osłabienie mięśni
Niezbyt często		zapalenie stawów, zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	niewydolność nerek	
Niezbyt często		niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, zmęczenie	zmęczenie, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej
Często	obrzęk	obrzęk, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz[g]	zwiększenie aktywności aminotransferaz[g], zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często		zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy

Przedstawione w tabeli 20. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

[a] Neutropenia obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofili.

[b] Leukopenia obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

[c] Limfocytopenia obejmuje limfocytopenię i zmniejszenie liczby limfocytów.

[d] Nadwrażliwość to złożony termin, który obejmuje reakcję anafilaktyczną.

[e] Wysypka to złożony termin, który obejmuje wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę grudkową, zapalenie skóry trądzikopodobne i alergiczne zapalenie skóry.

[f] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa, ból stawów i ból szczęki.

[g] Zwiększenie aktywności aminotransferaz to złożony termin, który obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W tabeli 21. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto w tabeli 21. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych przedstawiono w punkcie 4.4.

Tabela 21.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania [niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem]

	Niwolumab w monoterapii %	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią %	Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia				
Zapalenie płuc	1,4	2,1	2,0	2,5
Zapalenie jelita grubego	1,2	6	1,8	2,5
Zapalenie wątroby	1,1	5	0,7	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrynopatie	0,5	2,2	0,6	1,3
Skóra	0,8	1,0	0,9	2,2
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,1	0,3	1,7	0
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów[a,b]				
Zapalenie płuc	65	59	59	56
Zapalenie jelita grubego	14	32	9	8
Zapalenie wątroby	21	39	7	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	22	27	9	9
Endokrynopatie	5	18	4,3	4,2
Skóra	3,3	8	6	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18	18	22	0

[a] w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

[b] częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,3% (155/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (42/4646) i 1,7% (77/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (33/4646) i < 0,1% (1/4646) pacjentów. U sześciu pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15,1 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 107 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: $0,1^{+}$–$109,1^{+}$); $^{+}$ oznacza obserwację cenzorowaną.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,0% (157/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) i 0,3% (8/2626) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1–56,8). Zaburzenia ustąpiły u 129 pacjentów (82,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1+–$149,3^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,4% (80/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (40/1800), 0,9% (17/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U trzech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,6 tygodnia (zakres: 0,6-96,9). Zaburzenia ustąpiły u 58 pacjentów (72,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: $0,3^{+}$-$171,4^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,6% (18/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (6/320) i 1,6% (5/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 26,9 tygodnia (zakres: 12,3-74,3 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (77,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,5 tygodnia (zakres: 2,1-$60,7^{+}$ tygodnia).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,4% (716/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (462/4646) i 4,0% (186/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (67/4646) i < 0,1% (1/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 639 pacjentów (90,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–$124,4^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,0% (682/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–48,9). Zaburzenia ustąpiły u 618 pacjentów (91%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–$170,0^{+}$). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 22,5% (405/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,2% (130/1800); 3,1% (56/1800) i 0,3% (6/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 357 pacjentów (88,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,1–$212,3^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego, częstych wypróżnień lub zapalenia jelit wynosiła 59,1% (189/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 25,6% (82/320) i 6,3% (20/320) pacjentów. Przypadki stopnia 4. stwierdzono u 0,6% (2/320). Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,3-110,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 143 pacjentów (76,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,1-139,7^{+} tygodnia).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 8,0% (371/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,3% (200/4646) i 1,8% (82/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,6% (74/4646) i 0,3% (15/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,6 tygodni (zakres: 0,1-132,0). Zaburzenia ustąpiły u 298 pacjentów (81,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,4^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,2% (556/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) i 1,3% (34/2626) pacjentów. U siedmiu pacjentów (0,3%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–36,6). Zaburzenia ustąpiły u 482 pacjentów (87,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–175,9^{+}). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%). U pacjentów z HCC leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 34,3%, w tym stopnia 2. (8,4%), stopnia 3. (14,2%) i stopnia 4. (2,7%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 18% (322/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-99,0). Zaburzenia ustąpiły u 258 pacjentów (81,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4-240,0^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z AVD częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,2% (202/490). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,1% (30/490); 4,7% (23/490) i 0,6% (3/490) pacjentów.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,6% (133/320). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,7% (47/320); 10,3% (33/320) i 0,6% (2/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-107,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (75,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,1-89,3^{+} tygodnia).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,6% (121/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,5% (69/4646) i 0,7% (32/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,4% (18/4646) i < 0,1% (2/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1-79,1). Zaburzenia ustąpiły u 80 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,0 tygodni (zakres: 0,3-79,1^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,4% (141/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) i 0,4% (11/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,0–34,8). Zaburzenia ustąpiły u 110 pacjentów (78,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–172,1^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 10,9% (196/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,7% (66/1800); 1,4% (25/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1-60,7). Zaburzenia ustąpiły u 133 pacjentów (67,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,1 tygodnia (zakres: 0,1-226,0^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia nerek, zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego, niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi lub zwiększonego stężenia mocznika we krwi wynosiła 10,0% (32/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (11/320) i 1,3% (4/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,2 tygodnia (zakres: 2,1-87,1 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (58,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 0,6-90,9^{+} tygodnia).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 13,0% (603/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 6,6% (305/4646) i 6,2% (290/4646) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły u 0,2% (8/4646) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (3 przypadki stopnia 1., 7 przypadków stopnia 2., 9 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (6 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi) (2 przypadki stopnia 1., 23 przypadki stopnia 2. i 11 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasicę ketonową) (1 przypadek stopnia 1., 3 przypadki stopnia 2. i 8 przypadków stopnia 3. oraz 2 przypadki stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1-126,7). Zaburzenia ustąpiły u 323 pacjentów (48,7%). Mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 48,6 tygodnia (zakres: 0,4-204,4^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,2% (608/2626). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,7% (333/2626) i 1,0% (27/2626) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626) i 1,5% (40/2626) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (16/2626) i 0,5% (13/2626) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. Cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1. i cukrzycową kwasicę ketonową) stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) i 0,2% (6/2626) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 297 pacjentów (40,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1^{+} tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 12,8% (230/1800). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,3% (114/1800) i 0,1% (2/1800) pacjentów. Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u 0,1% (2/1800) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono u 0,2% (4/1800) pacjentów dla obu stopni. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u

0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) przebieg był śmiertelny z powodu niewydolności nadnerczy. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1., piorunującą cukrzycę typu 1. (4 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasicę ketonową (1 przypadek stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 15,3 tygodnia (zakres: 1,1-124,3). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (40,1%). Czas do ich ustąpienia wynosił od $0,3^+$ do $233,6^+$ tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 43,1% (138/320). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 0,9% (3/320) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 0,6% (2/320) pacjentów, wszystkie stopnia 2. Niewydolności nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stwierdzono u 4,7% (15/320) pacjentów. Przypadki niewydolności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (7/320) i 1,9% (6/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 12,3 tygodnia (zakres: 2,0-89,7 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 50 pacjentów (35,2%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,9 do $132,0^+$ tygodnia.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 30,0% (1396/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,8% (1060/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,9% (274/4646) i 1,3% (62/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1–121,1). Zaburzenia ustąpiły u 896 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 20,1 tygodnia ($0,1–192,7^+$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,1% (1210/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) i 0,1% (3/2626) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 843 pacjentów (70%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia ($0,1–268,7^+$). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 25,4% (457/1800). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (111/1800) i 2,3% (42/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,4 tygodnia (zakres: 0,1-97,4). Zaburzenia ustąpiły u 320 pacjentów (70,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: $0,1-258,7^+$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania wysypki wynosiła 62,8% (201/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 10,6% (34/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,14 tygodnia (zakres: 0,1-104,4 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 137 pacjentów (68,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (zakres: $0,1-130,6^+$ tygodnia).

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Reakcje na wlew
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,0% (188/4646), w tym 9 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,5% (118/2626). Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) i < 0,1% (1/2626) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM leczonych niwolumabem w dawce

3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12%.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 8,2% (148/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,6% (83/1800); 1,1% (20/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 2,5% (8/320). U wszystkich 8 pacjentów natężenie było stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 0,3% (1/320) pacjentów.

Powikłania allogenicznego HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina
Podczas stosowania niwolumabu przed lub po allogenicznym HSCT notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się GVHD (patrz punkt 4.4).
Na 62 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, oceniających leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym cHL po ASCT, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 17/62 pacjentów (27,4%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u czterech pacjentów (6%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (12%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu. Steroidy zastosowano u czterech pacjentów a trzech pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u dwóch pacjentów, z których jeden zmarł z powodu GVHD i niewydolności wielonarządowej. Dziewiętnastu z 62 pacjentów (30,6%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. W przypadku tych 62 pacjentów mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 38,5 miesiąca (zakres: 0-68 miesięcy).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC
W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywnności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących niwolumab w monoterapii. U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥2. (n=85): mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2,0 do 106,6 tygodnia), 26% pacjentów otrzymało kortykosteroidy z medianą trwania leczenia wynoszącą 1,4 tygodnia (zakres: 0,9 do 75,3 tygodnia), powrót do stopnia 0-1. wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1^{+} tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥2., którzy otrzymali ponownie niwolumab (n=10) lub kabozantynib (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥2. stwierdzono u 3 pacjentów otrzymujących niwolumab, 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 3,4% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,7% leukopenii; 8,7% limfocytopenii; 0,9% neutropenii; 1,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,6% zwiększenie aktywności AspAT; 2,3% zwiększenie aktywności AlAT; 0,8% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,7% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,0% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 3,8% zwiększenie aktywności amylazy; 6,9% zwiększenie aktywności lipazy; 4,7% hiponatremii; 1,6% hiperkaliemii; 1,3% hipokaliemii; 1,1% hiperkalcemii; 0,6% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 0,6% hipokalcemii, 0,6% hipoalbuminemii i < 0,1% hipernatremii.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,8% niedokrwistości; 1,8%

małopłytkowości; 2,2% leukopenii; 6,9% limfocytopenii; 3,3% neutropenii; 2,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 9,8% zwiększenie aktywności AspAT; 9,3% zwiększenie aktywności AlAT; 2,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,8% zwiększenie stężenia kreatyniny; 1,4% hipoalbuminemii; 7,1% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 7,8% zwiększenie aktywności amylazy; 16,3% zwiększenie aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 0,8% hiperkalcemii; 2,0% hiperkalemii; 0,8% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 3,0% hipokalemii i 8,7% hiponatremii.

Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących zwiększenia aktywności AlAT (15,3%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 14,7% niedokrwistości; 6,2% małopłytkowości; 11,7% leukopenii; 13,6% limfocytopenii; 26,3% neutropenii; 2,0% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,3% zwiększenie aktywności AspAT; 2,6% zwiększenie aktywności AlAT; 1,9% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,5% zwiększenie aktywności amylazy; 5,2% zwiększenie aktywności lipazy; 0,4% hipernatremii; 8,1% hiponatremii; 1,8% hiperkalemii; 5,1% hipokalemii; 0,7% hiperkalcemii; 1,8% hipokalcemii; 1,5% hipermagnezemii; 2,9% hipomagnezemii; 3,7% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,5% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,3% małopłytkowości; 0,3% leukopenii; 7,5% limfocytopenii; 3,5% neutropenii; 3,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 8,2% zwiększenie aktywności AspAT; 10,1% zwiększenie aktywności AlAT; 1,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 11,9% zwiększenie aktywności amylazy; 15,6% zwiększenie aktywności lipazy; 3,5% hiperglikemii; 0,8% hipoglikemii; 2,2% hipokalcemii; 0,3% hiperkalcemii; 5,4% hiperkalemii; 4,2% hipermagnezemii; 1,9% hipomagnezemii; 3,2% hipokalemii, 12,3% hiponatremii i 21,2% hipofosfatemii.

Immunogenność
Spośród 3529 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących.

Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród 1407 pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,2% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26,0% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 37,8% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 4,6% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi

wynosiła od 6,3% do 13,7%, a przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 33,8%, a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 2,6%. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła 7,5% a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 1,6%.

Wśród pacjentów, którzy byli leczeni niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, u których można było ocenić obecność przeciwciał przeciwko niwolumabowi, częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi u pacjentów z małym ryzykiem nawrotu i pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu wynosiła odpowiednio 36% i 12,5%. Żaden z pacjentów nie uzyskał dodatniego wyniku w badaniu na obecność przeciwciał neutralizujących niwolumab.

Wśród pacjentów, którzy byli leczeni niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, u których można było ocenić obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi z wedotyną, częstość występowania przeciwciał przeciwko brentuksymabowi u pacjentów z małym ryzykiem nawrotu i pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu wynosiła odpowiednio 95,8% i 58,5%. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły przeciwciała przeciwko brentuksymabowi z wedotyną, uzyskali również wynik dodatni w badaniu na obecność przeciwciał neutralizujących brentuksymab z wedotyną.

Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 20% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego.

Dzieci i młodzież

Niwolumab w monoterapii lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie) oceniano u 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat (w tym 53 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym z zaawansowanym czerniakiem, w badaniu klinicznym CA209070. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej nie są dostępne.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii) były zmęczenie (35,9%) i zmniejszenie łaknienia (21,9%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku monoterapii niwolumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dwudziestu jeden pacjentów (33%) zgłoszono jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem) były zmęczenie (33,3%) i wysypka plamisto-grudkowa (21,2%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dziesięciu pacjentów (30%) zgłoszono jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 3 mg/kg mc., następnie ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc., co 3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oceniano u 151 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z pierwotnymi nowotworami złośliwymi OUN wysokiego stopnia złośliwości. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1) w stosunku do danych dostępnych z badań u dorosłych w poszczególnych wskazaniach.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną
Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu (3 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną (1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie) oceniano w badaniu klinicznym CA209744 u 49 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat do < 18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u co najmniej 20% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną były nudności (57,1%), gorączka (30,6%), ból brzucha (26,5%), wysypka (24,5%), ból głowy (22,4%), bóle mięśniowo-szkieletowe (22,4%), biegunka (20,4%), wymioty (20,4%), zmęczenie (20,4%), reakcje związane z wlewem (20,4%) oraz nadwrażliwość (20,4%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych dla niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U 17 pacjentów (34,7%) zgłoszono działania niepożądane o nasileniu stopnia 3. do 4.

Niwolumab w skojarzeniu z AVD

W badaniu klinicznym CA2098UT oceniano bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z AVD u 120 pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z wcześniej nieleczonym cHL w stadium III lub IV (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią AVD.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.1).
U pacjentów z MPM, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (odpowiednio 54% i 28%). W przypadku pacjentów z HCC częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 67% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z ipilimumabem (odpowiednio 53% i 27%).

Dane uzyskane od pacjentów z RCC w wieku 75 lat lub starszych, otrzymujących leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem, są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji (patrz punkt 5.1).

Spośród trzydziestu pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z AVD, 70% (21/30) otrzymało G-CSF w porównaniu z 56,1% (258/460) pacjentów w wieku < 65 lat. Częstość występowania neutropenii była liczbowo niższa u pacjentów, którzy otrzymali G-CSF (52,4%), w porównaniu z pacjentami, którzy go nie otrzymali (66,7%). Częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (16,7%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (5,9%).

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

W badaniu dotyczącym niepłaskonabłonkowego NDRP (CA209057), profil bezpieczeństwa u pacjentów z wyjściowym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby był porównywalny z populacją ogólną. Biorąc pod uwagę małą liczebność podgrup, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie modelowania zależności między skutecznością i bezpieczeństwem a dawką i narażeniem, nie ma istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między niwolumabem w dawce 240 mg podawanym co 2 tygodnie lub w dawce 3 mg/kg mc. podawanym co 2 tygodnie. Ponadto na podstawie tych zależności nie ma istotnych klinicznie różnic między niwolumabem w dawce 480 mg podawanym co 4 tygodnie lub w dawce 3 mg/kg mc. podawanym co

2 tygodnie w leczeniu uzupełniającym czerniaka, w zaawansowanym czerniaku i zaawansowanym RCC.

Czerniak

Leczenie uzupełniające czerniaka

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w porównaniu do placebo (CA20976K)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 480 mg w monoterapii w leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA20976K). W badaniu wzięli udział pacjenci, których stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0 lub 1 i którzy mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC wg klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) w wydaniu 8., który został poddany całkowitej resekcji chirurgicznej. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja pierwotnego czerniaka z ujemnymi marginesami i ujemna biopsja węzła chłonnego wartowniczego w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. Pacjentów włączano do badania niezależnie od ich statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Z badania wykluczono pacjentów z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub z czerniakiem błon śluzowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną, jakimkolwiek stanem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi, a także pacjentów leczonych wcześniej z powodu czerniaka z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym.

Zrandomizowano łącznie 790 pacjentów (2:1) do grupy otrzymującej niwolumab (n = 526) podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 480 mg co 4 tygodnie lub placebo (n = 264) do 1 roku, do nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie z wydaniem 8. klasyfikacji AJCC (T3b vs T4a vs T4b). Oceny guza dokonywano co 26 tygodni przez pierwsze 1–3 lata, a następnie co 52 tygodnie od 3 do 5 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival, RFS). RFS, oceniany przez badacza, zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub odległego przerzutu), wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka albo zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS oraz przeżycie bez przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival, DMFS).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lat (zakres: 19–92), 61% stanowili mężczyźni, a 98% przedstawiciele rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (94%) lub 1 (6%). Sześćdziesiąt procent pacjentów miało chorobę w stopniu zaawansowania IIB, a 40% w stopniu zaawansowania IIC.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 7,8 miesiąca), w przypadku niwolumabu w porównaniu z placebo wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; p < 0,0001). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS (minimalny okres obserwacji 15,6 miesiąca), w przypadku niwolumabu wykazano stałą poprawę RFS z HR wynoszącym 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. W dodatkowej analizie opisowej RFS (minimalny okres obserwacji 26,9 miesiąca), po stosowaniu niwolumabu wykazano stałą poprawę RFS z HR wynoszącym 0,62 (95% CI: 0,47–0,80). Mediana okresu obserwacji wynosiła 34,25 miesiąca w ramieniu niwolumabu i 33,92 miesiąca w ramieniu placebo. Wyniki były spójne z formalną analizą okresową. Wyniki analizy z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca podsumowano w tabeli 22. i na rycinie 1.

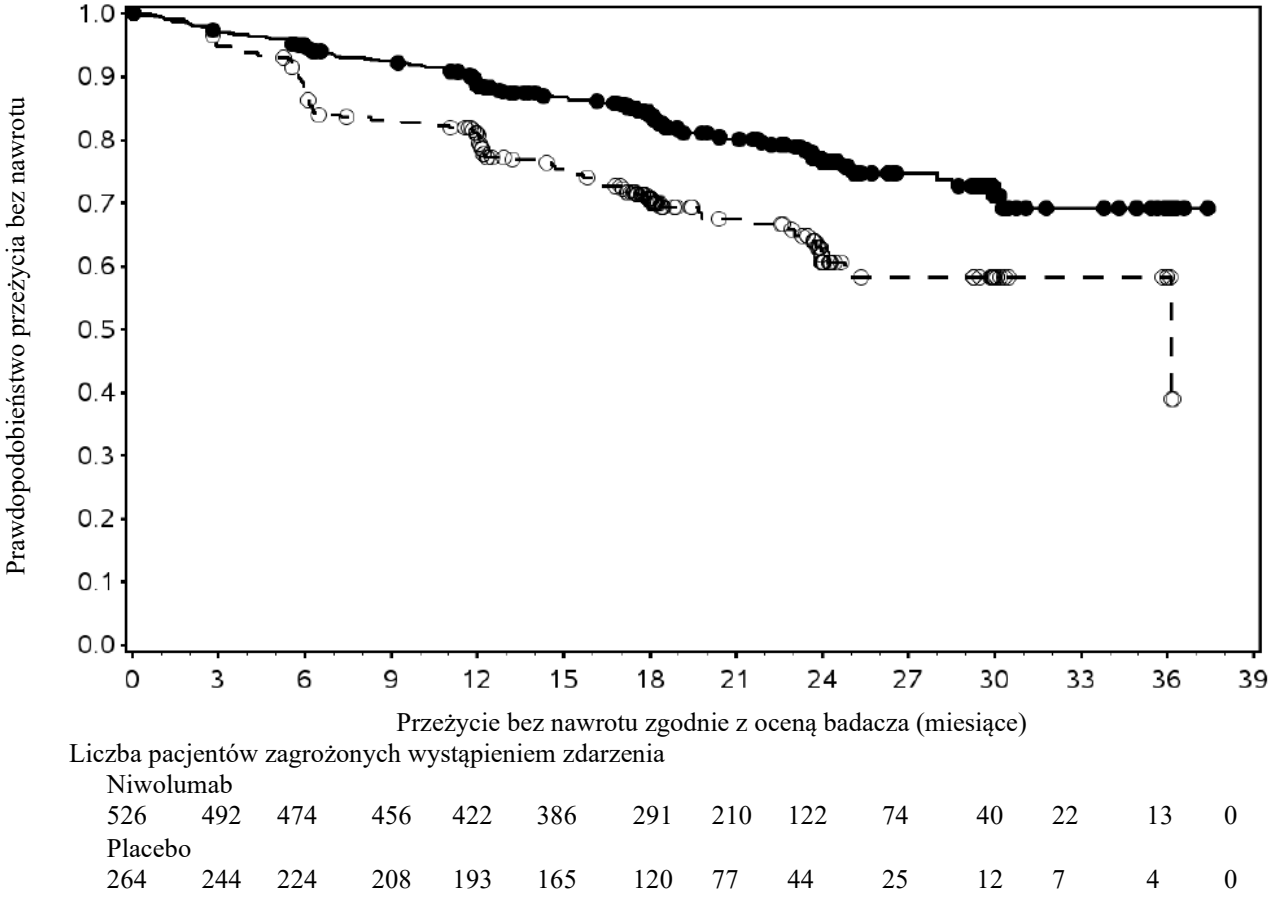
Tabela 22.: Wyniki skuteczności (CA20976K)

	niwolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca		
Przeżycie bez nawrotu		
Zdarzenia	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,53	
95% CI	(0,40; 0,71)	
Mediana (95% CI) miesiące	NR	36,14 (24,77; NR)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu[b]	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Korzyści dotyczące RFS były spójne w kluczowych podgrupach, w tym stopień zaawansowania choroby, klasyfikacja T i wiek.

Rycina 1.: Przeżycie bez nawrotu (CA20976K)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab													
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

—●—— Niwolumab (zdarzenia: 102/526), mediana i 95% CI: NR
- - -❍- - - Placebo (zdarzenia: 84/264), mediana i 95% CI: 36,14 (24,77; NR)
Niwolumab vs Placebo - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 21 lutego 2023 r., minimalny okres obserwacji 15,6 miesiąca

Dane dotyczące ekspresji PD-L1 na komórkach guza były dostępne w przypadku 302/790 (38,2%) zrandomizowanych pacjentów (odpowiednio 36,3% i 42,0% w grupach otrzymujących niwolumab i placebo), ponieważ status ekspresji PD-L1 nie był czynnikiem stratyfikacji randomizacji. Eksploracyjne analizy RFS według ekspresji PD-L1 wykazały HR dla niwolumabu w porównaniu

z placebo o wartości 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) u pacjentów (N = 167) z ekspresją PD-L1 ≥ 1%, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) u pacjentów (N = 135) z ekspresją PD-L1 < 1% i 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) u pacjentów (N = 488) z nieokreśloną/niezgłoszoną/niemożliwą do oceny ekspresją PD-L1.

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w porównaniu z ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. (CA209238)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209238). W badaniu wzięli udział dorośli pacjenci, których stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0 lub 1 i którzy mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB/C lub IV wg klasyfikacji AJCC w wydaniu VII, który został poddany całkowitej resekcji chirurgicznej. Zgodnie z wydaniem VIII klasyfikacji AJCC, stan taki odpowiada chorym z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami. Pacjentów włączano do badania niezależnie od ich statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) albo innymi lekami immunosupresyjnymi, a także pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥6 miesięcy przed randomizacją) i chorzy leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego) byli wykluczeni z badania.

Zrandomizowano łącznie 906 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab (n = 453) w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej ipilimumab (n = 453) w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie co 12 tygodni, począwszy od tygodnia 24 do 1 roku. Randomizacja była stratyfikowana wg ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 5% albo < 5%/status nieokreślony) oraz stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji AJCC. Ocenę guza prowadzono co 12 tygodni przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival, RFS). RFS, oceniany przez badacza, zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub odległego przerzutu), wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka albo zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej.

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: 18–86), 58% stanowili mężczyźni, a 95% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (90%) lub 1 (10%). Większość pacjentów miało chorobę w III stopniu zaawansowania (81%), a 19% w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji AJCC. U 48% pacjentów występowało makroskopowe zajęcie węzłów chłonnych, a u 32% owrzodzenie guza. Czterdzieści dwa procent pacjentów miało mutację BRAF V600, 45% stanowili chorzy bez mutacji BRAF, a 13% miało nieznany status BRAF. Trzydzieści cztery procent pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 5%, a 62% < 5%, ocenianą testem klinicznym. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 na komórkach guza, rozkład pacjentów w badanych grupach był zrównoważony. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 18 miesięcy), w przypadku niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; p < 0,0001 na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS, z minimalnym okresem obserwacji 24 miesiące, potwierdzono poprawę RFS z HR wynoszącym 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; p < 0,0001) a dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. Wyniki skuteczności z trwającego co najmniej 36 miesięcy okresu obserwacji (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa RFS) i 48 miesięcy (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa OS) przedstawiono w tabeli 23. oraz na rycinie 2. i 3. (wszyscy randomizowani pacjenci).

Tabela 23.: Wyniki skuteczności (CA209238)

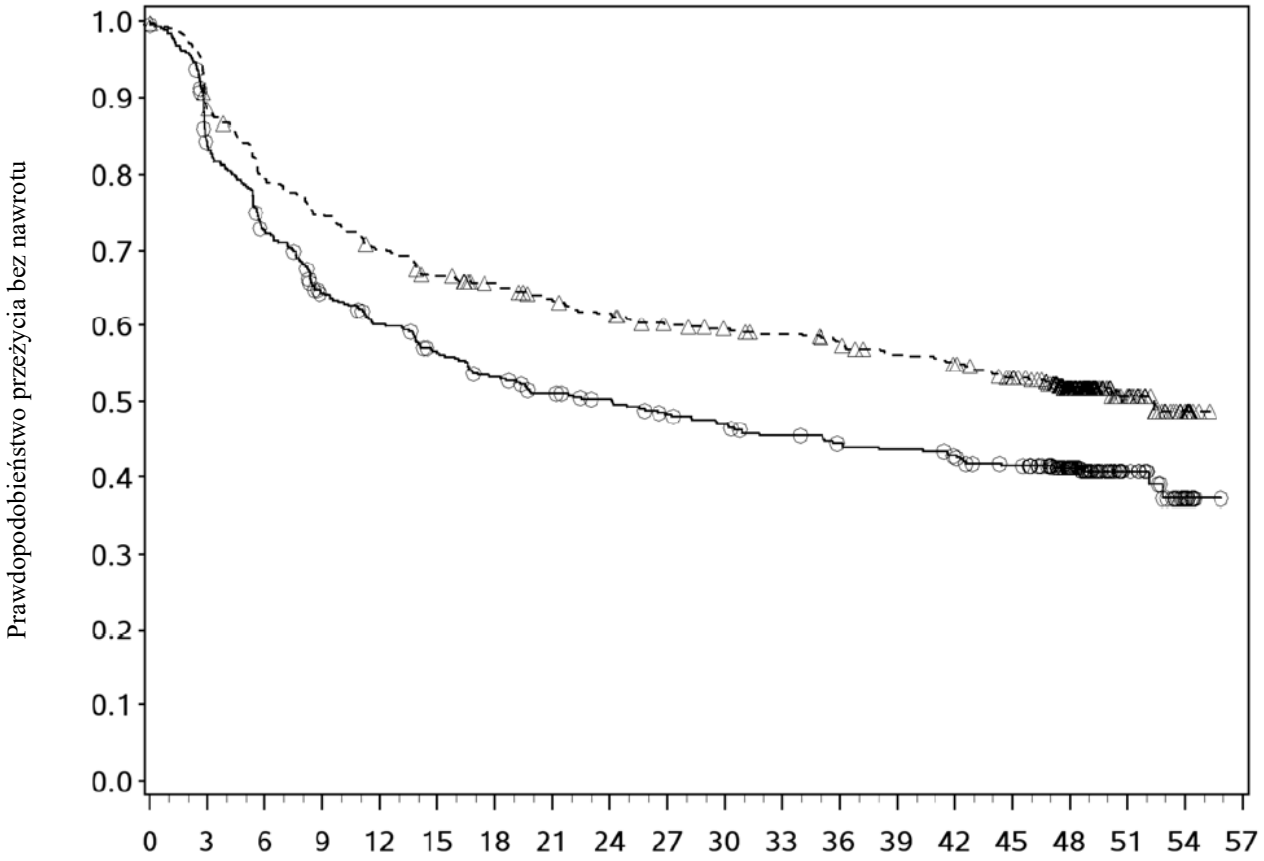
	niwolumab (n = 453)		ipilimumab 10 mg/kg mc. (n = 453)
Uprzednio zdefiniowana analiza końcowa Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 36 miesięcy			
Zdarzenia	188 (41,5%)		239 (52,8%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,68	
95% CI		(0,56; 0,82)	
wartość p		p < 0,0001	
Mediana (95% CI) miesiące	NR (38,67; NR)		24,87 (16,62; 35,12)
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 48 miesięcy			
Zdarzenia	212 (46,8%)		253 (55,8%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,71	
95% CI		(0,60; 0,86)	
Mediana (95% CI) miesiące	52,37 (42,51; NR)		24,08 (16,56; 35,09)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	70,4 (65,9; 74,4)		60,0 (55,2; 64,5)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu	65,8 (61,2; 70,0)		53,0 (48,1; 57,6)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	62,6 (57,9; 67,0)		50,2 (45,3; 54,8)
Wartość (95% CI) w 36. miesiącu	57,6 (52,8; 62,1)		44,4 (39,6; 49,1)
Wartość (95% CI) w 48. miesiącu	51,7 (46,8; 56,3)		41,2 (36,4; 45,9)
Uprzednio zdefiniowana analiza końcowa Przeżycie całkowite z minimalnym okresem obserwacji 48 miesięcy			
Zdarzenia	100 (22,1%)		111 (24,5%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,87	
95,03% CI		(0,66; 1,14)	
wartość p		0,3148	
Mediana (95% CI) miesiące	Nie osiągnięta		Nie osiągnięta
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	96,2 (93,9; 97,6)		95,3 (92,8; 96,9)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu	91,9 (88,9; 94,1)		91,8 (88,8; 94,0)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	88,0 (84,6; 90,7)		87,8 (84,4; 90,6)
Wartość (95% CI) w 36. miesiącu	81,7 (77,8; 85,1)		81,6 (77,6; 85,0)
Wartość (95% CI) w 48. miesiącu	77,9 (73,7; 81,5)		76,6 (72,2; 80,3)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

W trwającym co najmniej 36 miesięcy okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę RFS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg mc. Korzyści dotyczące RFS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wg ekspresji PD-L1 na komórkach guza, statusu mutacji BRAF i stopnia zaawansowania choroby. W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji przedstawionym na rycinie 2. badanie stale wykazywało poprawę RFS u pacjentów

z grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu. Korzyść dotycząca RFS była długotrwała we wszystkich podgrupach pacjentów.

Rycina 2.: Przeżycie bez nawrotu (CA209238)

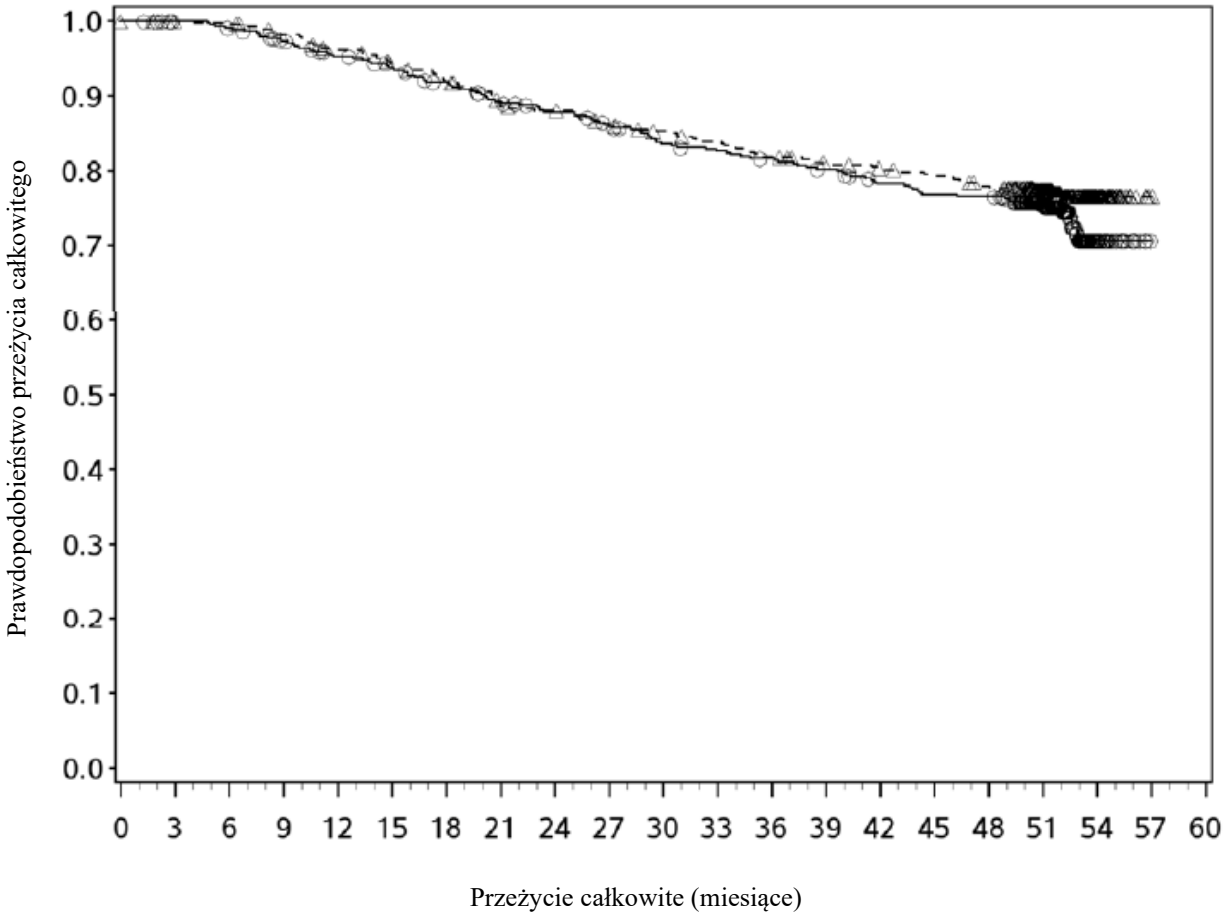


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab —○—— Ipilimumab

Rycina 3.: Przeżycie całkowite (CA209238)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab —○—— Ipilimumab

W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji, przedstawionym na rycinie 3., mediana OS nie została osiągnięta w żadnej grupie (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; wartość p: 0,3148). Dane dotyczące przeżycia całkowitego są zaburzone efektami działania kolejnych skutecznych terapii przeciwnowotworowych. Kolejną terapię ogólnoustrojową otrzymało odpowiednio 33% i 42% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciało anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) otrzymało odpowiednio 23% i 34% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu.

Jakość życia (QoL) w przypadku niwolumabu pozostawała podczas leczenia na stałym poziomie i była zbliżona do wartości wyjściowych, co oceniono przy pomocy wiarygodnych narzędzi, takich jak kwestionariusz QLQ-C30 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), kwestionariusz użyteczności stanu zdrowia EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej (VAS).

Leczenie zaawansowanego czerniaka

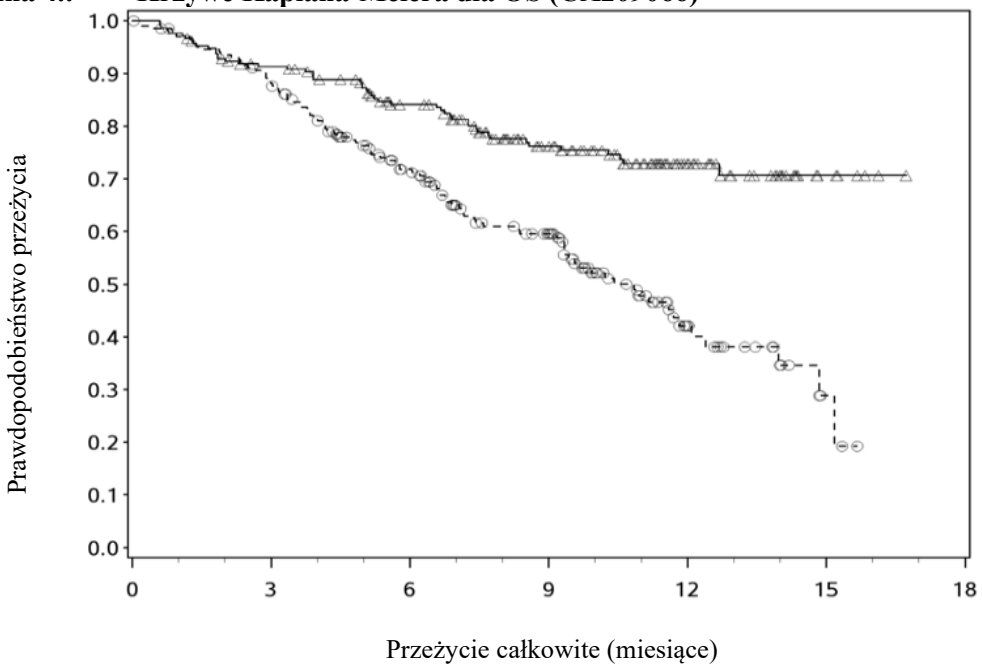
Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z dakarbazyną (CA209066)
Bezpieczeństwo i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu fazy 3. (CA209066). W badaniu tym uczestniczyli dorośli pacjenci (w wieku 18 lat i starsi) z potwierdzonym, wcześniej nieleczonym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania, bez mutacji BRAF oraz ogólnym stanem

sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Zrandomizowano łącznie 418 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 210) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub dakarbazyny (n = 208) w dawce 1000 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza oraz stadium M (M0/M1a/M1b albo M1c). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną i u których w ocenie badacza nie wystąpiły istotne działania niepożądane badanego leku. Oceny guza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni.
Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniany przez badacza PFS i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).
Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 18-87), 59% stanowili mężczyźni, a 99,5% pacjentów było rasy białej. U większości pacjentów stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (64%) lub 1 (34%). U 61% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. U 74% pacjentów występował czerniak skóry, a u 11% czerniak błony śluzowej; u 35% pacjentów występował czerniak PD-L1-dodatni (≥ 5% komórek guza z ekspresją błonową). Szesnaście procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adiuwantowe; najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu adiuwantowym był interferon (9%). U 4% pacjentów występowały przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 37% pacjentów początkowa aktywność LDH przekraczała górną granicę normy w momencie włączenia do badania.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 4.

Rycina 4.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209066)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazyna						
208	177	123	82	22	3	0

—△—— Niwolumab (zdarzenia: 50/210), mediana i 95% CI: NA
- - -❍- - - Dakarbazyna (zdarzenia: 96/208), mediana i 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Zaobserwowane korzyści dotyczące OS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, stadium M, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz początkowej aktywności LDH. Korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 5% lub 10%).

Dostępne dane wskazują, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24.: Wyniki skuteczności (CA209066)

	niwolumab (n = 210)	**dakarbazyna (n = 208)**
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Współczynnik ryzyka	0,42	
99,79% CI	(0,25; 0,73)	
95% CI	(0,30; 0,60)	
wartość p	< 0,0001	

	niwolumab (n = 210)		dakarbazyna (n = 208)
Mediana (95% CI)	Nieosiągnięta		10,8 (9,33; 12,09)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
w 12 miesiącu	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Czas przeżycia bez progresji			
Zdarzenia	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Współczynnik ryzyka		0,43	
95% CI		(0,34; 0,56)	
wartość p		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
w 12 miesiącu	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Odpowiedź obiektywna	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Iloraz szans (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)	
wartość p		<0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta (0^+–$12,5^+$)		6,0 (1,1–$10,0^+$)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,1 (1,2–7,6)		2,1 (1,8–3,6)

"+" oznacza obserwację cenzorowaną.

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z chemioterapią (CA209037)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc., w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 (CA209037). W badaniu tym uczestniczyli pacjenci dorośli, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia ipilimumabem lub po zakończeniu takiego leczenia, a w przypadku występowania mutacji BRAF V600 – również progresję choroby w trakcie leczenia inhibitorem kinazy BRAF lub po zakończeniu takiego leczenia. Z badania wykluczeni byli pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych lub stwierdzonymi w przeszłości związanymi z ipilimumabem działaniami niepożądanymi wysokiego stopnia (stopnia 4. według kryteriów CTCAE w wersji 4.0), z wyjątkiem ustępujących nudności, uczucia zmęczenia, reakcji na wlew dożylny lub endokrynopatii.

Zrandomizowano łącznie 405 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 272) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub chemioterapii (n = 133). Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia obejmowała albo dakarbazynę (w dawce 1000 mg/m^2 co 3 tygodnie), albo karboplatynę (AUC 6 co 3 tygodnie) i paklitaksel (w dawce 175 mg/m^2 co 3 tygodnie). Randomizację

stratyfikowano według statusu BRAF oraz statusu PD-L1 na komórkach guza i najlepszej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ipilimumabem.

U pierwszych 120 pacjentów leczonych niwolumabem równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były ORR, określany przez niezależną komisję oceniającą wyniki badań radiologicznych (IRRC) przy użyciu RECIST w wersji 1.1 oraz porównanie OS pomiędzy grupami niwolumabu i chemioterapii. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały czas trwania i czas wystąpienia odpowiedzi.

Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 23-88). Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów stanowili mężczyźni, a 98% było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 61% pacjentów i 1 u 39% pacjentów. U większości (75%) pacjentów w momencie przystąpienia do badania choroba była w stadium zaawansowania M1c. U siedemdziesięciu trzech procent pacjentów występował czerniak skóry, a u 10% czerniak błony śluzowej. Liczba stosowanych wcześniej schematów leczenia wynosiła 1 u 27% pacjentów, 2 u 51% pacjentów i > 2 u 21% pacjentów. Dwadzieścia dwa procent pacjentów miało guzy z mutacją BRAF, a 50% pacjentów miało guzy z obecnością PD-L1. Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów nie miało wcześniej korzyści klinicznych (CR/PR lub SD) z leczenia ipilimumabem. Charakterystyka wyjściowa była dobrze zrównoważona między grupami, z wyjątkiem odsetków pacjentów z przerzutami do mózgu w wywiadzie (19% w grupie niwolumabu i 13% w grupie chemioterapii), a także pacjentów z aktywnością LDH przekraczającą GGN podczas oceny na początku badania (odpowiednio 51% i 35%).

W momencie końcowej analizy ORR przeanalizowano wyniki uzyskane od 120 pacjentów leczonych niwolumabem oraz od 47 pacjentów leczonych chemioterapią, których obserwowano przez okres co najmniej 6 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25.: Najlepsza odpowiedź ogółem, czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi (CA209037)

	niwolumab (n = 120)	**chemioterapia (n = 47)**
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (3,3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	3,6 (Niedostępne)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Dostępne dane wskazują na to, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Zaktualizowana analiza (24-miesięczny okres obserwacji)
Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów ORR wynosił 27,2% (95% CI: 22,0; 32,9) w grupie niwolumabu i 9,8% (95% CI: 5,3; 16,1) w grupie chemioterapii. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 31,9 miesiąca (zakres: $1,4^{+}$-31,9) i 12,8 miesiąca (zakres: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$). Współczynnik ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosił 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). ORR i PFS były oceniane przez IRRC zgodnie z RECIST w wersji 1.1.

Nie było statystycznie istotnej różnicy między niwolumabem a chemioterapią w końcowej analizie OS. Pierwotna analiza OS nie została dostosowana do wzięcia pod uwagę kolejnych terapii obejmujących 54 (40,6%) pacjentów w grupie chemioterapii otrzymujących następnie leczenie anty-PD1. Wartości OS mogą być zaburzone przez utratę pacjentów, nierównoważność kolejnych terapii i różnice w czynnikach wyjściowych. Więcej pacjentów z grupy niwolumabu miało gorsze czynniki rokownicze (zwiększona aktywność LDH i przerzuty do mózgu) niż w grupie chemioterapii.

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF: obiektywne odpowiedzi na niwolumab (zgodnie z definicją równorzędnego głównego punktu końcowego) obserwowano u pacjentów z czerniakiem z mutacją lub bez mutacji BRAF. Odsetek ORR w podgrupie z mutacją BRAF wynosił 17% (95% CI: 8,4; 29,0) dla niwolumabu i 11% (95% CI: 2,4; 29,2) dla chemioterapii, a u pacjentów z guzami bez mutacji BRAF odpowiednio 30% (95% CI: 24,0; 36,7) i 9% (95% CI: 4,6; 16,7).

Współczynniki ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) u pacjentów z mutacją BRAF i 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) u pacjentów bez mutacji BRAF. Współczynniki ryzyka HR dla OS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) u pacjentów z mutacją BRAF i 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) u pacjentów bez mutacji BRAF.

Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1: Obiektywne odpowiedzi na niwolumab obserwowano niezależnie od ekspresji PD-L1. Jednak rola tego biomarkera (ekspresja PD-L1 na komórkach guza) nie została w pełni wyjaśniona.

U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% ORR wynosił 33,5% dla niwolumabu (n = 179; 95% CI: 26,7; 40,9) i 13,5% dla chemioterapii (n = 74; 95% CI: 6,7; 23,5). U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, ORR zgodnie z IRRC wynosił odpowiednio 13,0% (n = 69; 95% CI: 6,1; 23,3) i 12,0% (n = 25; 95% CI: 2,5; 31,2).

Współczynniki ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% i 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1%.

Współczynniki ryzyka HR dla OS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% i 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1%.

Analizę podgrup należy interpretować z ostrożnością ze względu na mały rozmiar podgrup i brak istotności statystycznej dla OS we wszystkich randomizowanych populacjach.

Prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 1. mające na celu określenie dawki (MDX1106-03)
Bezpieczeństwo i tolerancję niwolumabu oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 1. z zastosowaniem różnych dawek, w różnych typach nowotworów, w tym w czerniaku. Spośród 306 pacjentów zakwalifikowanych do tego badania 107 miało czerniaka i otrzymywało niwolumab w dawce 0,1 mg/kg mc., 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc., 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. maksymalnie przez 2 lata. W tej populacji pacjentów obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 33 pacjentów (31%), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,9 miesiąca (95% CI: 17,0; nieosiągnięte). Mediana PFS wynosiła 3,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 9,3). Mediana OS wynosiła 17,3 miesiąca (95% CI: 12,5; 37,8), a oszacowane wskaźniki OS wynosiły 42% (95% CI: 32; 51) po 3 latach, 35% (95% CI: 26; 44) po 4 latach i 34% (95% CI: 25; 43) po 5 latach (z najkrótszym okresem obserwacji wynoszącym 45 miesięcy).

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209172)
Badanie CA209172 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z czerniakiem z przerzutami w III (nieoperacyjnym) lub IV stadium zaawansowania, po wcześniejszym leczeniu obejmującym przeciwciało monoklonalne anty-CTLA-4. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym

punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 1008 leczonych pacjentów, 103 (10%) miało czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej, 66 (7%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 165 (16%) miało bezobjawowe, leczone lub nieleczone przerzuty do OUN, 13 (1,3%) miało leczone przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, 25 (2%) miało chorobę autoimmunologiczną a u 84 (8%) wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.-4. związane z wcześniejszym leczeniem anty-CTLA-4. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W tabeli 26. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie odsetka odpowiedzi ocenianego przez badacza w 12. tygodniu.

Tabela 26.: Odsetek odpowiedzi w 12. tygodniu - odpowiedź u wszystkich pacjentów poddawanych ocenie i w zależności od podgrupy (CA209172)

	Całkowity	**Czerniak gałki ocznej/ błony naczyniowej**	**Stopień sprawności ECOG 2**	**Przerzuty do OUN**	**Choroba autoimmunologiczna**	**Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.-4. związane z leczeniem anty-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] Odpowiedzi oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 dla 588/1008 (58,3%) pacjentów, którzy kontynuowali leczenie do 12. tygodnia i u których wykonano kolejne prześwietlenie w 12. tygodniu.

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w monoterapii w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii (CA209067)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. lub niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. wobec ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209067). Różnice między obu grupami otrzymującymi niwolumab zostały ocenione opisowo. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania. Pacjenci musieli mieć ogólny stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Do badania włączono pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nieoperacyjnego lub z przerzutami czerniaka. Wcześniejsze leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe było dozwolone, jeżeli zakończyło się co najmniej 6 tygodni przed randomizacją. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

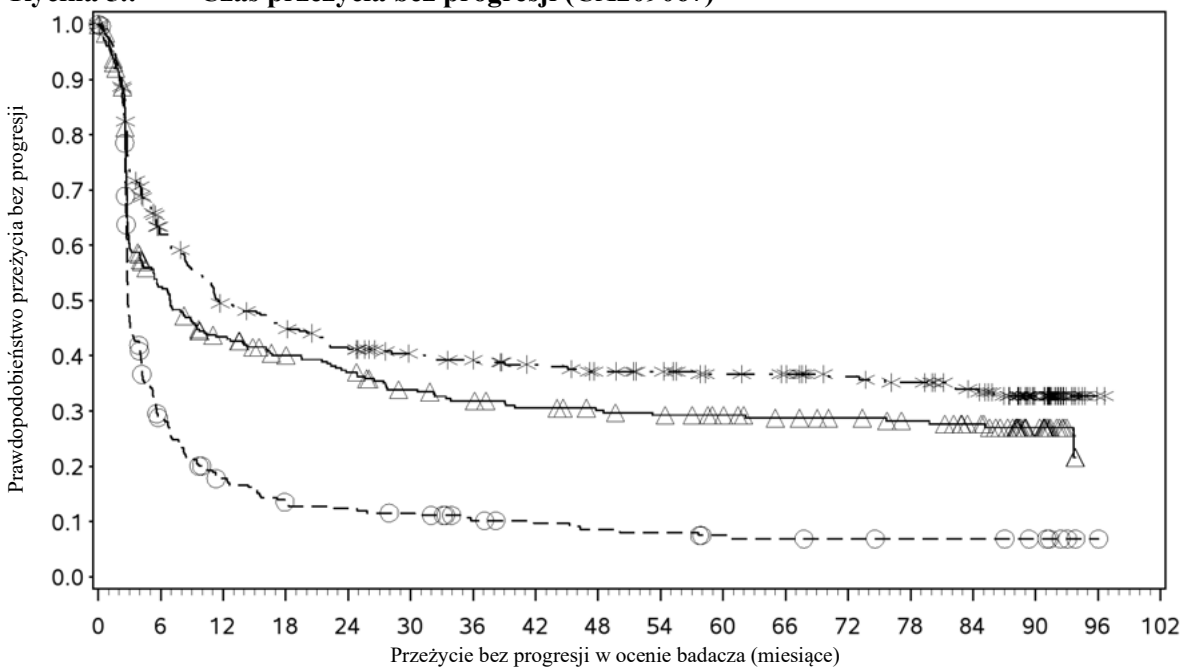
Zrandomizowano łącznie 945 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 314), niwolumabem w monoterapii (n = 316) lub ipilimumabem w monoterapii (n = 315). Pacjentom z grupy otrzymującej leczenie skojarzone podawano niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. przez 60 minut oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. przez 90 minut we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, po czym podawano niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci z grupy leczonej niwolumabem w monoterapii otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci w grupie porównawczej otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. oraz placebo dopasowane do niwolumabu we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, a następnie placebo co 2 tygodnie. Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 (≥ 5% vs < 5% ekspresji na błonie komórkowej guza), statusu mutacji BRAF oraz stadium M według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Ocenę guza wykonywano 12 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez progresji i OS. Oceniano również ORR oraz czas trwania odpowiedzi.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona we wszystkich trzech grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 18–90 lat), 65% pacjentów stanowili mężczyźni, a 97% pacjentów było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (73%) lub 1 (27%). U większości pacjentów choroba była w stadium stopnia IV (93%) wg AJCC; u 58% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Dwadzieścia dwa procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie adiuwantowe. Trzydzieści dwa procent pacjentów miało czerniaka z mutacją BRAF; 26,5% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na błonie komórkowej guza ≥ 5%. Cztery procent pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 36% pacjentów wyjściowa aktywność LDH była wyższa niż górna granica normy w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 na komórkach guza, rozkład pacjentów we wszystkich trzech badanych grupach był zrównoważony. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

W analizie pierwotnej (z minimalnym okresem obserwacji do 9 miesięcy) mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca w grupie niwolumabu w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; p < 0,0001). Mediana PFS wynosiła 11,5 miesiąca w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Wyniki z analizy opisowej dotyczące PFS (z minimalnym okresem obserwacji 90 miesięcy) przedstawione są na rycinie 5. (wszystkie populacje randomizowane), rycinie 6. (punkt odcięcia 5% ekspresji PD-L1 na komórkach guza) i rycinie 7. (punkt odcięcia 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Rycina 5.: Czas przeżycia bez progresji (CA209067)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

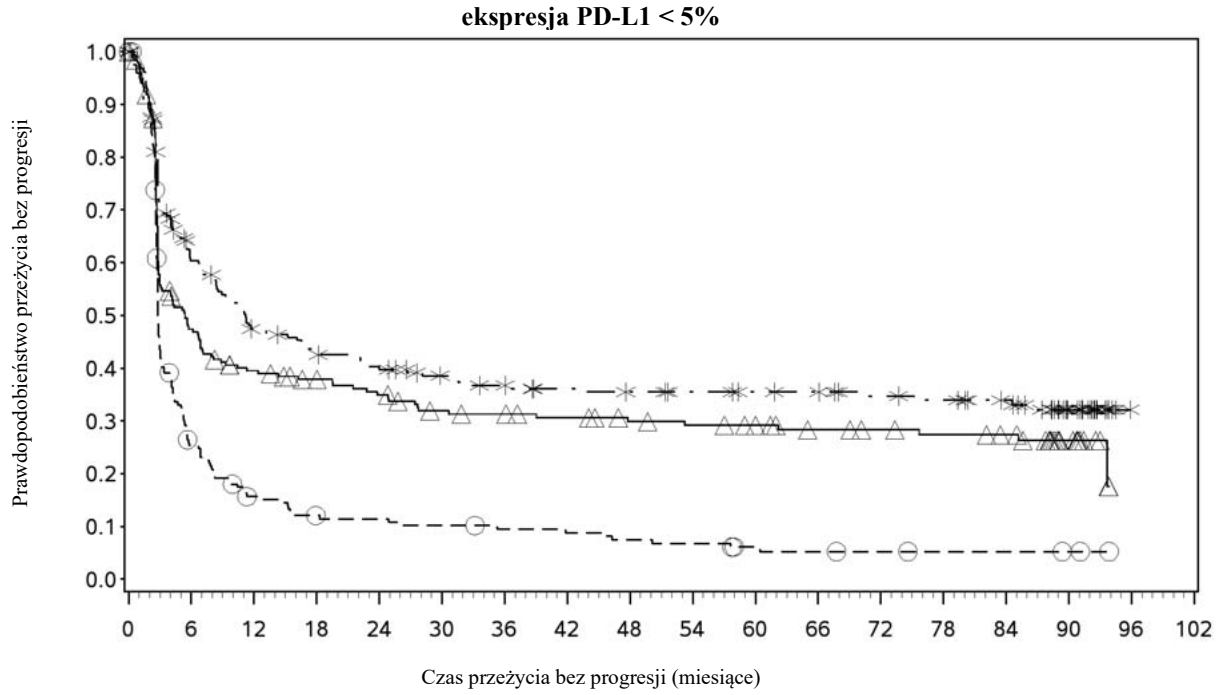
- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 189/314), mediana i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 49% (44, 55), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 36% (32, 42), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 33% (27, 39)

—△——— Niwolumab (zdarzenia: 208/316), mediana i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 42% (36, 47), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 29% (24, 35), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 27% (22, 33)

- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 261/315), mediana i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 18% (14, 23), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 8% (5, 12), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 7% (4, 11)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Rycina 6.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067)



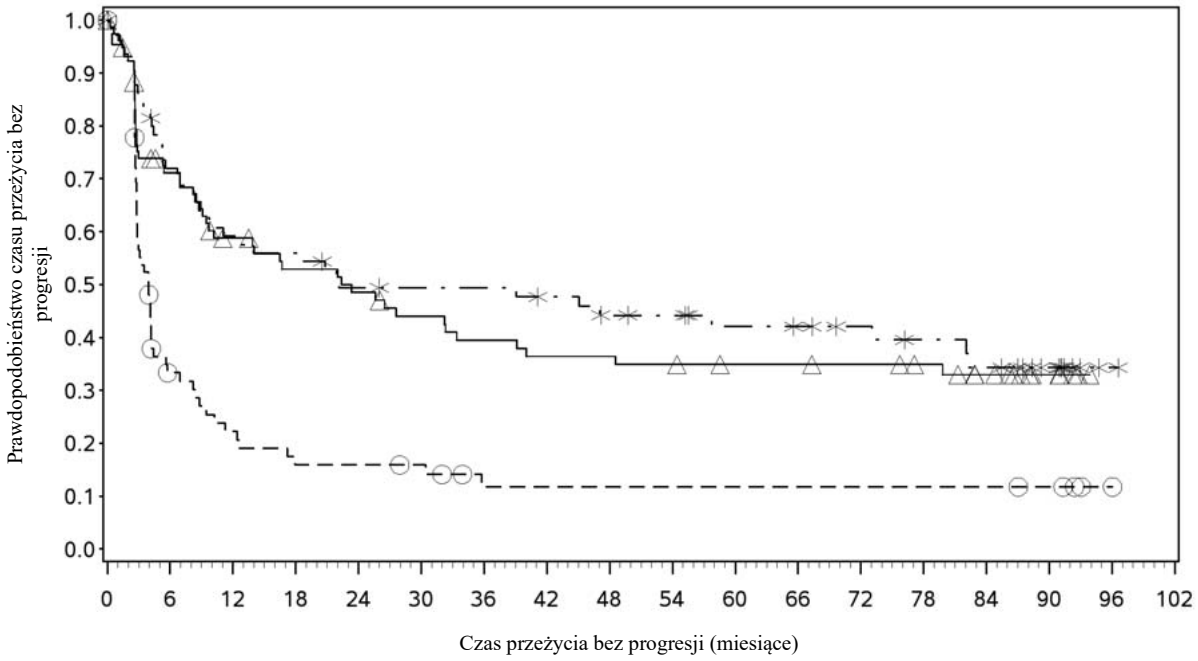
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



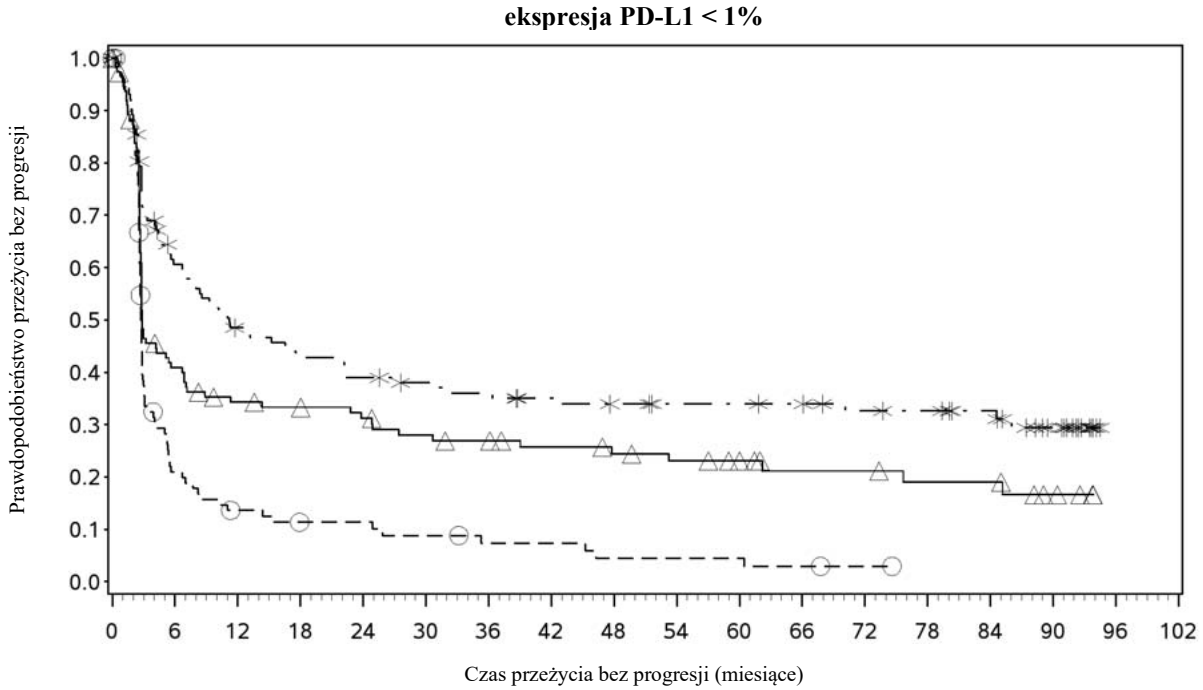
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 36/68); mediana i 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 48/80), mediana i 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 60/75), mediana i 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Rycina 7.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067)



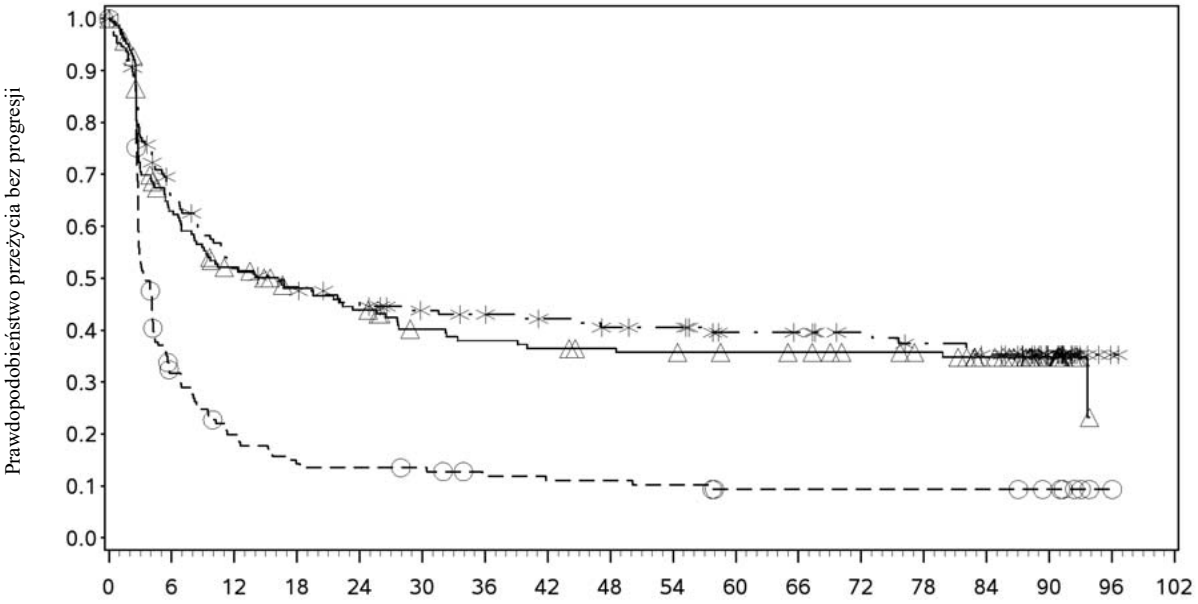
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/123); mediana i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 85/117), mediana i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -O- - - Ipilimumab (zdarzenia: 94/113), mediana i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

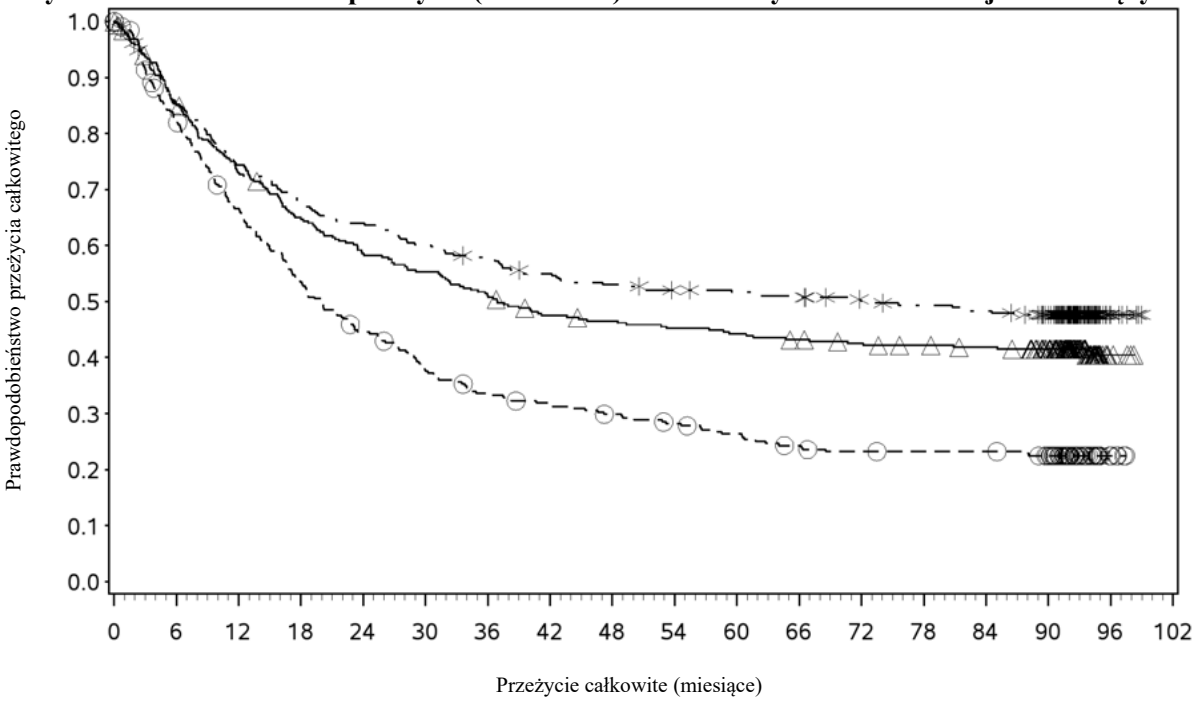
Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Końcową (główną) analizę OS przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 28 miesięczny okres obserwacji. W 28 miesiącu nie osiągnięto mediany OS w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy ipilimumabu, gdzie mediana OS wynosiła 19,98 miesiąca (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; wartość p: < 0,0001). Nie osiągnięto mediany OS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do grupy ipilimumabu (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; wartość p: < 0,0001).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 90 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z pierwotną analizą. Wyniki OS z tej analizy przedstawiono na rycinie 8. (wszyscy randomizowani pacjenci), rycinach 9. i 10. (punkt odcięcia 5% i 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Analiza OS nie została dostosowana do wzięcia pod uwagę kolejnych terapii. Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 36,0%, 49,1% i 66,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciałem anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) zastosowano odpowiednio u 19,1%, 34,2% i 48,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu.

Rycina 8.: Całkowite przeżycie (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 162/314), mediana i 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 73% (68; 78), 24 miesiącu: 64% (59; 69), 36 miesiącu: 58% (52; 63), 60 miesiącu: 52% (46; 57) i 90 miesiącu: 48% (42; 53)

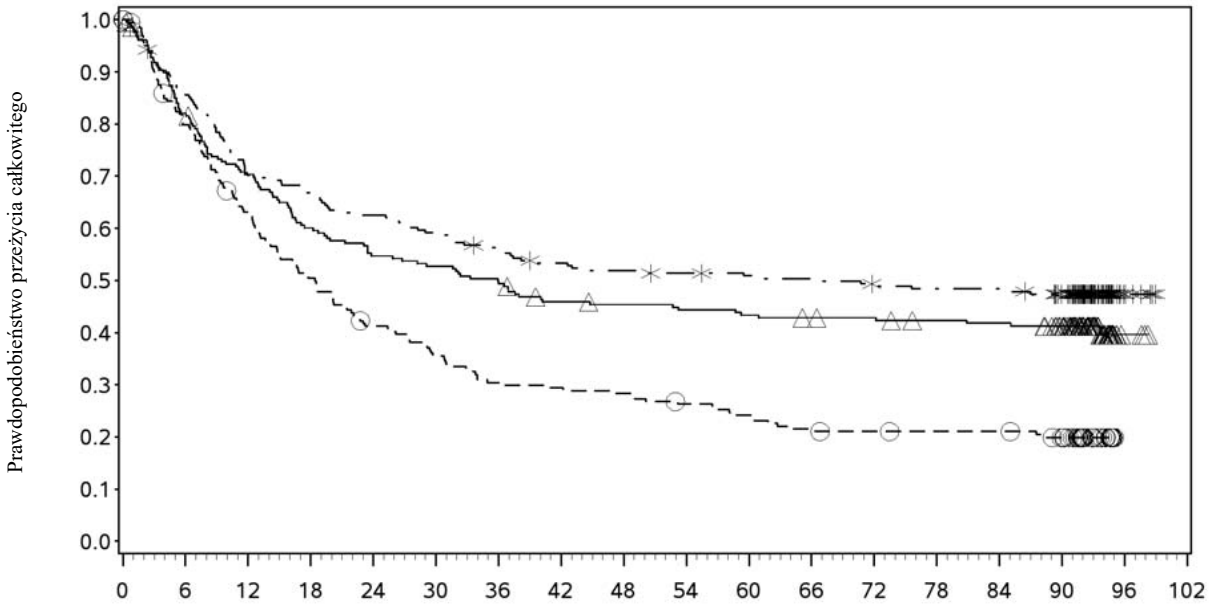
—△——— Niwolumab (zdarzenia: 182/316), mediana i 95% CI: 36,93 miesiąca (28,25; 58,71)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 74% (69; 79), 24 miesiącu: 59% (53; 64), 36 miesiącu: 52% (46; 57), 60 miesiącu: 44% (39; 50) i 90 miesiącu: 42% (36; 47)

- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 235/315), mediana i 95% CI: 19,94 miesiąca (16,85; 24,61)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 67% (61; 72), 24 miesiącu: 45% (39; 50), 36 miesiącu: 34% (29; 39), 60 miesiącu: 26% (22; 31) i 90 miesiącu: 22% (18; 27)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Rycina 9.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy

ekspresja PD-L1 < 5%



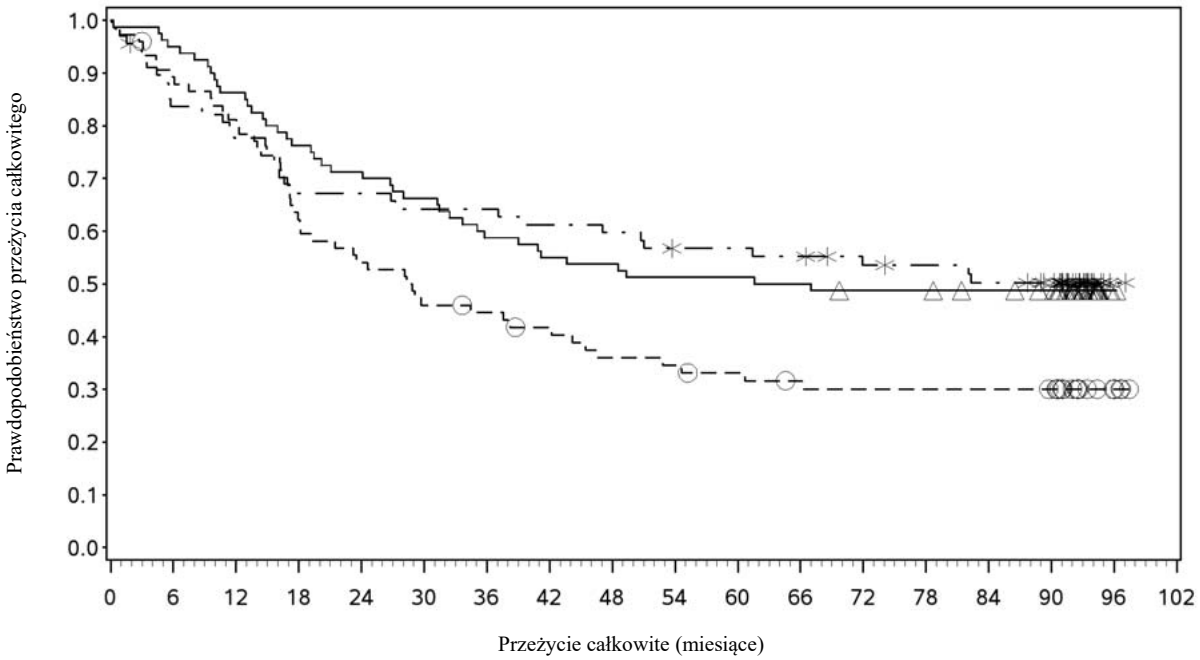
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 109/210), mediana i 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 121/208), mediana i 95% CI: 35,94 miesiąca (23,06; 60,91)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 157/202), mediana i 95% CI: 18,40 miesiąca (13,70; 22,51)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07);

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



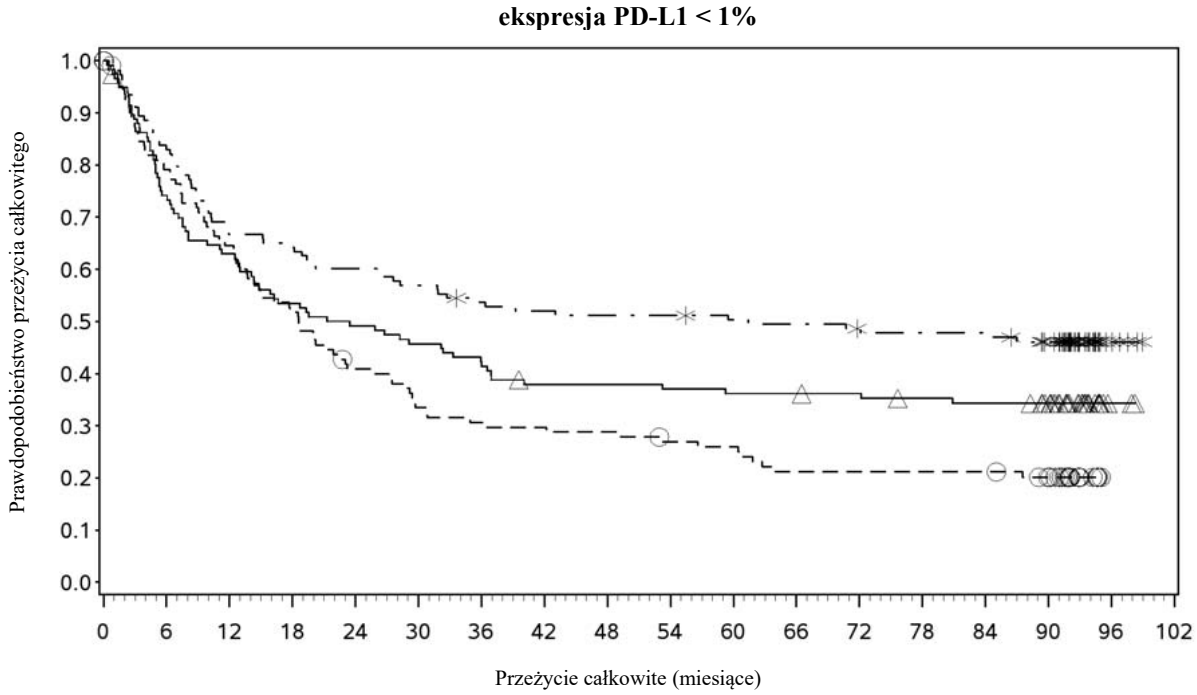
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 33/68), mediana i 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 41/80), mediana i 95% CI: 64,28 miesiąca (33,64; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 51/75), mediana i 95% CI: 28,88 miesiąca (18,10; 44,16)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57);

Rycina 10.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



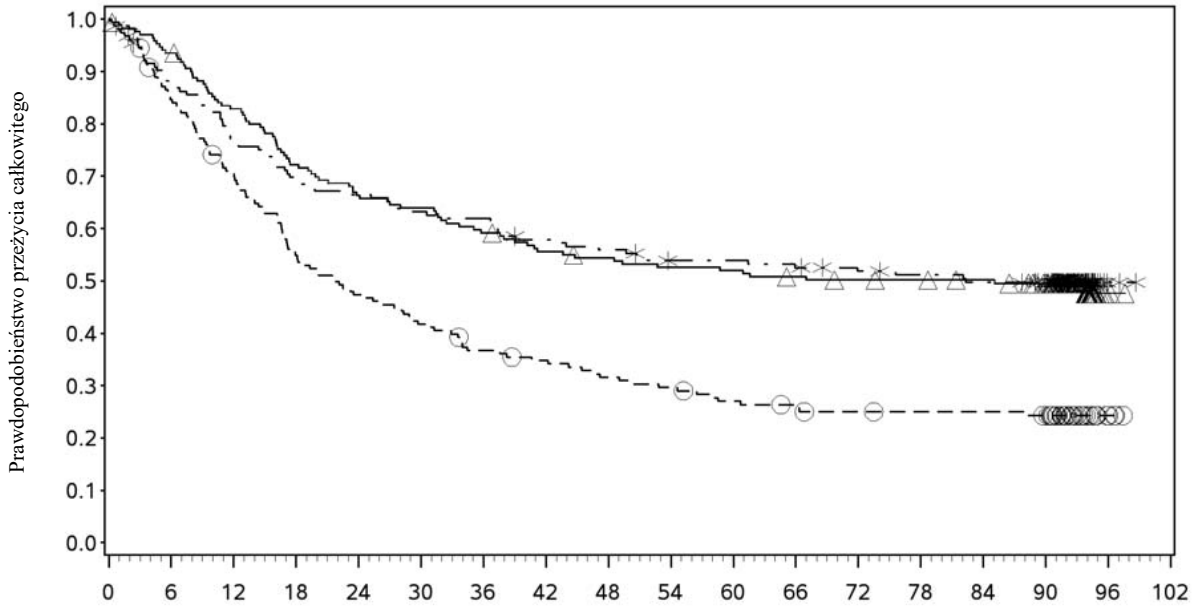
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 66/123), mediana i 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 76/117), mediana i 95% CI: 23,46 miesiąca (13,01; 36,53)
- - -O- - - Ipilimumab (zdarzenia: 87/113), mediana i 95% CI: 18,56 miesiąca (13,67; 23,20)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99);

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/155), mediana i 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 86/171); mediana i 95% CI: 85,09 miesiąca (39,00; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 121/164), mediana i 95% CI: 21,49 miesiąca (16,85; 29,08)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37);

Minimalny okres obserwacji do oceny ORR wynosił 90 miesięcy. Odpowiedzi zebrano w tabeli 27.

Tabela 27.: Odpowiedź obiektywna (CA209067)

	niwolumab + ipilimumab (n = 314)	**niwolumab (n = 316)**	**ipilimumab (n = 315)**
Odpowiedź obiektywna	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Iloraz szans (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Odpowiedź całkowita (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilizacja choroby (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (zakres), miesiące	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Odsetek ≥12 miesięcy trwania	68%	73%	44%
Odsetek ≥24 miesięcy trwania	58%	63%	30%
ORR (95% CI) w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
< 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

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano istotną korzyść dotycząca PFS i OS oraz większy ORR w porównaniu z samym ipilimumabem. Obserwowane po 18 miesiącach wyniki dotyczące PFS i po 28 miesiącach wyniki dotyczące ORR i OS były spójne w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, statusu mutacji BRAF, stadium M, wieku, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz wyjściowej aktywności LDH. Obserwacja była zgodna z wynikami dotyczącymi OS z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 90 miesięcy.

Wśród 131 pacjentów, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych wartość ORR wynosiła 71% (93/131), przy czym u 20% (26/131) wystąpiła odpowiedź całkowita a mediana OS nie została osiągnięta, po 28 miesiącach obserwacji.

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano większą odpowiedź obiektywną niż dla ipilimumabu bez względu na stopień ekspresji PD-L1. Po 90 miesiącach obserwacji wartości ORR były większe dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z niwolumabem w monoterapii dla wszystkich poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza (tabela 27.) z najlepszą odpowiedzią ogółu odpowiedzi całkowitej korelującą z poprawą współczynnika przeżycia.

Po 90 miesiącach obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥5% wynosiła 78,19 miesiąca (zakres: 18,07-N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 77,21 miesiąca (zakres: 26,25-N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 31,28 miesiąca (zakres: 6,08-N.A.) w ramieniu ipilimumabu. Dla poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 5%, mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 61,93-N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 90,84 miesiąca (zakres: 50,43-N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 19,25 miesiąca (zakres: 5,32-47,44) w ramieniu ipilimumabu.

Nie można w wiarygodny sposób ustalić wyraźnych wartości progowych ekspresji PD-L1 biorąc pod uwagę ważne punkty końcowe dotyczące odpowiedzi guza, PFS i OS. Wyniki wielowymiarowej analizy eksploracyjnej zidentyfikowały elementy charakterystyki pacjentów i guza (sprawność w skali ECOG, stadium M, wyjściowa aktywność LDH, status mutacji BRAF, status PD-L1 oraz płeć), które mogą wpływać na wyniki przeżycia.

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF:
Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF V600 oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,76 miesiąca (95% CI: 8,28; 32,0) i 11,7 miesiąca (95% CI: 7,0; 19,32), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 5,62 miesiąca (95% CI: 2,79; 9,46) i 8,18 miesiąca (95% CI: 5,13; 19,55). U pacjentów z mutacją BRAF V600 oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 3,09 miesiąca (95% CI: 2,79; 5,19) i 2,83 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF V600 oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem ORR wynosił odpowiednio 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) i 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii ORR wynosił odpowiednio 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) i 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). U pacjentów z mutacją BRAF V600 oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii odsetek ORR wyniósł odpowiednio 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) i 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF V600 mediana OS nie została osiągnięta w grupie leczenia skojarzonego i wyniosła 45,5 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów z mutacją BRAF V600 mediana OS w grupie ipilimumabu w monoterapii wyniosła 24,6 miesiąca. U pacjentów bez mutacji BRAF V600 mediana OS wyniosła 39,06 miesiąca w grupie leczenie skojarzonego, 34,37 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii i 18,5 miesiąca w grupie ipilimumabu w monoterapii. Współczynniki ryzyka dla OS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs. niwolumab w monoterapii wynosiły 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) dla pacjentów z mutacją BRAF V600 i 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) dla pacjentów bez mutacji BRAF.

Randomizowane badanie fazy 2. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z ipilimumabem (CA209069)
Badanie CA209069 było randomizowanym badaniem fazy 2., prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z samym ipilimumabem u 142 pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem z podobnymi kryteriami włączenia jak w badaniu CA209067 i pierwszorzędową analizą u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (77% pacjentów). Oceniany przez badacza ORR wynosił 61% (95% CI: 48,9; 72,4) w ramieniu leczenia skojarzonego (n = 72) wobec 11% (95% CI: 3,0; 25,4) w ramieniu ipilimumabu (n = 37). Oceniony 2 i 3 letni współczynnik OS wynosił odpowiednio 68% (95% CI: 56, 78) i 61% (95% CI: 49, 71) dla leczenia skojarzonego (n = 73) i odpowiednio 53% (95% CI: 36, 68) i 44% (95% CI: 28, 60) dla ipilimumabu (n = 37).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CA209816)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawanych przez 3 cykle oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209816). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, z mierzalną chorobą (według kryteriów RECIST w wersji 1.1), z potwierdzonym histologicznie, operacyjnym NDRP w stadium IB (≥ 4 cm), II lub IIIA [zgodnie z

wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC (ang. Union for International Cancer Control)].

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II–IIIA zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco.

Badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą typu N2 z guzami naciekającymi również śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę lub z osobnymi guzkami nowotworowymi w innym płacie po tej samej stronie.

Z badania wykluczono pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, ze stwierdzonymi mutacjami w genie EGFR lub translokacjami w genie ALK (badanie w kierunku mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK nie było obowiązkowe w momencie włączenia do badania), neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej. Randomizacja była stratyfikowana według poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub niemierzalny), stopnia zaawansowania choroby (IB/II vs IIIA) oraz płci (mężczyzna vs kobieta). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Zrandomizowano łącznie 358 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 179) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 179). Pacjenci z grupy niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 360 mg podawanej dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Pacjenci z grupy chemioterapii otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała paklitaksel 175 mg/m^2 pc. lub 200 mg/m^2 pc. i karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (dowolna histologia); pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny niepłaskonabłonkowy); albo gemcytabinę 1000 mg/m^2 pc. lub 1250 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny płaskonabłonkowy). W grupie otrzymującej chemioterapię dwie dodatkowe opcje schematu leczenia obejmowały winorelbinę 25 mg/m^2 pc. lub 30 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc.; albo docetaksel 60 mg/m^2 pc. lub 75 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (dowolna histologia).

Oceny guza dokonano na początku badania, w ciągu 14 dni od zabiegu chirurgicznego, co 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i co roku przez 5 lat, aż do nawrotu lub progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) na podstawie niezależnej analiy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR) oraz odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. pathological complete response rate, pCR) na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded-independent pathology review, BIPR). OS był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności, a eksploracyjne punkty końcowe obejmowały wykonalność zabiegu chirurgicznego.

Charakterystyka wyjściowa w populacji ITT była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 34-84 lata); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 7% miało ≥ 75 lat; 50% pacjentów było Azjatami, a 47% przedstawicielami rasy białej, 71% stanowili

mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (67%) lub 1 (33%); 50% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 43% PD-L1 < 1%, 5% pacjentów miało stadium zaawansowania choroby IB, 17% miało stadium zaawansowania IIA, 13% miało stadium zaawansowania IIB, a 64% stadium zaawansowania IIIA; u 51% występował typ histologiczny płaskonabłonkowy, a u 49% typ histologiczny niepłaskonabłonkowy; 89% paliło tytoń obecnie lub w przeszłości. Ostateczny zabieg chirurgiczny przeprowadzono u 83% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 75% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię. Układowe leczenie uzupełniające zastosowano u 14,8% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 25% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię.

W końcowej analizie pCR i uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej EFS (minimalny okres obserwacji 21 miesięcy) wykazano statystycznie istotną poprawę pCR i EFS u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. pathological complete response rate, pCR) wyniósł 24% u pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i 2,2% u pacjentów z grupy otrzymującej samą chemioterapię (różnica pCR 21,6; 99% CI: 13,0; 30,3; iloraz szans pCR 13,9; 99% CI: 3,49; 55,75; stratyfikowana wartość p< 0,0001). Mediana EFS wyniosła 31,6 miesiąca u pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i 20,8 miesiąca u pacjentów z grupy otrzymujących samą chemioterapię (HR = 0,63; 97,38% CI: 0,43; 0,91; wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang 0,0052). W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej HR dla OS (minimalny okres obserwacji 21 miesięcy) wynosił 0,57 (99,67% CI: 0,30; 1,07) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

W analizie końcowej OS z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 59,9 miesiąca HR dla OS wynosił 0,72 (95,18% CI: 0,52; 1,00) ze statystycznie istotną wartością p wynoszącą 0,0479 (stratyfikowany test logarytmicznych rang) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

Analiza eksploracyjna podgrup według ekspresji PD-L1 i stopnia zaawansowania choroby
Kluczowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% i stopniem zaawansowania choroby II-IIIA na podstawie analizy eksploracyjnej z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca przedstawiono w tabeli 28.

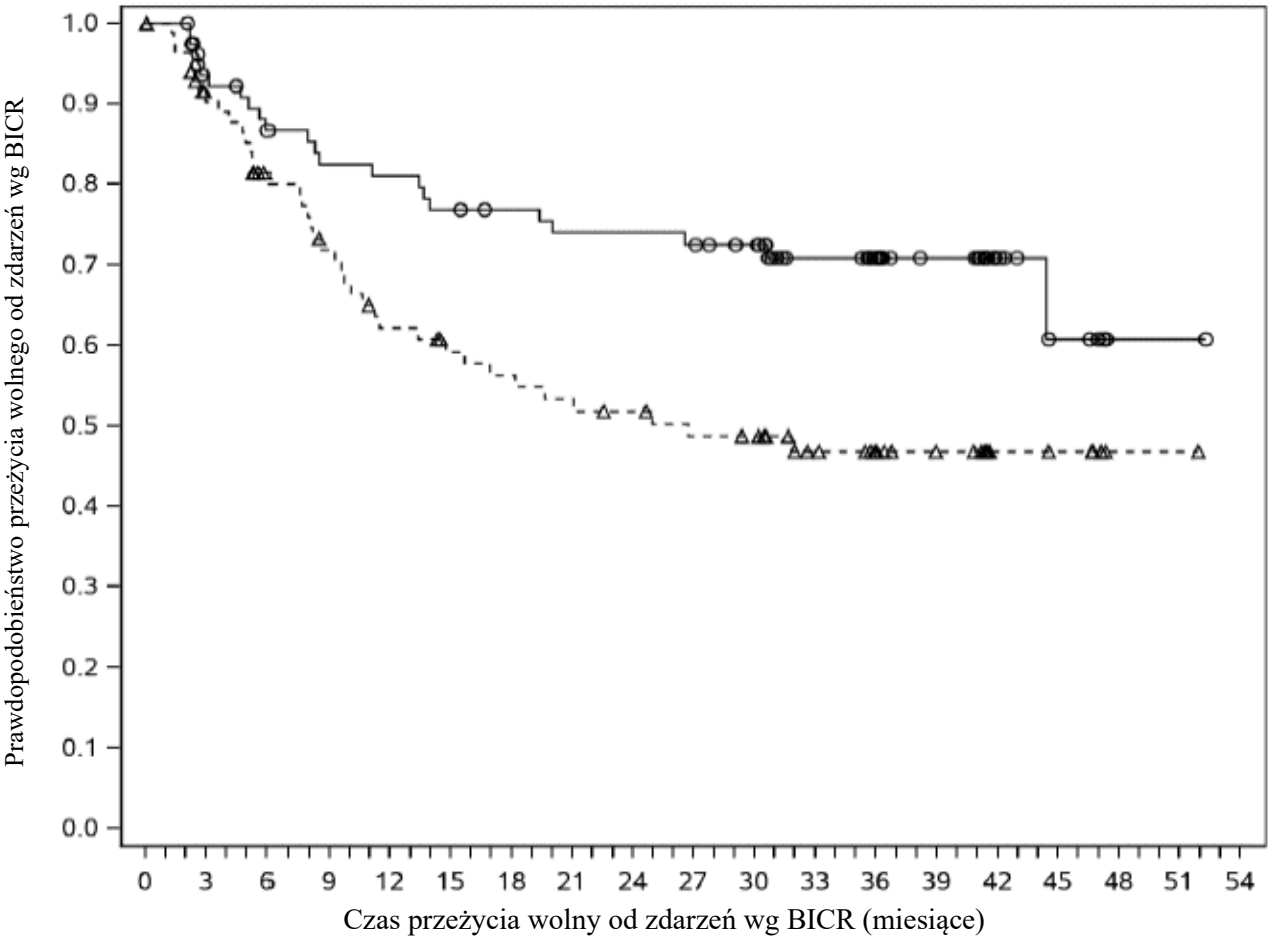
Tabela 28.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA* (CA209816)

	niwolumab + chemioterapia (n = 81)		**chemioterapia (n = 86)**
Czas przeżycia wolny od zdarzeń wg BICR			
Zdarzenia	22 (27,2%)		39 (45,3%)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)		0,49 (0,29; 0,83)	
Mediana (miesiące)[b] (95% CI)	NR (44,42; NR)		26,71 (13,40; NR)
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna wg BIPR			
Odpowiedzi	26 (32,1%)		2 (2,3%)
(95% CI)[c]	(22,2; 43,4)		(0,3; 8,1)
Różnica w pCR (95% CI)[d]		29,8% (19.0, 40.7)	

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[c] Na podstawie metody Cloppera-Pearsona.
[d] Dwustronny przedział ufności 95% dla nieważonej różnicy obliczono stosując metodę Newcomba.
* Wydanie 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC.
Minimalny okres obserwacji EFS wynosił 32,9 miesiąca, dane dostępne na dzień: 6 września 2022 r.
Dane pCR dostępne na dzień: 28 lipca 2020 r.

Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca, przedstawiono na rycinie 11.

Rycina 11.: Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA (CA209816)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

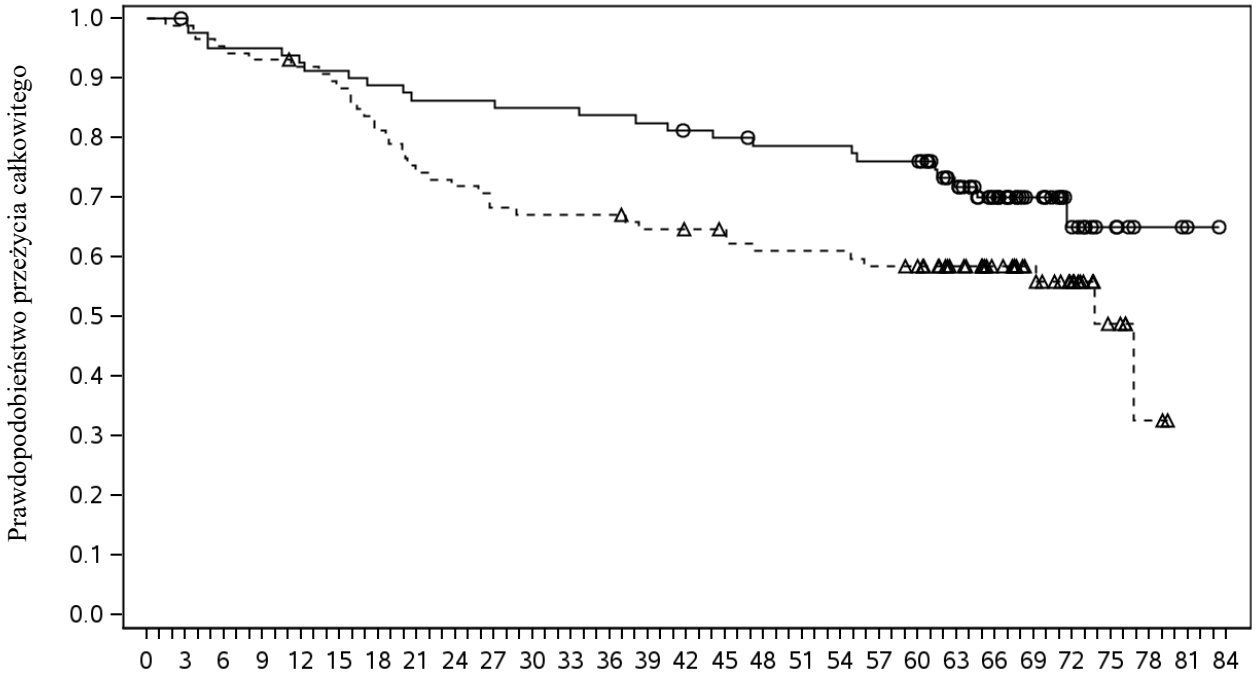
—○— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 22/81), mediana i 95% CI: NR (44,42; NR)
- - -△- - - Chemioterapia (zdarzenia: 39/86), mediana i 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 6 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

W czasie aktualizacji analizy EFS przeprowadzono uprzednio zdefiniowaną analizę okresową OS (minimalny okres obserwacji 32,9 miesiąca). W eksploracyjnej analizie opisowej HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA wynosił 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

W analizie końcowej (minimalny okres obserwacji 59,9 miesiąca) HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II, IIIA wynosił 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią. Odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 12.

Rycina 12.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA (CA209816)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

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

—○—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 24/81), mediana i 95% CI: NR (71,59; NR)

- - -△- - - Chemioterapia (zdarzenia: 38/86), mediana i 95% CI: 73,72 (47,34; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 stycznia 2025 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 59,9 miesiąca

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie fazy 3. porównujące leczenie neoadiuwantowe z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny wobec chemioterapii opartej na pochodnych platyny z następczym leczeniem adiuwantowym z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii z placebo (CA20977T)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawanych przez 4 cykle, a następnie niwolumabu w monoterapii, oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA20977T). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, z podejrzewanym lub potwierdzonym histologicznie, operacyjnym NDRP w stadium IIA (> 4 cm) do IIIB (T3-T4 N2) (zgodnie z wydaniem 8. kryteriów oceny stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium IIA–IIIB zgodnie z wydaniem 8. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości > 4 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie

naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco.

Z badania wykluczono pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, mutacjami w genie EGFR lub stwierdzonymi translokacjami w genie ALK (badanie w kierunku translokacji w genie ALK nie było obowiązkowe w momencie włączenia do badania), przerzutami do mózgu, neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, śródmiąższową chorobą płuc lub czynnym, niezakaźnym zapaleniem płuc (objawowym i (lub) wymagającym leczenia), czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej.

Zrandomizowano łącznie 461 pacjentów do leczenia albo niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie niwolumabem w monoterapii (n = 229) albo chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie placebo (n = 232). W fazie leczenia neoadiuwantowego, pacjenci otrzymywali albo niwolumab w dawce 360 mg podawany dożylnie przez 30 minut i chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, podawane co 3 tygodnie, albo placebo i chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, podawane co 3 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, aż do 4 cykli. U pacjentów w obu grupach leczenia można było zastosować radioterapię pooperacyjną (ang. post-operative radiation therapy, PORT) w ramach standardowej opieki. W fazie leczenia adiuwantowego, w ciągu 90 dni po zabiegu chirurgicznym, pacjenci otrzymywali albo niwolumab w dawce 480 mg podawany dożylnie przez 30 minut co 4 tygodnie albo placebo podawane co 4 tygodnie, do czasu progresji choroby, jej nawrotu lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, aż do 13 cykli. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała paklitaksel 175 mg/m^2 pc. lub 200 mg/m^2 pc. i karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (dowolna histologia); pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. lub karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (typ histologiczny niepłaskonabłonkowy); albo cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i docetaksel 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny płaskonabłonkowy).

Czynnikami stratyfikacji randomizacji były: poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% vs nieokreślony/niemożliwy do oceny), stopień zaawansowania choroby (II stopień vs III stopień) i histologia guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowego). Poziomy ekspresji PD-L1 na komórkach guza oceniano z użyciem testu IHC 28-8 pharmDx. Ocen guza dokonywano na początku badania, w ciągu 14 dni od podania ostatniej dawki leczenia neoadiuwantowego i przed zabiegiem chirurgicznym, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego po zabiegu chirurgicznym, co 12 tygodni od podania pierwszej dawki leczenia adiuwantowego przez 2 lata, a następnie co 24 tygodnie aż do 5 lat, do czasu nawrotu lub progresji choroby potwierdzonej przez BICR.

Spośród 442 pacjentów w badaniu CA20977T, 256 (58%) miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% na podstawie testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: 35 do 86 lat); 55% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 7% miało ≥ 75 lat; 69% pacjentów było rasy białej, 28% stanowili Azjaci, 2% pacjentów było rasy czarnej a 75% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (59%) lub 1 (41%); 36% pacjentów miało chorobę w stadium zaawansowania II a 63% w stadium zaawansowania III; 24% pacjentów miało chorobę typu N1 a 39% chorobę typu N2; w przypadku 25% pacjentów występowało zajęcie jednej stacji, a w przypadku 14% wielu stacji; 61% pacjentów miało guzy o typie histologicznym nabłonkowym a 39% guzy o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym; 91% pali lub paliło tytoń w przeszłości.

U siedemdziesięciu ośmiu procent pacjentów z grupy otrzymującej leczenie neoadiuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenie adiuwantowe niwolumabem, przeprowadzono doszczętny zabieg chirurgiczny w porównaniu do 77% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie neoadiuwantowe placebo w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie placebo. U około 5% pacjentów z każdej grupy leczenia zastosowano pooperacyjną radioterapię.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS) na podstawie oceny BICR. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas przeżycia całkowitego (OS), całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) i znaczną odpowiedź patologiczną zgodnie z oceną przeprowadzoną w warunkach zaślepienia (BIPR).

W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których mediana okresu obserwacji wyniosła 25,4 miesiąca (zakres: 15,7–44,2 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę EFS. W grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab mediana EFS nie została osiągnięta (95% CI: 28,94; NE), a u pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo wyniosła 18,43 miesiąca (95% CI: 13,63; 28,06) (HR = 0,58; 97,36% CI: 0,42; 0,81; wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang 0,00025). W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których mediana okresu obserwacji wyniosła 41 miesięcy (zakres: 31,3–59,8 miesiąca), mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab, ani w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo (HR = 0,85, 97,63% CI: 0,58; 1,25).

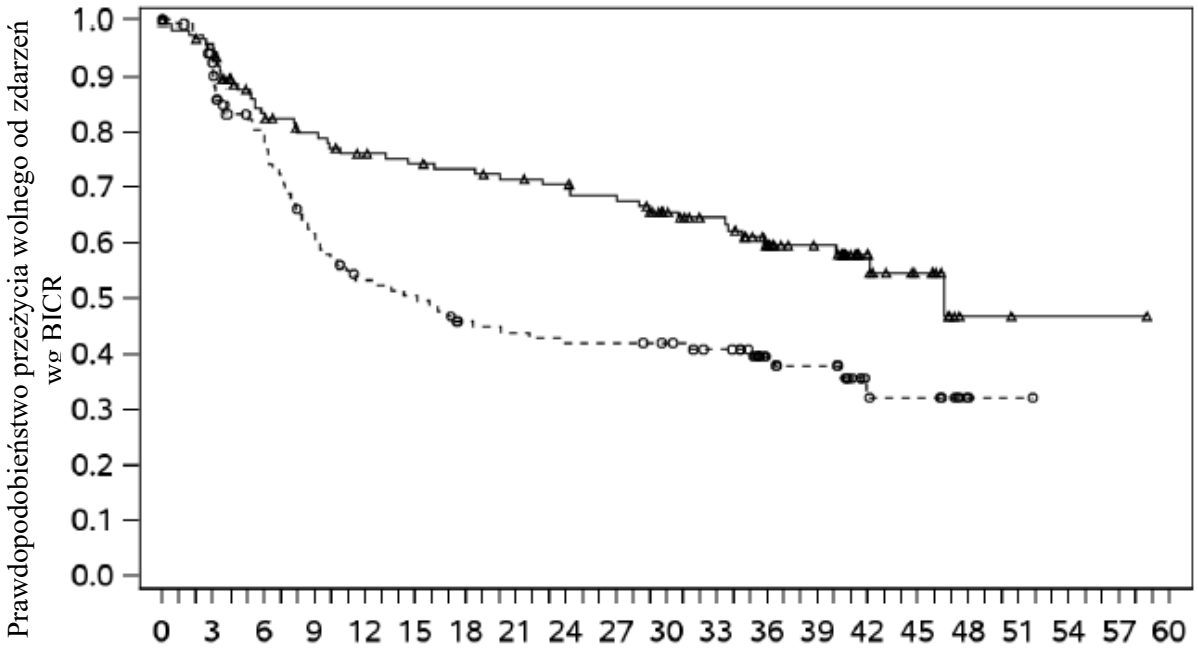
Analiza eksploracyjna podgrup według ekspresji PD-L1 na komórkach guza
EFS dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i medianą okresu obserwacji wynoszącą 41 miesięcy (zakres: 31,3–59,8 miesiąca) przedstawiono w tabeli 29. i na rycinie 13.

Tabela 29.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA20977T)

	niwolumab z chemioterapią/ niwolumab (n = 128)	**placebo z chemioterapią/ placebo (n = 128)**
Czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS) wg BICR		
Zdarzenia (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediana (miesiące)[a] (95% CI)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Współczynnik ryzyka[b] (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

NE = nieoznaczalne
Minimalny okres obserwacji EFS wynosił 31,3 miesiąca, dane dostępne na dzień: 11 listopada 2024 r.
[a] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[b] Na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Rycina 13.: Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA20977T)



Czas przeżycia wolny od zdarzeń wg BICR (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

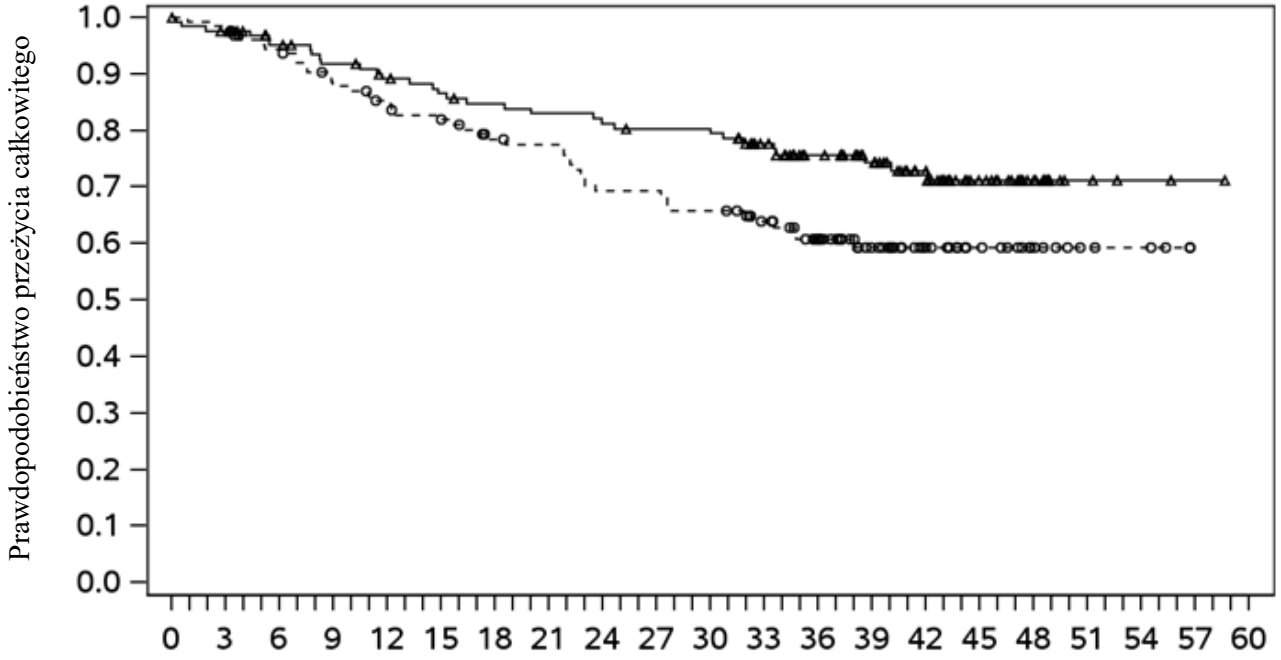
—△—— Niwolumab + chemioterapia/Niwolumab (zdarzenia: 47/128), mediana i 95% CI: 46,55 (35,81; NE)

- - -❍- - - Placebo + chemioterapia/Placebo (zdarzenia: 70/128), mediana i 95% CI: 15,08 (9,33; 31,41)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 11 listopada 2024 r., minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca

W czasie aktualizacji analizy EFS przeprowadzono analizę okresową OS (minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca). W eksploracyjnej analizie opisowej HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza wynosił 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) dla grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza przedstawiono na rycinie 14.

Rycina 14.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA20977T)



Przeżycie całkowite (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—△—— Niwolumab + chemioterapia/Niwolumab (zdarzenia: 31/128), mediana i 95% CI: NR
- - -❍- - - Placebo + chemioterapia/Placebo (zdarzenia: 46/128), mediana i 95% CI: NR (38,08; NE)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 11 listopada 2024 r., minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca

Pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Randomizowane badanie fazy 3. oceniające zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu z 4 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CA2099LA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099LA). W badaniu uczestniczyli pacjenci (w wieku 18 lat lub starsi) z potwierdzonym histologicznie niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stopniu zaawansowania IV lub nawrotowym (klasyfikacja 7. Międzynarodowego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Płuca) i wynikiem oceny sprawności w skali ECOG 0 lub 1, którzy nie przeszli wcześniej terapii przeciwnowotworowej (w tym inhibitorami EGFR i ALK). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i translokacjami w genie ALK, aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, nowotworowym zapaleniem opon mózgowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej. Do badania kwalifikowali się pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy na co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną < 10 mg prednizonu na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs

niepłaskonabłonkowy), statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1%) oraz płci (mężczyźni vs kobiety).

Zrandomizowano łącznie 719 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 361) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 358). Pacjentom z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawano dożylnie niwolumab w dawce 360 mg w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut co 6 tygodni podawanym dożylnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie przez 2 cykle. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle; pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP mieli ponadto możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu.

Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała karboplatynę (AUC 5 lub 6) i pemetreksed 500 mg/m^2 pc.; lub cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, albo karboplatynę (AUC 6) i paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w przypadku płaskonabłonkowego NDRP.

Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działania niepożądanego przypisanego ipilimumabowi mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni od podania pierwszej dawki leków stosowanych w badaniu przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do stwierdzenia progresji lub zaprzestania leczenia w badaniu.

Charakterystyka wyjściowa w badaniu CA2099LA była zasadniczo podobna we wszystkich grupach badanych. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 26-86 lat); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 10% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (89%) i mężczyźni (70%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (31%) lub 1 (68%), 57% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 37% PD-L1 < 1%, 31% pacjentów miało płaskonabłonkowego raka płuca, a 69% niepłaskonabłonkowego raka płuca, u 17% występowały przerzuty do mózgu, a 86% paliło tytoń obecnie lub w przeszłości. Żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony immunoterapią.

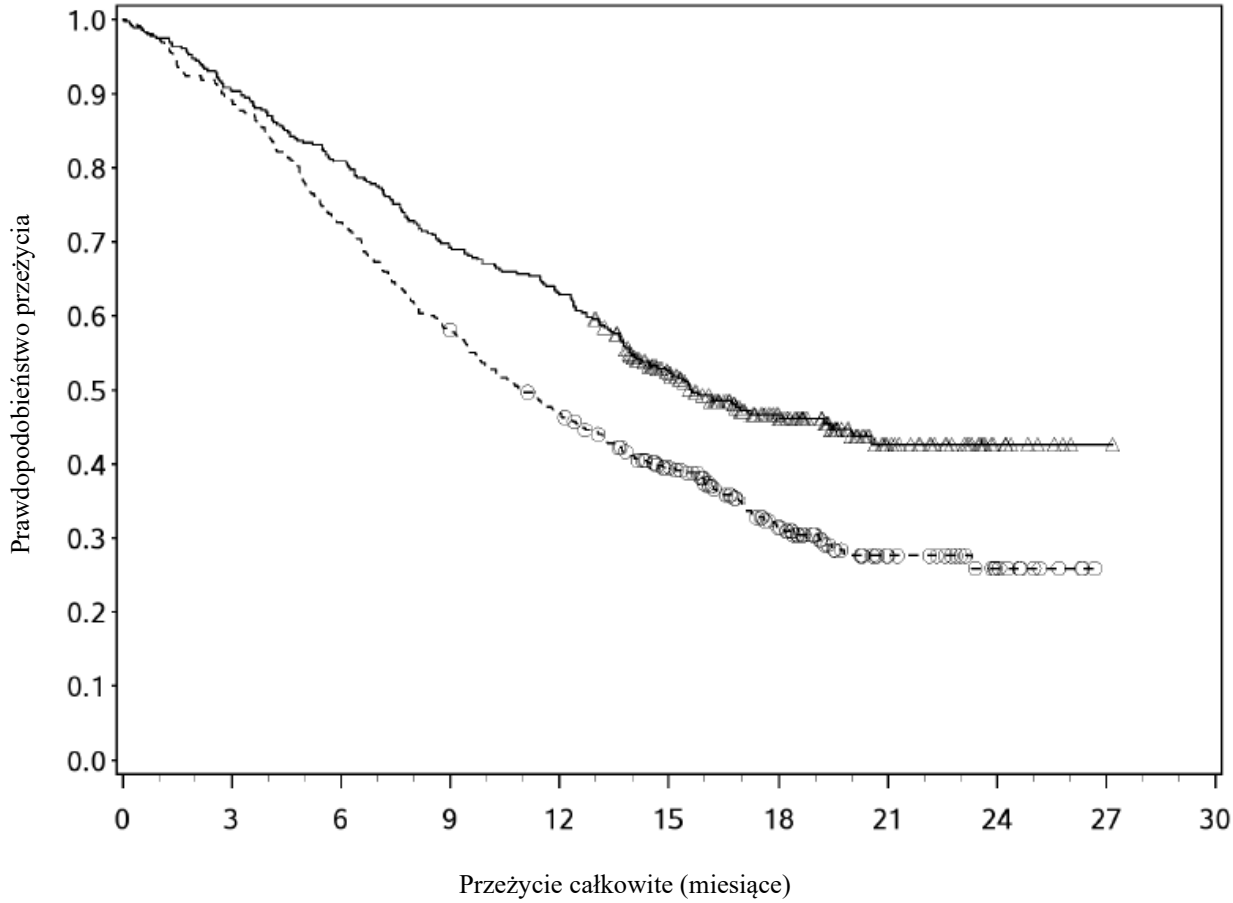
W badaniu CA2099LA pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowymi punktami końcowymi były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi według oceny BICR.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS, PFS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią pochodnymi platyny podczas zaplanowanej z góry analizy okresowej po wystąpieniu 351 zdarzeń (87% planowanej liczby zdarzeń do analizy końcowej). Minimalny okres obserwacji OS wynosił 8,1 miesiąca.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na rycinie 15. (uaktualniona analiza OS z minimalnym okresem obserwacji 12,7 miesiąca) oraz w tabeli 30. (analiza pierwotna z minimalnym czasem obserwacji 8,1 miesiąca).

Uaktualnioną analizę skuteczności wykonano, gdy minimalny czas obserwacji dla każdego z pacjentów wynosił 12,7 miesiąca (patrz rycina 15.). W momencie analizy współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) a dla PFS 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Rycina 15.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA2099LA)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemioterapia										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△—— Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (zdarzenia:190/361), mediana i 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98).

- - -❍- - - Chemioterapia (zdarzenia: 242/358), mediana i 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabela 30.: Wyniki skuteczności (CA2099LA)

	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (n = 361)	**chemioterapia (n = 358)**
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Współczynnik ryzyka (96,71% CI)[a]	0,69 (0,55; 0,87)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[b]	0,0006	
Mediana (miesiące) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (n = 361)		chemioterapia (n = 358)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	232 (64,3%)		249 (69,6%)
Współczynnik ryzyka (97,48% CI)[a]		0,70 (0,57; 0,86)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[c]		0,0001	
Mediana (miesiące)[d] (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)		4,96 (4,27; 5,55)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	51,7 (46,2; 56,8)		35,9 (30,5; 41,3)
Współczynnik ogólnego przeżycia[e]	136 (37,7%)		90 (25,1%)
(95% CI)	(32,7; 42,9)		(20,7; 30,0)
wartość p na podstawie stratyfikowanego testu CMH[f]		0,0003	
Odpowiedź całkowita (CR)	7 (1,9%)		3 (0,8%)
Odpowiedź częściowa (PR)	129 (35,7%)		87 (24,3%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (miesiące) (95% CI)[d]	10,02 (8,21; 13,01)		5,09 (4,34; 7,00)
% z odpowiedzią ≥ 6 miesięcy[g]	74		41

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0329.
[c] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0252.
[d] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[e] Odsetek z odpowiedzią całkowitą lub częściową; przedział ufności CI według metody Cloppera i Pearsona.
[f] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,025.
[g] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 28,8% i 41,1% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, anty-PD-L1 i anty-CTLA-4) zastosowano odpowiednio u 3,9% i 27,9% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii.

W badaniu CA2099LA, w analizie opisowej podgrup w odniesieniu do chemioterapii, korzyść dla OS wykazano u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią z płaskonabłonkowym rakiem płuca (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) i u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

W tabeli 31. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 31.: Wyniki skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA2099LA)

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

[a] Współczynnik ryzyka na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Do badania CA2099LA włączono w sumie 70 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (37 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią oraz 33 pacjentów do grupy chemioterapii). W tej podgrupie badania HR dla OS wynosił 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52), a dla PFS 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią wobec chemioterapii. ORR w grupie leczonej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią wyniósł 27%, a w grupie chemioterapii 15,2%. Czterdzieści trzy procent pacjentów w wieku ≥ 75 lat trwale przerwało leczenie w grupie leczonej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w tej populacji pacjentów są ograniczone.

W analizie podgrup, u pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu, stwierdzono mniejszą korzyść w zakresie przeżycia dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w porównaniu chemioterapią. Jednakże, ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie dostępnych danych.

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii

Płaskonabłonkowy NDRP

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z docetakselem (CA209017)
Bezpieczeństwo i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu 3. fazy (CA209017). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych), u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu dwulekowego schematu chemioterapii na bazie platyny i z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza. Z badania byli wykluczeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, z objawową chorobą śródmiąższową płuc lub z aktywnymi przerzutami do mózgu. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli uzyskano u nich neurologiczny powrót do stanu wyjściowego co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i zakończono u nich leczenie kortykosteroidami, albo stosowano stałą lub zmniejszaną dawkę równoważną < 10 mg prednizonu na dobę.

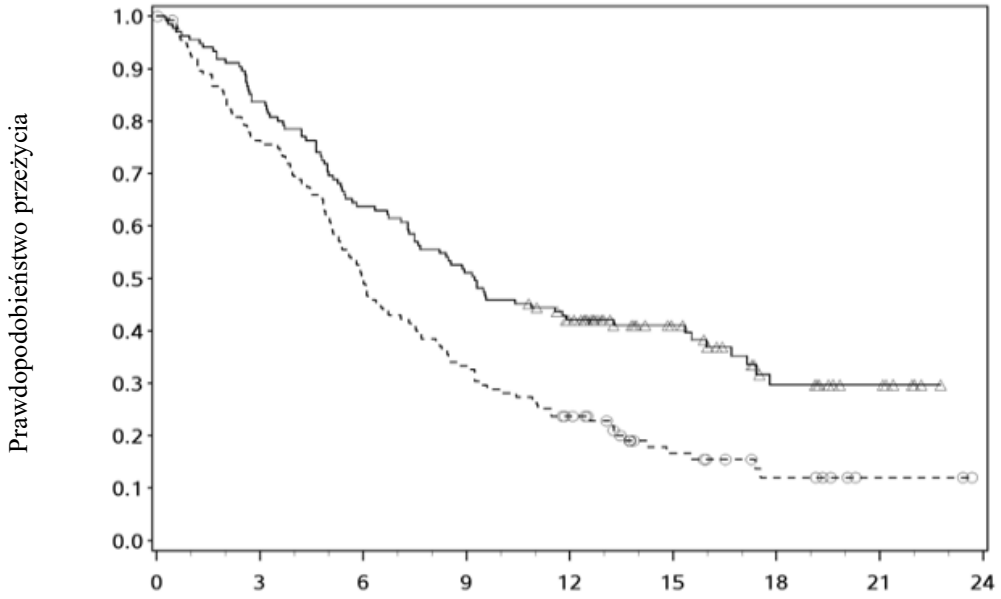
Zrandomizowano łącznie 272 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab (n = 135) w 60 minutowym wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej docetaksel (n = 137) w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki

występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniane przez badacza ORR i PFS. Dodatkowo poprawę objawów i ogólny stan zdrowia oceniano odpowiednio według wskaźnika przeciętnego obciążenia objawami skali oceny punktowej objawów raka płuc (LCSS) oraz oceny wskaźnika EQ-5D z użyciem wizualnej skali analogowej (EQ-VAS).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 39–85 lat), przy czym 44% pacjentów było w wieku ≥65 lat, a 11% – w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (93%) i płci męskiej (76%). U trzydziestu jeden procent najlepszą odpowiedzią na ostatni schemat terapeutyczny była progresja choroby, a 45% otrzymało niwolumab w okresie 3 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu leczenia. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (24%) lub 1 (76%).

Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia przedstawiono na rycinie 16.

Rycina 16.: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (CA209017)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaksel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△—— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 86/135), mediana i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaksel (zdarzenia: 113/137), mediana i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Zaobserwowane korzyści dotyczące całkowitego przeżycia wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów. Korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 1%, 5% lub 10%). Jednak rola tego biomarkera (ekspresja PD-L1 na komórkach guza) nie została w pełni wyjaśniona. W trwającym co najmniej 62,6 miesiące okresie obserwacji zostały wykazane, w sposób spójny w podgrupach pacjentów, korzyści dotyczące OS.

W badaniu CA209017 brała udział ograniczona liczba pacjentów w wieku ≥ 75 lat (11 w grupie niwolumabu i 18 w grupie docetakselu). Niwolumab wykazał mniejszy wpływ na OS (HR 1,85;

95% CI: 0,76; 4.51), PFS (HR = 1,76; 95%-CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% vs 16,7%). Ze względu na małą liczebność próby nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z tych danych.

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32.: Wyniki skuteczności (CA209017)

	niwolumab (n = 135)		**docetaksel (n = 137)**
Analiza pierwotna Najkrótszy okres obserwacji: 10,6 miesiąca			
Całkowite przeżycie			
Zdarzenia	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Współczynnik ryzyka		0,59	
96,85% CI		(0,43; 0,81)	
wartość p		0,0002	
Mediana (95% CI) miesiące	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Iloraz szans (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)	
Wartość p		0,0083	
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (0,7%)		0
Odpowiedź częściowa (PR)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Stabilizacja choroby (SD)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta (2,9-20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}-15,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,2 (1,6-11,8)		2,1 (1,8-9,5)
Czas przeżycia bez progresji			
Zdarzenia	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,47; 0,81)	
wartość p		< 0,0004	
Mediana (95% CI) (miesiące)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)

	niwolumab (n = 135)		docetaksel (n = 137)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca			
Całkowite przeżycie[a]			
Zdarzenia	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,47; 0,80)	
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	20,0%		8,8%
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 ($1,4^{+}$-$18,0^{+}$)
Czas przeżycia bez progresji			
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	15,6 (9,7; 22,7)		Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 62,6 miesiąca			
Całkowite przeżycie[a]			
Zdarzenia	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,48; 0,79)	
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	20,0%		8,8%
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	25,2 (2,9-70,6^{+})		7,5 ($0,0^{+}$-$18,0^{+}$)
Czas przeżycia bez progresji			
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	9,4 (4,8; 15,8)		Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.

[a] Sześciu pacjentów (4%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.

"+" Oznacza obserwację cenzorowaną.

Wskaźniki poprawy objawów związanych z chorobą mierzonej wg skali LCSS były podobne w grupie niwolumabu (18,5%) i w grupie docetakselu (21,2%). Średni wskaźnik EQ-VAS zwiększył się z czasem w obu grupach terapeutycznych, co wskazywało na poprawę ogólnego stanu zdrowia u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209063)
Badanie CA209063 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem u 117 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP, u których zastosowano wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia przeciwnowotworowego; poza tym kryteria włączenia były podobne jak w badaniu CA209017. Niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. wykazał ORR 14,5% (95% CI: 8,7; 22,2), z medianą OS 8,21 miesiąca (95% CI: 6,05; 10,9 miesięcy), i z medianą PFS 1,87 miesiąca (95% CI 1,77; 3,15 miesięcy). PFS oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1. Oszacowany współczynnik jednoroczego przeżycia wynosił 41%.

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209171)
Badanie CA209171 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z wcześniej leczonym, zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 811 leczonych pacjentów, 103 (13%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 686 (85%) miało < 75 lat a 125 (15%) miało ≥ 75 lat. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W tabeli 33. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie ORR ocenianego przez badacza.

Tabela 33.: ORR na podstawie odpowiedzi pacjentów poddawanych ocenie – całkowity i w zależności od podgrupy (CA209171)

Wyniki	Całkowity	Stopień sprawności ECOG 2	< 75 lat	≥ 75 lat
Odpowiadający N/ Poddawani ocenie N[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] obejmuje potwierdzoną i niepotwierdzoną odpowiedź, prześwietlenia były obowiązkowe jedynie w tygodniu 8./9. oraz tygodniu 52.
[b] CR+PR, przedział ufności na podstawie metody Clopper'a i Pearson'a

Niepłaskonabłonkowy NDRP

Randomizowane badanie 3. fazy porównujące niwolumab z docetakselem (CA209057)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami niepłaskonabłonkowego NDRP oceniono w randomizowanym badaniu 3. fazy prowadzonym metodą otwartej próby (CA209057). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby w ciągu lub po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, który mógł obejmować leczenie podtrzymujące, oraz którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Dodatkowy schemat leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) był dopuszczony u pacjentów ze stwierdzoną mutacją EGFR lub translokacją ALK. Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową chorobą śródmiąższową płuc lub aktywnymi przerzutami do mózgu byli wyłączeni z badania. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu zostali włączeni do badania, jeśli ich stan neurologiczny wrócił do wartości wyjściowych co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i albo nie zażywali kortykosterydów, albo otrzymywali stałą lub zmniejszającą się dawkę < 10 mg odpowiedników prednizonu na dobę.

582 pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 292) lub docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie (n = 290). Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza wykonywano stosując kryteria RECIST w wersji 1.1. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR oraz PFS. Dodatkowe zaplanowane analizy podgrup przeprowadzono w

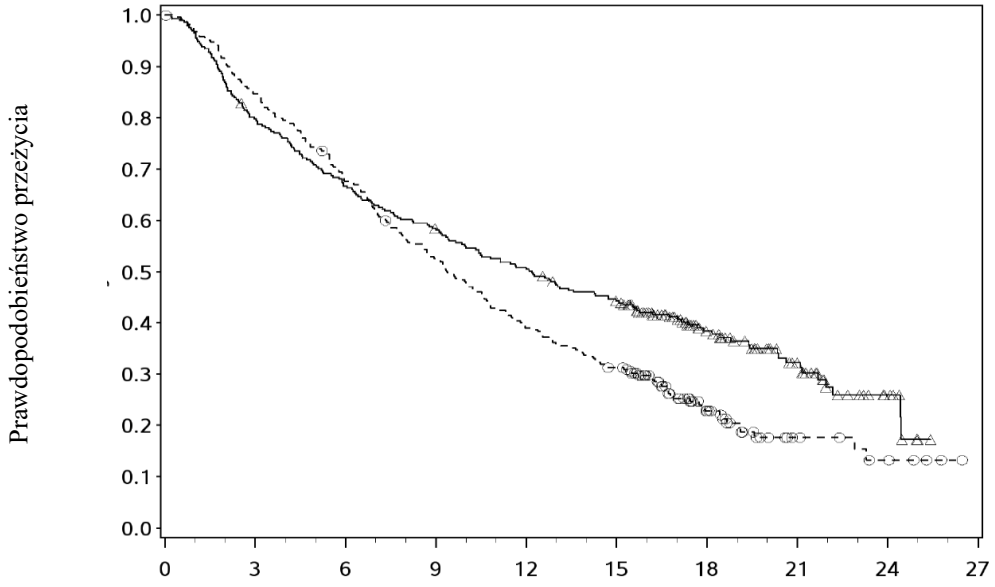
celu oceny skuteczności ekspresji PD-L1 na wcześniej określonym poziomie 1%, 5% i 10%. Ocena na podstawie poszczególnych przedziałów ekspresji PD-L1 nie była ujęta w planowanej wcześniej analizie ze wzgledu na małą wielkość próbek w przedziałach.

Pobrane przed badaniem wycinki guza zbierano systematycznie przed randomizacją w celu przeprowadzenia zaplanowanych analiz skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy użyciu metody PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 21–85 lat); 34% pacjentów miało ≥65 lat, a 7% miało ≥75 lat. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (92%) oraz mężczyźni (55%). Wyjściowy wynik w skali sprawności ECOG wynosił 0 (31%) lub 1 (69%). Siedemdziesiąt dziewięć procent pacjentów stanowili byli lub obecni palacze.

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego przedstawiono na rycinie 17.

Rycina 17.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209057)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaksel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△—— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 190/292), mediana i 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - Docetaksel (zdarzenia: 223/290), mediana i 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z docetakselem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 413 zdarzeń (93% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy). Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34.: Wyniki skuteczności (CA209057)

	niwolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Zaplanowana analiza pośrednia Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca		
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,73	
(95,92% CI)	(0,59; 0,89)	
wartość p[b]	0,0015	
Mediana (95% CI) miesiące	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Iloraz szans (95% CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
wartość p	0,0246	
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabilizacja choroby (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,15 (1,8-22,6^{+})	5,55 (1,2^{+}-15,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Czas przeżycia bez progresji		
Zdarzenia	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Współczynnik ryzyka	0,92	
95% CI	(0,77; 1,11)	
wartość p	0,3932	
Mediana (95% CI) (miesiące)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca		
Całkowite przeżycie[c]		
Zdarzenia	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,75	
(95% CI)	(0,63; 0,91)	
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)

	niwolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8-33,7[+])	5,6 (1,2[+]-16,8)
Czas przeżycia bez progresji		
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 62,7 miesiąca		
Całkowite przeżycie[d]		
Zdarzenia	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,70	
(95% CI)	(0,58; 0,83)	
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	19,5%	12,4%
(95% CI)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8-70,4[+])	5,6 (0,0[+]-33,4)
Czas przeżycia bez progresji		
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	7,5 (4,5; 11,4)	Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Wartość p na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego według poprzedniego leczenia podtrzymującego oraz linii leczenia; odpowiadający jej poziom wartości granicznej O'Brien-Fleming wynosi 0,0408.
[c] Szesnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.
[d] Siedemnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.
"+" Oznacza obserwację cenzorowaną.

Wymierną ekspresję PD-L1 na komórkach guza zmierzono u 79% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 77% pacjentów z grupy leczonej docetakselem. Ekspresja PD-L1 na komórkach guza była podobna w obu grupach (niwolumab vs docetaksel) na każdym ze zdefiniowanych poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza: ≥ 1% (53% vs 55%), ≥ 5% (41% vs 38%) lub ≥ 10% (37% vs 35%).

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa leczona docetakselem, podczas gdy przeżycie było podobne w obu grupach u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub jej brakiem. Rosnąca ekspresja PD-L1 wiązała się z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie. W porównaniu z całością populacji mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w przypadku niwolumabu niż docetakselu u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1 (18,3 miesiąca vs 5,6 miesiąca) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 (16,0 miesięcy vs 5,6 miesiąca).

Tabela 35. zawiera podsumowanie wyników odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Tabela 35.: Odsetek odpowiedzi obiektywnych i całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209057)

Ekspresja PD-L1	niwolumab	docetaksel	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca			
			Iloraz szans (95% CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% do < 10%[a]	6/37 (16,2%) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% do < 50%[a]	5/20 (25,0%) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca			
	Liczba zdarzeń (liczba pacjentów)		**Niestratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)**
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% do < 10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% do < 50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Analiza zaktualizowana			
Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Analiza zaktualizowana			
Najkrótszy okres obserwacji: 62,7 miesiąca			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

[a] Analizy post-hoc; Wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ rozmiary próbek w podgrupach są niewielkie, a w czasie analizy metoda PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nie była analitycznie zwalidowana dla poziomów ekspresji 10% i 50%.

Zanotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem (59/292, 20,2%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (44/290, 15,2%). Wyniki tej wieloczynnikowej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej post hoc wykazały, że pacjenci leczeni niwolumabem z gorszą prognozą i (lub) agresywną postacią choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (np. < 50%) lub brakiem ekspresji mogą być bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy.

W analizie podgrup nie wykazano korzyści dla przeżycia u pacjentów, którzy nigdy nie byli palaczami lub których guzy zawierały mutację aktywującą w genie EGFR w porównaniu z grupą leczoną docetakselem, jednak z powodu małej liczby pacjentów dane te nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią (CA209743)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209743). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznie potwierdzonym i wcześniej nieleczonym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej o histologii nabłonkowatej lub innej niż nabłonkowata, stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1 oraz nieleczonych radioterapią paliatywną w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej terapii w badaniu. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według histologii (podtypy histologiczne: nabłonkowaty vs mięsakowaty lub mieszany) oraz płci (mężczyźni vs kobiety).

Zrandomizowano łącznie 605 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 303) lub chemioterapią (n = 302). Pacjentom z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem podawano niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni przez okres do 2 lat. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano do 6 cykli chemioterapii (każdy cykl trwał 21 dni). Chemioterapia obejmowała cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. lub karboplatynę AUC 5 i pemetreksed 500 mg/m^2 pc.

Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działania niepożądanego przypisanego ipilimumabowi mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni od podania pierwszej dawki leczenia w badaniu przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do stwierdzenia progresji lub zaprzestania leczenia w badaniu.

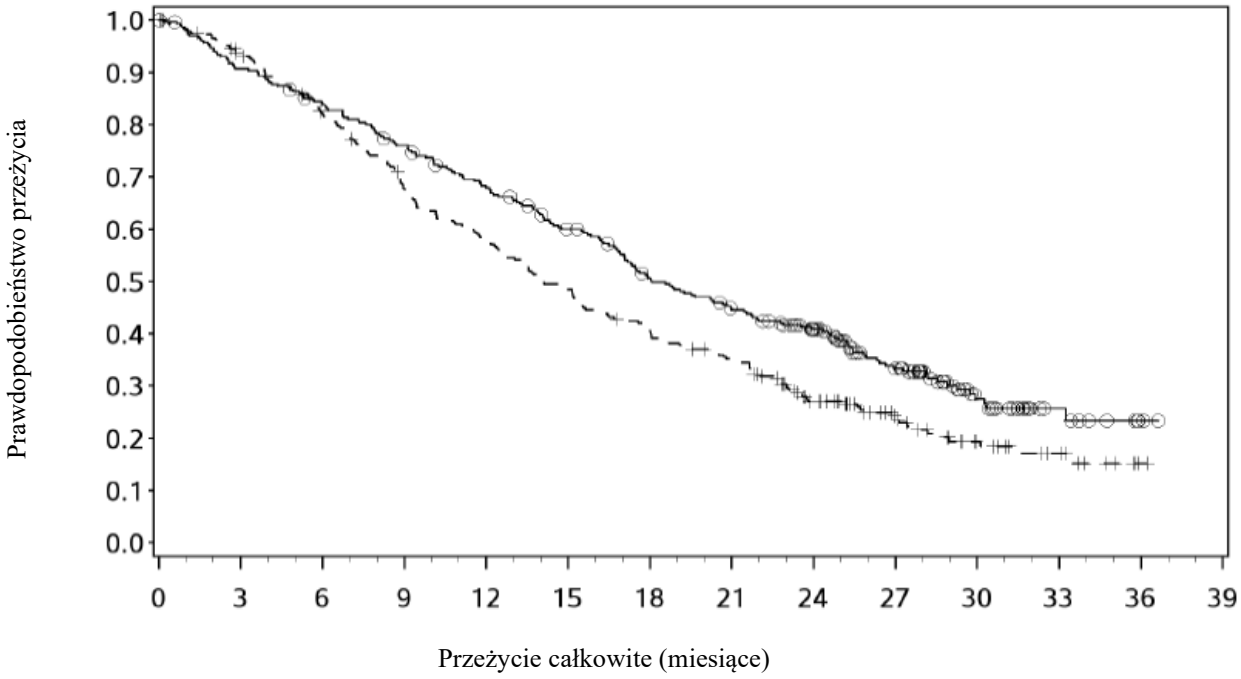
Charakterystyka wyjściowa w badaniu CA209743 była zasadniczo podobna we wszystkich grupach badanych. Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 25-89 lat), 72% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 26% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (85%) i mężczyźni (77%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (40%) lub 1 (60%), 80% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 20% PD-L1 < 1%, 75% pacjentów miało typ histologiczny nabłonkowaty, a 25% inny niż nabłonkowaty.

W badaniu CA209743 pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi określany na podstawie BICR według zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla międzybłoniaka opłucnej. W tabeli 36. przedstawiono analizę opisową dla tych drugorzędowych punktów końcowych.

W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią podczas zaplanowanej z góry analizy okresowej po wystąpieniu 419 zdarzeń (89% planowanej liczby zdarzeń do analizy końcowej). Minimalny okres obserwacji OS wynosił 22 miesiące.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na rycinie 18. oraz w tabeli 36.

Rycina 18.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA209743)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—○— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 200/303), mediana i 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 219/302), mediana i 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabela 36.: Wyniki skuteczności (CA209743)

	niwolumab + ipilimumab (n = 303)		**chemioterapia (n = 302)**
Całkowite przeżycie			
Zdarzenia	200 (66%)		219 (73%)
Współczynnik ryzyka (96,6% CI)[a]		0,74 (0,60; 0,91)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[b]		0,002	
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu[c]	41% (35,1; 46,5)		27% (21,9; 32,4)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	218 (72%)		209 (69%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]		1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)

	niwolumab + ipilimumab (n = 303)	chemioterapia (n = 302)
Współczynnik ogólnego przeżycia	40%	43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Odpowiedź całkowita (CR)	1,7%	0
Odpowiedź częściowa (PR)	38%	43%
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana (miesiące)[c]	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

[a] Stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0345.
[c] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.

Kolejne leczenie ogólnoustrojowe zastosowano odpowiednio u 44,2% i 40,7% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, anty-PD-L1 i anty-CTLA-4) zastosowano odpowiednio u 3,3% i 20,2% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii.

W tabeli 37. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według histologii we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 37.: Wyniki skuteczności według histologii (CA209743)

	Nabłonkowaty (n = 471)		Inny niż nabłonkowaty (n = 134)	
	niwolumab + ipilimumab (n = 236)	**chemioterapia (n = 235)**	**niwolumab + ipilimumab (n = 67)**	**chemioterapia (n = 67)**
Całkowite przeżycie				
Zdarzenia	157	164	43	55
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (miesiące) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Współczynnik (95% CI) w 24. miesiącu	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Przeżycie bez progresji				
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (miesiące) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Współczynnik ogólnego przeżycia	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% CI)[b]	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
Czas trwania odpowiedzi	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (miesiące) (95% CI)[c]	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

[a] Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona
[c] Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera

W tabeli 38. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według wyjściowej ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 38.: Wyniki skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		**PD-L1 ≥ 1% (n = 451)**	
	niwolumab + ipilimumab (n = 57)	**chemioterapia (n = 78)**	**niwolumab + ipilimumab (n = 232)**	**chemioterapia (n = 219)**
Całkowite przeżycie				
Zdarzenia	40	58	150	157
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (miesiące) (95% CI)[b]	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Współczynnik (95% CI) w 24. miesiącu	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Przeżycie bez progresji				
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (miesiące) (95% CI)[b]	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Współczynnik ogólnego przeżycia	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(95% CI)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(37,6; 51,1)

[a] Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera.
[c] Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona.

Do badania CA209743 włączono łącznie 157 pacjentów z MPM w wieku ≥ 75 lat (78 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 79 pacjentów do grupy chemioterapii). W tej podgrupie badania HR dla OS obserwowany dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wobec chemioterapii wynosił 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych obserwowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.8). Jednakże, ze względu na eksploracyjny charakter analizy tych podgrup, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z sunitynibem (CA209214)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209214). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym. Do populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności należeli pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem z co najmniej 1 z 6 rokowniczych czynników ryzyka według kryteriów IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (okres od wstępnego rozpoznania raka nerkowokomórkowego do randomizacji trwający mniej niż rok, stan sprawności w skali

Karnofsky'ego < 80%, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowany poziom wapnia powyżej 10 mg/dl, liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy oraz bezwzględna liczba neutrofili powyżej górnej granicy normy). Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego <70% oraz pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badania. Pacjentów stratyfikowano według kryteriów rokowniczych IMDC oraz regionu.

W badaniu poddano randomizacji łącznie 1096 pacjentów, z czego 847 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. (n = 425) dożylnie przez 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie (4 dawki), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub sunitynib doustnie (n = 422) w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa (w każdym cyklu leczenia). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza przeprowadzono 12 tygodni po randomizacji pacjentów i kontynuowano co 6 tygodni w pierwszym roku, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia w zależności od tego, które z nich miało miejsce później. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano w sytuacji, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt zgodnie z oceną badacza był tolerowany. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały OS, ORR i PFS na podstawie BICR u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 21–85 lat); 38% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 8% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73%) i przedstawiciele rasy białej (87%); 31% i 69% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego odpowiednio 70 do 80% oraz 90 do 100%. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 0,4 roku zarówno w grupie niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc., jak i w grupie sunitynibu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,9 miesiąca (zakres: 1 dzień–21,4^{+} miesiąca) u pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem oraz 7,8 miesiąca (zakres: 1 dzień–20,2^{+} miesiąca) u pacjentów leczonych sunitynibem. U 29% pacjentów kontynuowano podawanie niwolumabu z ipilimumabem po wystąpieniu progresji.

Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem przedstawiono w tabeli 39. (analiza pierwotna z minimalnym okresem obserwacji 17,5 miesiąca i z minimalnym okresem obserwacji 60 miesięcy) i na rycinie 19. (minimalny okres obserwacji 60 miesięcy).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 60 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z analizą pierwotną.

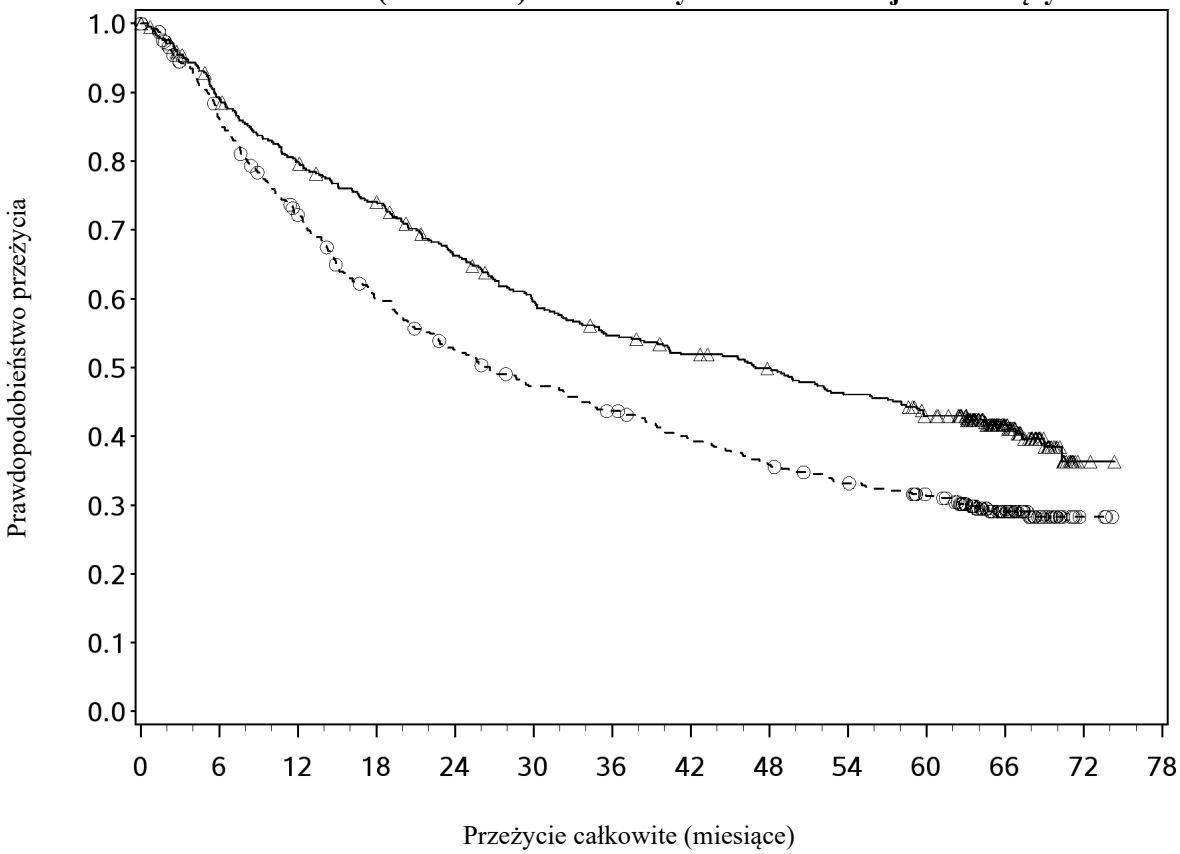
Tabela 39.: Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
Analiza pierwotna minimalny okres obserwacji: 17,5 miesiąca			
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	140 (33%)		188 (45%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,63	
99,8% CI		(0,44; 0,89)	
wartość p[b, c]		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
w 12 miesiącu	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,82	
99,1% CI		(0,64; 1,05)	
wartość p[b,h]		0,0331	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Różnica w ORR (95% CI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
wartość p[e,f]		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Stabilizacja choroby (SD)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE ($1,4^{+}$-$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$-$23,6^{+}$)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9-11,3)		3,0 (0,6-15,0)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
Analiza zaktualizowana* minimalny okres obserwacji: 60 miesięcy			
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	242 (57%)		282 (67%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,68	
95% CI		(0,58; 0,81)	
Mediana (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Wartość (95% CI)			
w 24 miesiącu	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57;1)
w 36 miesiącu	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
w 48 miesiącu	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
w 60 miesiącu	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,73	
95% CI		(0,61; 0,87)	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Różnica w ORR (95% CI)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Odpowiedź całkowita (CR)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE (50,89-NE)		19,38 (15,38-25,10)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9-35,0)		3,1 (0,6-23,6)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznego rang.
[c] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,002 w celu określenia istotności statystycznej.
[d] Różnica skorygowana na warstwę.
[e] Na podstawie stratyfikowanego testu DerSimonian i Laird.
[f] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,001 w celu określenia istotności statystycznej.
[g] Oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.
[h] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,009 w celu określenia istotności statystycznej.
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NE = nieoznaczalne
* Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 26 lutego 2021.

Rycina 19.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214) - Minimalny okres obserwacji 60 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—△—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 242/425), mediana i 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -○- - - Sunitynib (zdarzenia: 282/422), mediana i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Uaktualnioną analizę opisową OS wykonano, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 24 miesięczny okres obserwacji. W momencie analizy współczynnik ryzyka wynosił 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91) ze 166/425 zdarzeniami w grupie leczenia skojarzonego i 209/422 zdarzeniami w grupie sunitynibu. U pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem korzyść dotycząca OS była obserwowana w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do sunitynibu, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana OS dla ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% nie została osiągnięta dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem a w grupie sunitynibu wynosiła 19,61 miesiąca (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). W przypadku ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1% mediana OS wynosiła 34,7 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 32,2 miesiąca w grupie sunitynibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

W badaniu CA209214 zrandomizowano także 249 pacjentów z korzystnym rokowaniem zgodnie z kryteriami IMDC do grupy niwolumabu z ipilimumabem (n = 125) lub do grupy sunitynibu (n = 124). Pacjentów tych nie ujęto w ocenie skuteczności w podstawowej populacji. W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące współczynnik ryzyka dla OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem otrzymujących niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do otrzymujących sunitynib wynosił 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy HR dla OS wynosił 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów bez komponentu jasnokomórkowego w badaniu histopatologicznym w pierwszej linii leczenia RCC.

W badaniu CA209214 pacjenci ≥ 75. roku życia stanowili 8% wszystkich pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i w minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca skojarzone podawanie niwolumabu z ipilimumabem wykazało wartościowo mniejszy wpływ na OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) w tej podgrupie w porównaniu do całkowitej populacji. Ze względu na mały rozmiar tej podgrupy nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków z tych danych.

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem z sunitynibem (CA2099ER)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099ER). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentem jasnokomórkowym, stanem sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) ≥ 70% i mierzalnym nowotworem według kryteriów RECIST w wersji 1.1, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz grupy rokowniczej według IMDC. Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej, leczeni wcześniej przeciwciałem anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4, z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pomimo stosowania leków hipotensyjnych, z aktywnymi przerzutami do mózgu i niekontrolowaną niedoczynnością nadnerczy. Pacjentów stratyfikowano według wyniku w skali rokowniczej IMDC, stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz regionu.

Zrandomizowano łącznie 651 pacjentów do leczenia niwolumabem w dawce 240 mg (n = 323) podawanym dożylnie co 2 tygodnie, w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanym doustnie lub sunitynibem (n = 328) w dawce 50 mg na dobę, podawanym doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub do 24 miesięcy podawania niwolumabu. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 mogło być kontynuowane, jeśli zdaniem badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne i tolerował badany lek. Pierwszą ocenę guza po badaniach wyjściowych wykonywano po 12 tygodniach (± 7 dni) od randomizacji. Kolejne oceny guza wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) do tygodnia 60., a następnie co 12 tygodni (± 14 dni) do czasu wystąpienia progresji radiograficznej potwierdzonej przez BICR. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez BICR. Dodatkowymi, drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i ORR.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 28-90); 38,4% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 9,5% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73,9%) i przedstawiciele rasy białej (81,9%). Osiem procent pacjentów stanowili Azjaci, 23,2% pacjentów miało wyjściowy wynik KPS 70-80%, a 76,5% wynik 90-100%. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych według IMDC wynosił: 22,6% z rokowaniem korzystnym, 57,6% z pośrednim i 19,7% z niekorzystnym. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1% lub nieokreśloną miało 72,5% pacjentów, a u 24,9% pacjentów ekspresja PD-L1 na komórkach guza była ≥ 1%. U 11,5% pacjentów nowotwór miał cechy mięsakowate. Mediana czasu leczenia wyniosła 14,26 miesiąca (zakres: 0,2-27,3 miesiąca) w grupie leczonej niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem i 9,23 miesiąca (zakres: 0,8-27,6 miesiąca) w grupie przyjmującej sunitynib.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla PFS, OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu do grupy sunitynibu. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (minimalny czas obserwacji 10,6 miesiąca; mediana czasu obserwacji 18,1 miesiąca) przedstawiono w tabeli 40.

Tabela 40.: Wyniki skuteczności (CA2099ER)

	niwolumab + kabozantynib (n = 323)	sunitynib (n = 328)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
wartość p[b, c]	< 0,0001	
Mediana (95% CI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
wartość p[b,c,e]	0,0010	
Mediana (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Wartość (95% CI)		
w 6. miesiącu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Różnica w ORR (95% CI) [g]	28,6 (21,7; 35,6)	
wartość p[h]	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[d]		
Miesiące (zakres)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu i kabozantynibu dzielony przez sunitynib.
[b] Test logarytmicznych rang stratyfikowany względem wyniku w skali rokowniczej IMDC (0, 1-2, 3-6), stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥1% wobec <1% lub nieokreślony) i regionu (Stany Zjednoczone/Kanada/Europa Zach./Europa Płn., reszta świata) według informacji w IRT.
[c] Dwustronne wartości p na podstawie stratyfikowanego regularnego testu logarytmicznych rang.
[d] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.
[e] Próg istotności statystycznej wartości p < 0,0111.
[f] CI metodą Cloppera-Pearsona.
[g] Różnica w odsetkach odpowiedzi obiektywnych z poprawką na warstwy stratyfikacji (niwolumab + kabozantynib - sunitynib) metodą DerSimoniana i Lairda.
[h] Dwustronna wartość p na podstawie testu CMH.
NE = nieoznaczalne

Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (tabela 40.). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

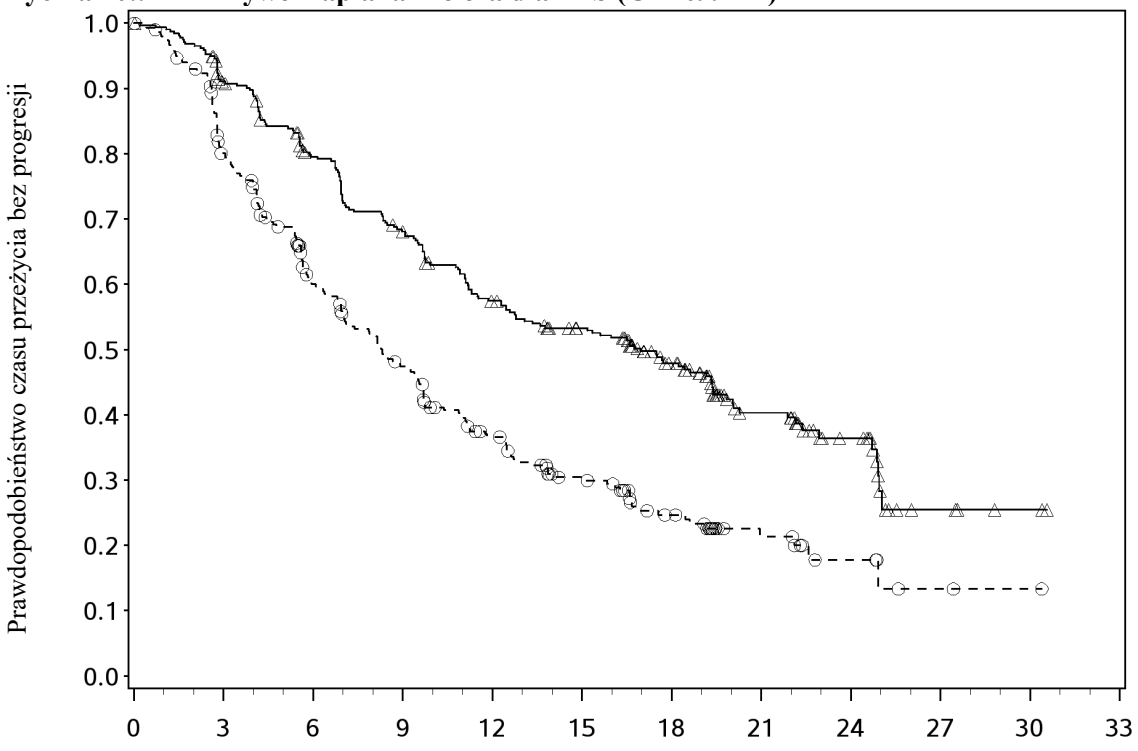
Przewagę PFS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od kategorii rokowniczej IMDC. Mediana PFS w grupie z korzystnym rokowaniem nie została osiągnięta dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 12,81 miesiąca (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Mediana PFS w grupie z pośrednim rokowaniem wyniosła 17,71 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla

sunitynibu wyniosła 8,38 miesiąca (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Mediana PFS w grupie z niekorzystnym rokowaniem wyniosła 12,29 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 4,21 miesiąca (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Przewagę PFS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% wyniosła 13,08 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 4,67 miesiąca (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% wyniosła 19,84 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 9,26 miesiąca (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Kolejną analizę PFS i OS wykonano po osiągnięciu przez wszystkich pacjentów minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 16,0 miesięcy i mediany czasu obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca (patrz ryciny 20. i 21.). Współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności (PFS i OS) w podgrupach wyróżnionych według kategorii rokowniczych IMDC i stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza potwierdziły wcześniejsze wyniki. W zaktualizowanej analizie mediana PFS została osiągnięta w grupie z korzystnym rokowaniem.

Rycina 20.: Krzywe Kaplana Meiera dla PFS (CA2099ER)

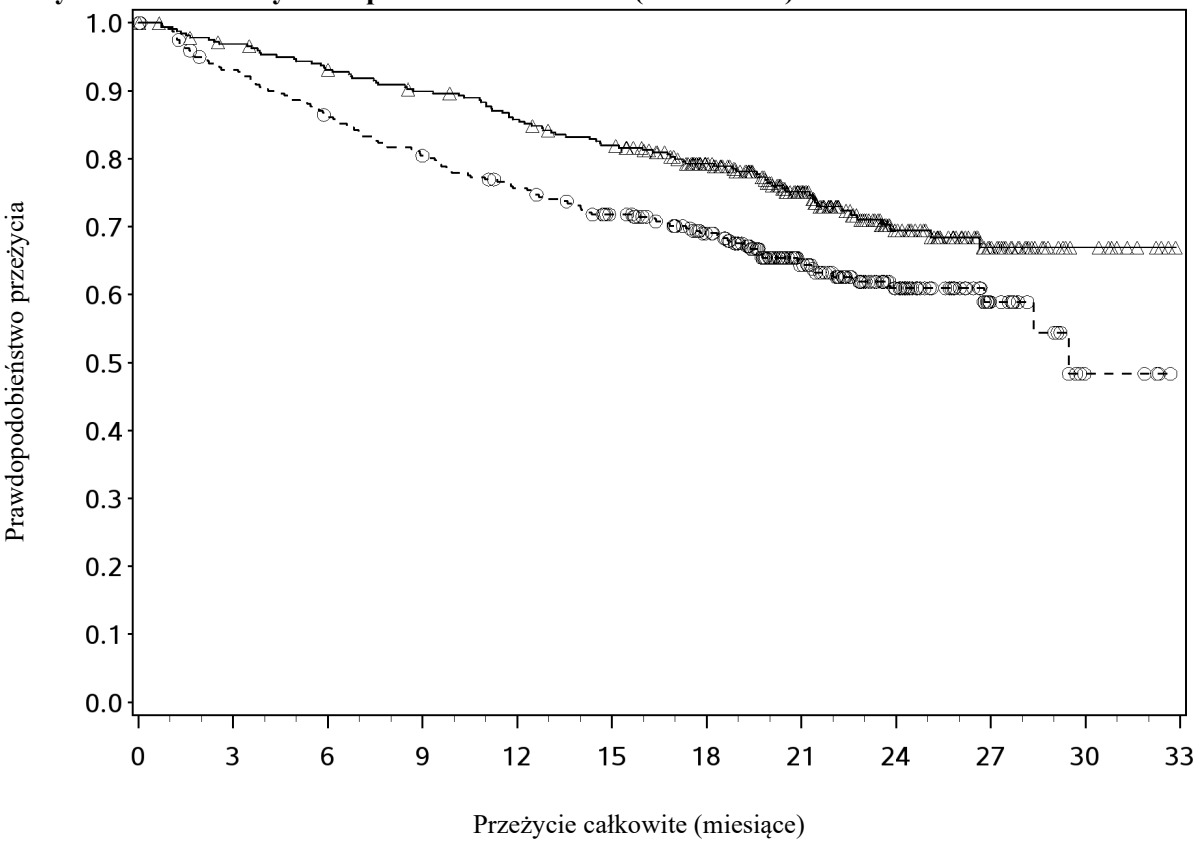


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitynib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△—— Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 175/323), mediana i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -○- - - Sunitynib (zdarzenia: 206/328), mediana i 95,0% CI:8,31 (6,93; 9,69)

Rycina 21.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA2099ER)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib										
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitynib										
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△—— Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 86/323), mediana i 95% CI: NA
- - -❍- - - Sunitynib (zdarzenia: 116/328), mediana i 95% CI: 29,47 (28,35; NA)

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w monoterapii z ewerolimusem (CA209025)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii zaawansowanego RCC z komponentem jasnokomórkowym oceniono w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą otwartej próby (CA209025). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby w trakcie lub po 1 lub 2 schematach leczenia przeciwangiogennego i którzy przeszli do tej pory maksymalnie 3 schematy leczenia układowego. Pacjenci musieli zostać ocenieni w skali sprawności Karnofsky'ego na co najmniej ≥ 70%. Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Z badania wyłączeni zostali pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, leczeni uprzednio inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin), z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej.

Osiemset dwudziestu jeden pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. (n = 410) podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie lub ewerolimusem (n = 411) w dawce 10 mg/dobę, podawanym doustnie. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza przeprowadzono 8 tygodni po randomizacji pacjentów i kontynuowano co 8 tygodni w pierwszym roku, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia w zależności od tego, które z nich miało miejsce później. Ocenę guza kontynuowano po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt był tolerowany

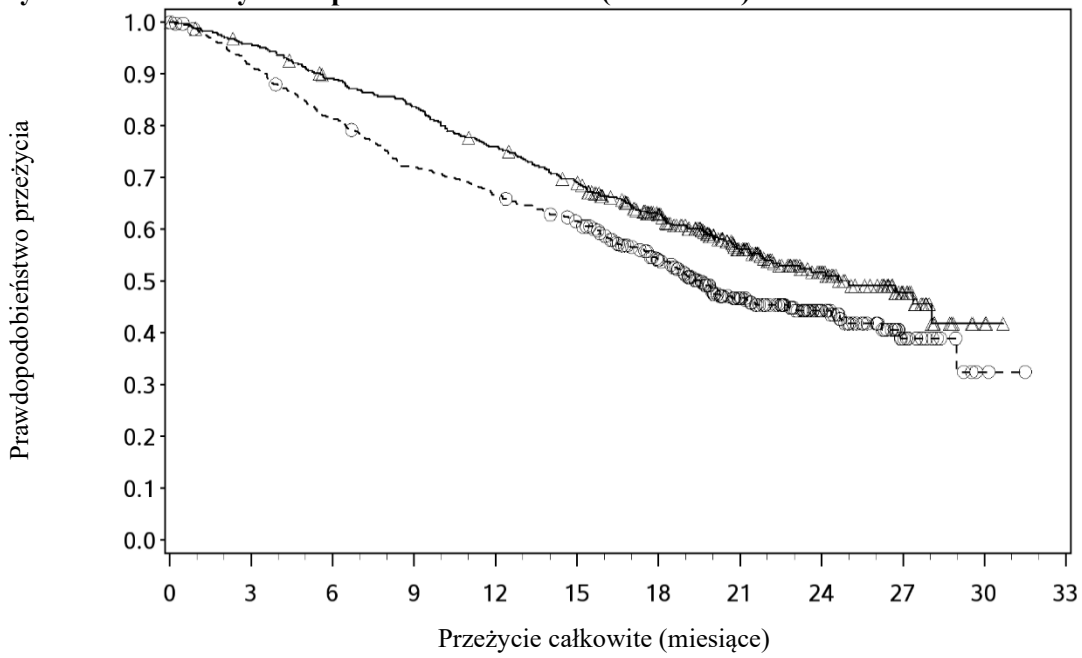
zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR oraz PFS.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-88 lat); 40% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 9% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75%) i przedstawiciele rasy białej (88%), reprezentowane były wszystkie grupy ryzyka Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); 34% i 66% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego rzędu odpowiednio 70–80% oraz 90–100%. Większość pacjentów (72%) leczono uprzednio przy użyciu jednej terapii przeciwangiogenetycznej. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 2,6 roku w grupie z niwolumabu i ewerolimusu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0–29,6+ miesiąca) u pacjentów leczonych niwolumabem oraz 3,7 miesiąca (zakres: 6 dni–25,7+ miesiąca) u pacjentów leczonym ewerolimusem.

Podawanie niwolumabu kontynuowano po wystąpieniu progresji u 44% pacjentów.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 22.

Rycina 22.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209025)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—△—— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 183/410), mediana i 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)
- - -❍- - - Ewerolimus 10 mg (zdarzenia: 215/411), mediana i 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 398 zdarzeń (70% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy) (tabela 41. i rycina 22.). Poprawę przeżycia całkowitego obserwowano bez względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza.
Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 41.

Tabela 41.: Wyniki skuteczności (CA209025)

	niwolumab (n = 410)		ewerolimus (n = 411)
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	183 (45%)		215 (52%)
Współczynnik ryzyka		0,73	
98,52% CI		(0,57; 0,93)	
wartość p		0,0018	
Mediana (95% CI)	25,0 (21,7; NE)		19,6 (17,6; 23,1)
Wartość (95% CI)			
w 6. miesiącu	89,2 (85,7; 91,8)		81,2 (77,0; 84,7)
w 12. miesiącu	76,0 (71,5; 79,9)		66,7 (61,8; 71,0)
Odpowiedź obiektywna	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Iloraz szans (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)	
wartość p		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Odpowiedź częściowa (PR)	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Stabilizacja choroby (SD)	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	11,99 (0,0–27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	3,5 (1,4–24,8)		3,7 (1,5–11,2)
Czas przeżycia bez progresji			
Zdarzenia	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Współczynnik ryzyka		0,88	
95% CI		(0,75; 1,03)	
wartość p		0,1135	
Mediana (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)

„$^{+}$” oznacza obserwację cenzorowaną.
NE = nieoznaczalne

Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 1,4-24,8 miesiąca) po rozpoczęciu leczenia niwolumabem. U czterdziestu dziewięciu (47,6%) pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano odpowiedzi utrzymujące się przez 0,0–27,6^{+} miesiąca.

Przeżyciu całkowitemu może towarzyszyć następująca z biegiem czasu poprawa dotycząca objawów zależnych od choroby oraz QoL niezwiązanej z chorobą, ocenianych przy użyciu odpowiednich i wiarygodnych skal FKSI-DRS (czynnościowa ocena leczenia raka, objawy nerkowe, objawy zależne od choroby) oraz EuroQoL EQ-5D. Znacząca poprawa dotycząca objawów (minimalna istotna różnica MID = 2-punktowa zmiana w skali FKSI-DRS; $p < 0,001$) oraz czas do wystąpienia poprawy (współczynnik ryzyka = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) były istotnie większe u pacjentów leczonych niwolumabem. Chociaż obie grupy poddano czynnemu leczeniu, dane na temat oceny jakości życia należy interpretować w kontekście badania prowadzonego metodą otwartej próby i dlatego przyjmować z ostrożnością.

Badanie fazy 3b/4. dotyczące bezpieczeństwa (CA209374)
Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa i opisowe dane dotyczące skuteczności pochodzą z badania CA209374; otwartego badania fazy 3b/4. dotyczącego bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami RCC (n = 142) leczonych dawką 240 mg co 2 tygodnie, obejmującego 44 pacjentów o histologii niejasnokomórkowej.

U pacjentów o histologii niejasnokomórkowej, z co najmniej 16,7 miesięcznym okresem obserwacji, ORR i mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiły odpowiednio 13,6% i 10,2 miesiąca. Skuteczność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z AVD z brentuksymabem z wedotyną w skojarzeniu z AVD (CA2098UT)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z wcześniej nieleczonym cHL w stadium III lub IV oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3.

Łącznie 994 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej niwolumab z chemioterapią AVD (n = 496) lub brentuksymab z wedotyną z chemioterapią AVD (BV + AVD) (n = 498). Czynnikami stratyfikacji w randomizacji były: wiek (12–17 lat vs 18–60 lat vs > 60 lat), międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (0–3 vs 4–7) oraz wcześniej zaplanowana radioterapia zmian resztkowych wykrytych w badaniu PET (tak vs nie). Oceny guza przeprowadzano w okresie 4–8 tygodni po 6. cyklu dawkowania lub w momencie zaprzestania leczenia w badaniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS oceniany przez badacza. Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały OS, EFS oraz odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą odpowiedź metaboliczną na końcu leczenia.

Badana populacja obejmowała pacjentów z histologicznie potwierdzonym, nowo rozpoznanym, wcześniej nieleczonym cHL w stadium III lub IV (typu stwardnienia guzkowego, mieszanokomórkowego, bogatolimfocytowego, ubogolimfocytowego lub nieokreślonego) oraz z chorobą mierzalną dwuwymiarowo (co najmniej jedna zmiana o najdłuższej średnicy > 1,5 cm). Pacjenci z guzkowym chłoniakiem Hodgkina z przewagą limfocytów nie kwalifikowali się do badania. W ciągu 42 dni przed randomizacją u pacjentów wykonano pełne lub ograniczone badanie PET-CT całego ciała. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, schorzeniami wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, neuropatią obwodową o nasileniu > 2. stopnia, aktywnym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub śródmiąższową chorobą płuc, a także pacjenci z chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego zostali wykluczeni z badania.

Pacjenci w obu grupach leczenia otrzymywali dożylnie w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli dawkowania:

- Niwolumab w dawce 240 mg podawany w ciągu 30 minut z doksorubicyną (25 mg/m^2 pc.), winblastyną (6 mg/m^2 pc.) i dakarbazyną (375 mg/m^2 pc.) co 2 tygodnie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 80 kg) albo
- Niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawany w ciągu 30 minut z doksorubicyną (25 mg/m^2 pc.), winblastyną (6 mg/m^2 pc.) i dakarbazyną (375 mg/m^2 pc.) co 2 tygodnie u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała poniżej 80 kg albo
- Brentuksymab z wedotyną w dawce 1,2 mg/kg mc. z doksorubicyną (25 mg/m^2 pc.), winblastyną (6 mg/m^2 pc.) i dakarbazyną (375 mg/m^2 pc.) co 2 tygodnie u dorosłych i młodzieży.

Charakterystyka wyjściowa wszystkich randomizowanych pacjentów była zrównoważona w obu grupach leczenia. Mediana wieku badanej populacji wynosiła 27 lat (zakres: od 12 do 83 lat), a

31 pacjentów (6%) było w wieku ≥ 65 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (75%), a 56% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (56%), 1 (38%) lub 2 (5%). W momencie rozpoznania u 36% pacjentów stwierdzono cHL w stadium III, a u 64% pacjentów w stadium IV. W grupie niwolumab + AVD u 338 pacjentów (68,1%) w momencie rozpoznania odnotowano wynik w międzynarodowej skali prognostycznej (ang. International Prognotic Score, IPS) wynoszący 0–3, a u 158 pacjentów (31,9%) wynik IPS wynoszący 4–7.

W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 2,4 miesiąca) w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD
w porównaniu z BV + AVD wykazano statystycznie istotną poprawę PFS, z HR wynoszącym 0,42 (95% CI: 0,27; 0,67). W zaktualizowanej analizie opisowej, z minimalnym okresem obserwacji 30,4 miesiąca, dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 42. i na rycinie 23.

Tabela 42. Wyniki dotyczące skuteczności (CA2098UT)

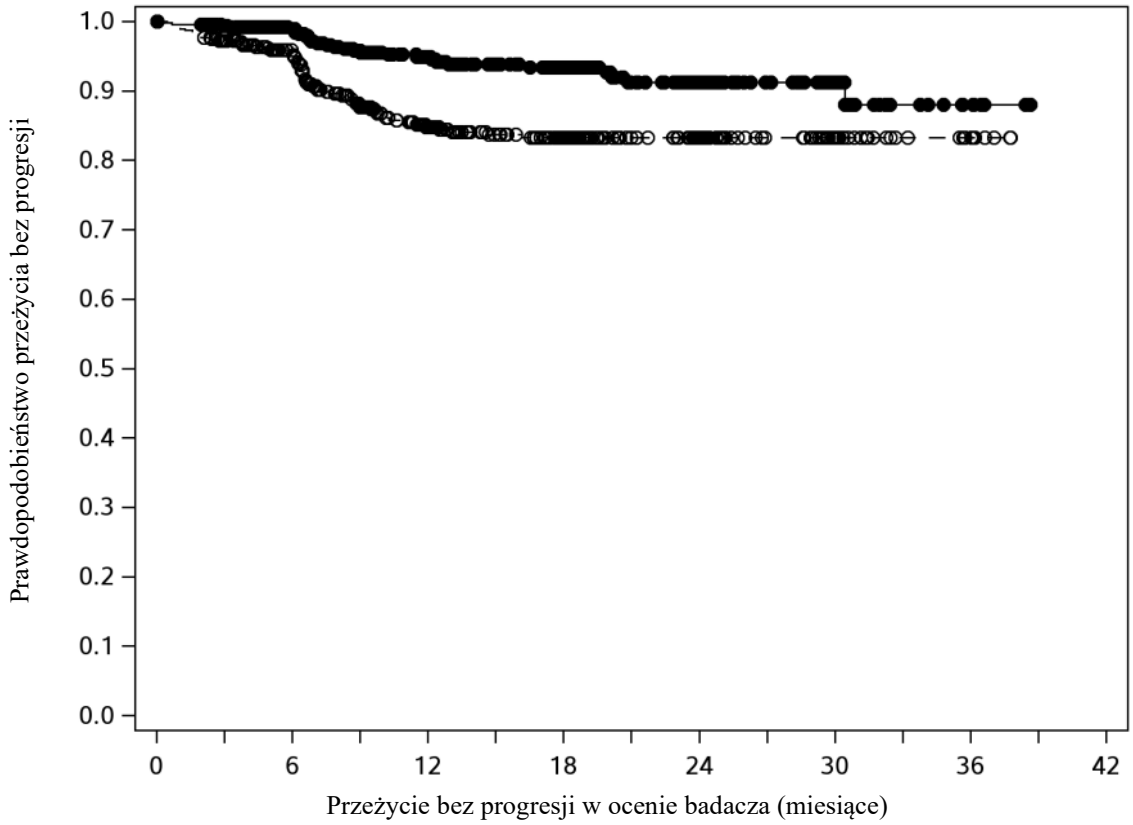
	niwolumab + AVD (n = 496)	**BV + AVD (n = 498)**
	Minimalny okres obserwacji: 2,4 miesiąca	
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia (%)	28/496 (5,6)	62/498 (12,4)
Współczynnik ryzyka	0,42	
(95% CI)[a]	(0,27; 0,67)	
wartość p[b]	<0,0001	
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	N.A.	N.A.

[a] HR dotyczy niwolumabu + AVD w porównaniu z BV + AVD według modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, z podziałem na grupy według wieku (12–17 lat vs 18–60 lat vs > 60 lat), wskaźnika IPS (0–3 vs 4–7) oraz wcześniej ustalonego planu zastosowania radioterapii zmian resztkowych wykrytych w badaniu PET (tak vs nie), zgodnie z danymi zebranymi przez internetowy system włączania pacjentów do badań klinicznych (ang. Oncology Patient Enrollment Network, OPEN).

[b] Jednostronny logarytmiczny test rang dla hipotezy wyższości, stratyfikowany według tego samego czynnika, co w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

[c] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Rycina 23.: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (CA2098UT)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

——●—— Niwolumab + AVD (zdarzenia: 28/496), mediana i 95% CI: N.A.
- - -○- - - BV + AVD (zdarzenia: 62/498), mediana i 95% CI: N.A.

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 15 grudnia 2022 r., minimalny okres obserwacji 2,4 miesiąca

Otwarte badanie fazy 2. dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną (CA209744)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w dawce 1,8 mg/kg mc. w nawrotowym lub opornym na leczenie cHL po jednej wcześniejszej linii leczenia oceniano w otwartym badaniu fazy 2., opartym na ocenie ryzyka i dostosowanym do odpowiedzi. Kohorta R1 obejmowała 28 pacjentów z małym ryzykiem nawrotu, a kohorta R2 obejmowała 44 pacjentów ze standardowym ryzykiem nawrotu. Stratyfikację ryzyka przeprowadzono na podstawie stadium choroby w momencie wstępnego rozpoznania, czasie do nawrotu (od zakończenia leczenia), objawach B lub chorobie pozawęzłowej w momencie nawrotu, rozległej chorobie, w przypadku której radioterapia była przeciwwskazana w momencie nawrotu, lub nawrocie w obszarze wcześniej poddanym radioterapii, jak pokazano w tabeli 43. Nie mierzono ekspresji CD30 przed włączeniem do badania.

Tabela 43.: Algorytm stratyfikacji ryzyka w badaniu CA209744

Stadium w momencie wstępnego rozpoznania	Czas do nawrotu (od zakończenia leczenia)	Objawy B lub choroba pozawęzłowa w momencie nawrotu, rozległa choroba, w przypadku której radioterapia była przeciwwskazana w momencie nawrotu, lub nawrót w obszarze wcześniej poddanym radioterapii	Kategoria ryzyka nawrotu
IA, IIA	≥ 12 miesięcy	Nie	**Kohorta R1 Małe ryzyko**
	3–12 miesięcy (≤ 3 cykle i brak RT)	Nie	
IB, IIB, IIIA	> 12 miesięcy	Nie	
Wszystkie pozostałe			**Kohorta R2 Standardowe ryzyko**

Pierwsze oceny guza wykonywano po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, zakończenia leczenia lub przerwania leczenia. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności w kohorcie R1 były: wskaźnik całkowitej odpowiedzi metabolicznej (ang. *complete metabolic response*, CMR) według oceny BICR w dowolnym momencie przed radioterapią oraz wskaźnik EFS według oceny BICR po 3 latach. Pierwszorzędowym punktem końcowym w kohorcie R2 był wskaźnik CMR według oceny BICR w dowolnym czasie poprzedzającym chemioterapię wysokodawkową i ASCT (HDCT/ASCT). Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały ORR według oceny BICR po 4 cyklach leczenia niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną oraz wskaźnik PFS według oceny BICR po 3 latach. Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na przeciwciała anty-PD(L) 1/2 lub brentuksymab z wedotyną, zostali wykluczeni z badania.

Wszyscy pacjenci zostali włączeni do fazy leczenia indukcyjnego i otrzymali leczenie niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną. Pacjenci, u których po dwóch cyklach leczenia badacz stwierdził progresję nowotworu, zostali wyłączeni z leczenia. Pacjenci, którzy nie osiągnęli CMR po 4 cyklach leczenia niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną, zostali włączeni do fazy intensyfikacji i otrzymali 2 cykle (kohorta R1) lub 2–4 cykle (kohorta R2) leczenia brentuksymabem z wedotyną z bendamustyną w dawce 90 mg/m^2 pc./dobę, aby pomóc w osiągnięciu CMR. Pacjenci, którzy osiągnęli CMR po 4 cyklach leczenia niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w kohorcie R1, otrzymali 2 dodatkowe cykle leczenia niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną przed fazą leczenia konsolidującego. Pacjenci, którzy osiągnęli CMR po leczeniu indukcyjnym lub intensyfikującym, przeszli do fazy leczenia konsolidującego, w której otrzymali radioterapię (kohorta R1) lub HDCT/ASCT (kohorta R2).

Charakterystyka wyjściowa była podobna w leczonych grupach. Większość pacjentów w obu kohortach R1 i R2 należała do grupy wiekowej od ≥ 5 lat do < 18 lat (odpowiednio 64,3% i 70,5%). W kohorcie R1 było 3 dzieci (w wieku 5–11 lat), 15 nastolatków (w wieku 12–17 lat) i 10 dorosłych (w wieku 18–30 lat), a w kohorcie R2 było 4 dzieci (w wieku 5–11 lat), 27 nastolatków (w wieku 12–17 lat) i 13 dorosłych (w wieku 18–30 lat). W kohorcie R1 64,3% stanowiły kobiety, natomiast w kohorcie R2 65,9% stanowili mężczyźni. W kohorcie R1 64,3% pacjentów miało chorobę w stadium IIA w momencie włączenia do badania, natomiast w kohorcie R2 25%, 22,7% i 25% pacjentów miało chorobę odpowiednio w stadium IIA, IIB i IVA w momencie włączenia do badania. Średni wynik w skali Karnofsky'ego i Lansky'ego wynosił > 95% w obu kohortach. W kohorcie R1 u 82,1% pacjentów czas od zakończenia wcześniejszego leczenia do nawrotu choroby wynosił ≥ 12 miesięcy. W kohorcie R2 u 36,4% pacjentów czas od zakończenia wcześniejszego leczenia do nawrotu choroby wynosił < 3 miesiące, natomiast u 40,9% pacjentów czas od zakończenia wcześniejszego leczenia do nawrotu choroby wynosił od ≥ 3 miesięcy do < 12 miesięcy. U 96,4% pacjentów z kohorty R1 nastąpił nawrót choroby po wcześniejszej linii leczenia, podczas gdy w kohorcie R2 ogólnie odnotowano równomierny rozkład odpowiedzi na wcześniejszą linię leczenia między nawrotem (45,5%) a opornością (54,5%).

Wszyscy pacjenci z kohort R1 i R2 otrzymali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe. Najczęściej stosowanym wcześniej leczeniem przeciwnowotworowym było OEPA/COPDAC zarówno w kohorcie R1 (42,9%), jak i w kohorcie R2 (45,5%).

Charakterystyka wyjściowa i wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z grupy dzieci i młodzieży były zgodne z charakterystyką wszystkich leczonych pacjentów w badaniu CA209744.

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 44.

Tabela 44.: Wyniki skuteczności (CA209744)

	Kohorta R1 Małe ryzyko nawrotu		**Kohorta R2 Standardowe ryzyko nawrotu**	
	Wszyscy leczeni pacjenci (n = 28)	**Leczeni pacjenci z grupy dzieci i młodzieży (n = 18)**	**Wszyscy leczeni pacjenci (n = 44)**	**Leczeni pacjenci z grupy dzieci i młodzieży (n = 31)**
Całkowita odpowiedź metaboliczna przed leczeniem konsolidującym[a,b]				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
95% CI	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Ogólny odsetek odpowiedzi po 4 cyklach leczenia indukcyjnego[c]				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
95% CI	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Całkowita odpowiedź metaboliczna, n (%)				
	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Częściowa odpowiedź metaboliczna, n (%)				
	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

[a] Mianownik to liczba pacjentów, u których można ocenić odpowiedź na leczenie. Wszyscy leczeni pacjenci/leczeni pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli kwalifikowani do oceny odpowiedzi na leczenie.
Sześciu pacjentów z kohorty R1 i 11 pacjentów z kohorty R2 otrzymało brentuksymab z wedotyną w skojarzeniu z bendamustyną jako chemioterapię intensyfikującą przed leczeniem konsolidującym, ponieważ nie osiągnęli oni CMR po 4 cyklach leczenia indukcyjnego niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną.

[b] W kohorcie R1 u 22 pacjentów zastosowano leczenie konsolidujące za pomocą radioterapii w ramach badania. W kohorcie R2 41 pacjentów otrzymało HDCT + ASCT w ramach leczenia konsolidującego (32 w ramach badania i 9 poza badaniem według uznania głównego badacza).

[c] Mianownikiem jest liczba pacjentów, których można było ocenić po 4 cyklach leczenia niwolumabem w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną.

Otwarte badanie fazy 2. (CA209205) i otwarte badanie fazy 1b. (CA209039) dotyczące stosowania niwolumabu w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii nawrotowego lub opornego cHL po ASCT oceniono w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach prowadzonych w pojedynczej grupie (CA209205 oraz CA209039).

CA209205 to prowadzone metodą otwartej próby, w pojedynczej grupie, wielokohortowe badanie 2. fazy dotyczące stosowania niwolumabu w cHL. Do badania włączono 243 pacjentów po ASCT; do kohorty A włączono 63 (26%) pacjentów, u których nie stosowano brentuksymabu z wedotyną; do kohorty B włączono 80 (33%) pacjentów, u których stosowano brentuksymab z wedotyną po niepowodzeniu ASCT; a do kohorty C włączono 100 (41%) pacjentów, u których stosowano brentuksymab z wedotyną przed ASCT i (lub) po ASCT, spośród nich 33 (14%) pacjentów leczono brentuksymabem z wedotyną jedynie przed ASCT. Wszyscy pacjenci otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie. Pierwsze oceny guza wykonywano po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia a dalszą obserwację kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek ORR, określany przez IRRC. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi, PFS i OS.

CA209039 jest wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 1b, z wielokrotnymi dawkami wzrastającymi niwolumabu, stosowanego u pacjentów z

nawrotowymi/opornymi nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego. Do badania włączono 23 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, spośród których 15 było wcześniej leczonych brentuksymabem z wedotyną stanowiącym terapię ratunkową po ASCT. Grupa ta przypominała kohortę B w badaniu CA209205. Pierwsze oceny guza wykonywano po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a dalszą obserwację kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia. Skuteczność leczenia oceniano biorąc pod uwagę ORR oceniany przez badacza i retrospektywnie przez IRRC oraz na podstawie czasu trwania odpowiedzi.

Połączono dane uzyskane od 80 pacjentów kohorty B w badaniu CA209205 oraz 15 pacjentów z badania CA209039 otrzymujących brentuksymab z wedotyną po ASCT. Przedstawiono również dane uzyskane od 100 pacjentów kohorty C w badaniu CA209205, u których stosowano brentuksymab z wedotyną przed ASCT i (lub) po ASCT. Charakterystyka wyjściowa populacji była podobna w obu badaniach i kohortach (patrz tabela 45. poniżej).

Tabela 45.: Charakterystyka wyjściowa pacjentów kohorty B, kohorty C w badaniu CA209205 i CA209039

	Kohorta B w badaniu CA209205 i CA209039	**Kohorta B[a] w CA209205**	**CA209039**	**Kohorta C[b] w CA209205**
	(n = 95)	**(n = 80)**	**(n = 15)**	**(n = 100)**
Mediana wieku, lata (zakres)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19-69)
Płeć	61 (64%) M 34 (36%) K	51 (64%) M 29 (36%) K	10 (67%) M 5 (33%) K	56 (56%) M 44 (44%) K
Stan sprawności w skali ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Wcześniejsza radioterapia	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Wcześniejszy ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Lata od ostatniego przeszczepu do pierwszej dawki leczenia w badaniu, mediana (min.-max.)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0)

[a] U 18/80 (22,5%) pacjentów kohorty B w badaniu CA209205 w stanie wyjściowym występowały objawy B.
[b] U 25/100 (25%) pacjentów kohorty C w badaniu CA209205 w stanie wyjściowym występowały objawy B.

Skuteczność w obu badaniach oceniana była przez tą samą IRRC. Wyniki przedstawiono w tabeli 46.

Tabela 46.: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Liczba pacjentów (n)/ minimalny okres obserwacji (miesiące)	**Kohorta B[a] w badaniu CA209205 i CA209039** **(n = 95/12,0)**	**Kohorta B[a] w badaniu CA209205** **(n = 80/12,0)**	**CA209039** **(n = 15/12,0)**
Odpowiedź obiektywna, n (%); (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Całkowita remisja (CR), n (%); (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Częściowa remisja (PR), n (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Stabilizacja choroby, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)

Liczba pacjentów (n)/ minimalny okres obserwacji (miesiące)	Kohorta B[a] w badaniu CA209205 i CA209039 (n = 95/12,0)	Kohorta B[a] w badaniu CA209205 (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)[b]			
Mediana (95% CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Zakres	$0,0^{+}$-$23,1^{+}$	$0,0^{+}$-$14,2^{+}$	1,8-$23,1^{+}$
Mediana czasu do odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Mediana czasu trwania obserwacji			
Miesiące (zakres)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Czas przeżycia bez progresji			
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

"+" oznacza obserwację cenzorowaną.

[a] W momencie przedłożenia danych nadal obserwowano pacjentów (follow-up).

[b] Dane niestabilne ze względu na wynikające z cenzorowania ograniczenia związane z oceną czasu trwania odpowiedzi dla kohorty B.

NE = nieoznaczalne

Uaktualnione wyniki dotyczące skuteczności z dłuższego okresu obserwacji kohorty B (minimalny okres obserwacji 68,7 miesiąca) i kohorty C (minimalny okres obserwacji 61,9 miesiąca) w badaniu CA209205 przedstawiono w tabeli 47.

Tabela 47.: Zaktualizowane wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina z dłuższego okresu obserwacji w badaniu CA209205

Liczba pacjentów (n)/ minimalny okres obserwacji (miesiące)	Kohorta B w badaniu CA209205 (n = 80/68,7)	Kohorta C w badaniu CA209205 (n = 100/61,9)[a]
Odpowiedź obiektywna, n (%); (95% CI)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Całkowita remisja (CR), n (%); (95% CI)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Częściowa remisja (PR), n (%); (95% CI)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Stabilizacja choroby, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Czas trwania odpowiedzi u wszystkich odpowiadających (miesiące)[b]		
Mediana (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Zakres	$0,0^{+}$-$71,0^{+}$	$0,0^{+}$-$59,8^{+}$
Czas trwania odpowiedzi w CR (miesiące)		
Mediana (95% CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Zakres	$0,7^{+}$-$50,0^{+}$	$0,0^{+}$-$55,7^{+}$
Czas trwania odpowiedzi w PR (miesiące)		
Mediana (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Zakres	$0,0^{+}$-$67,9^{+}$	$0,0^{+}$-$55,9^{+}$
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Mediana czasu trwania odserwacji		
Miesiące (zakres)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
Czas przeżycia bez progresji		
Mediana (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	16 (6, 29)	15 (6, 28)

Liczba pacjentów (n)/ minimalny okres obserwacji (miesiące)	Kohorta B w badaniu CA209205 (n = 80/68,7)	Kohorta C w badaniu CA209205 (n = 100/61,9)[a]
Całkowite przeżycie		
Mediana	Nieosiągnięta	Nieosiągnięta
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	72 (60, 81)	67 (56, 75)

"+" oznacza obserwację cenzorowaną.

[a] U pacjentów z kohorty C (n = 33), u których stosowano brentuksymab z wedotyną jedynie przed ASCT, ORR wynosił 73% (95% CI: 55, 87), CR wynosił 21% (95% CI: 9, 39), PR wynosił 52% (95% CI: 34, 69). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 13,5 miesięcy (95% CI: 9,4; 30,9).

[b] Określone dla pacjentów z CR lub PR.

NE = nieoznaczalne

Na początku badania objawy B obecne były u 22% (53/243) pacjentów w badaniu CA209205. Leczenie niwolumabem doprowadziło do szybkiego ustąpienia objawów B u 88,7% pacjentów (47/53), a mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 1,9 miesiąca.

W analizie post-hoc 80 pacjentów stanowiących kohortę B w badaniu CA209205 wykazano brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie brentuksymabem z wedotyną u 37 pacjentów. Wśród tych 37 pacjentów podawanie niwolumabu pozwoliło uzyskać ORR na poziomie 62,2% (23/37). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi 25,6 miesiąca (10,6; 56,5) dla 23 odpowiadających na niwolumab pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii przerzutowego lub nawrotowego SCCHN oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209141). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub z przerzutami SCCHN (jama ustna, gardło, krtań), stopnia III/IV i nienadających się do miejscowej terapii z zamiarem wyleczenia (zabieg chirurgiczny lub radioterapia z chemioterapią lub bez chemioterapii), i u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania schematu terapii opartej na pochodnych platyny, i którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Wcześniejszą terapię opartą na pochodnych platyny stosowano w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, w chorobie pierwotnej, nawrotowej lub przerzutowej. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 i statusu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus, HPV). Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, stanami medycznymi wymagającymi immunosupresji, nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardzieli, rakiem płaskonabłonkowym o nieznanym podstawowym, wywodzącym się ze ślinianek lub o typie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy (np. czerniak błon śluzowych) lub aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych byli wyłączeni z badania. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu zostali włączeni do badania, jeśli ich stan neurologiczny powrócił do wartości wyjściowych co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i albo nie zażywali kortykosteroidów, albo otrzymywali stałą lub zmniejszającą się dawkę równoważną <10 mg prednizonu na dobę.

Trzystu sześćdziesięciu jeden pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 240) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów leczenia wybranych przez badacza: cetuksymab w dawce nasycającej 400 mg/m^2 pc., a następnie 250 mg/m^2 pc. (n = 15) co tydzień lub metotreksat w dawce od 40 do 60 mg/m^2 pc. co tydzień (n = 52), lub docetaksel w dawce od 30 do 40 mg/m^2 pc. co tydzień (n = 54). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego leczenia cetuksymabem. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po

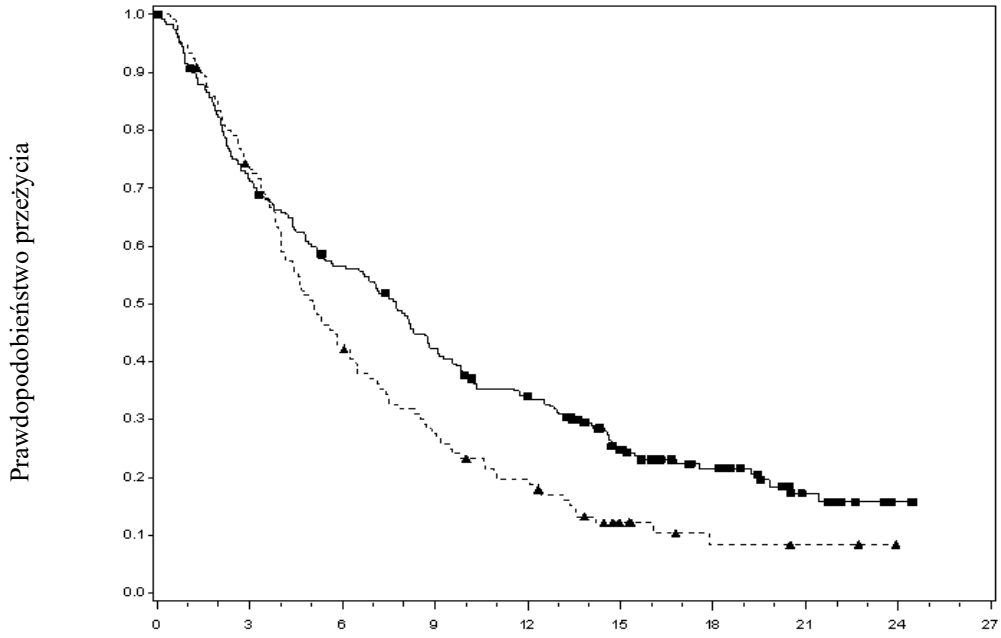
randomizacji, a następnie co 6 tygodni. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza PFS i ORR. Przeprowadzono też dodatkowe zaplanowane analizy podgrup w celu oceny skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza na określonym wcześniej poziomie 1%, 5% i 10%.

Pobrane przed badaniem wycinki guza zbierano systematycznie przed randomizacją w celu wykonania zaplanowanych analiz skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano stosując metodę PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 28–83 lata); 31% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat, mężczyźni stanowili 83% a osoby rasy białej 83%. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (20%) lub 1 (78%), 77% stanowiły osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości, u 90% występowała choroba w stadium zaawansowania IV, u 66% występowały dwie lub więcej zmian, 45%, 34% i 20% otrzymało wcześniej odpowiednio 1, 2 lub 3 bądź więcej linii leczenia, a 25% miało dodatni wynik HPV-16.

W trwającym co najmniej 11,4 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 24. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 48.

Rycina 24.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209141)



Całkowite przeżycie (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Wybór badacza								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 184/240), mediana i 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - Wybór badacza (zdarzenia: 105/121), mediana i 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabela 48.: Wyniki skuteczności (CA209141)

	niwolumab (n = 240)	wybór badacza (n = 121)
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,71	
(95% CI)	(0,55; 0,90)	
wartość p[b]	0,0048	
Mediana (95% CI) (miesiące)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Wartość (95% CI) w 18 miesiącu	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Czas przeżycia bez progresji		
Zdarzenia	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Współczynnik ryzyka	0,87	
95% CI	(0,69; 1,11)	
wartość p	0,2597	
Mediana (95% CI) (miesiące)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Iloraz szans (95% CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Odpowiedź całkowita (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Odpowiedź częściowa (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	9,7 (2,8-20,3^{+})	4,0 (1,5^{+}-8,5^{+})

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

[b] Wartość p na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego według poprzedniego leczenia cetuksymabem; odpowiadający jej poziom wartości granicznej O'Brien-Fleming dla skuteczności wynosi 0,0227.

[c] W grupie niwolumabu CR wystąpiła u dwóch pacjentów, a PR u siedmiu pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1% na komórkach guza.

Wymierną ekspresję PD-L1 na komórkach guza zmierzono u 67% pacjentów z grupy niwolumabu oraz u 82% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie wybrane przez badacza. Ekspresja PD-L1 na komórkach guza była podobna w obu grupach (niwolumab vs wybór badacza) na każdym ze zdefiniowanych poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza: ≥ 1% (55% vs 62%), ≥ 5% (34% vs 43%) oraz ≥ 10% (27% vs 34%).

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa otrzymująca leczenie wybrane przez badacza. Skala korzyści dotyczących OS była spójna dla poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, ≥ 5% i ≥ 10% (patrz tabela 49.).

Tabela 49.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209141)

Ekspresja PD-L1	niwolumab	wybór badacza	
Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
	Liczba zdarzeń (liczba pacjentów)		**Niestratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)**
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

W eksploracyjnej analizie post hoc z użyciem niezwalidowanego testu przeanalizowano zarówno poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, jak i poziom ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych związanych z guzem (ang. tumor-associated immune cell, TAIC) w odniesieniu do skali efektu leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza. Analiza ta wykazała, że nie tylko poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, ale również poziom ekspresji PD-L1 w TAIC wydaje się być związany z korzyściami z leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza (patrz tabela 50.). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach oraz eksploracyjną charakterystykę tej analizy nie można wyciągać ostatecznych wniosków z tych danych.

Tabela 50.: Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza i TAIC (CA209141)

	Mediana OS[a] (miesiące) HR[b] (95% CI)		**Mediana PFS[a] (miesiące) HR[b] (95% CI)**		**ORR (%) (95% CI)[c]**	
	Niwolumab	**wybór badacza**	**niwolumab**	**wybór badacza**	**niwolumab**	**wybór badacza**
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC występujące licznie[d] (61 niwolumab, 47 wybór badacza)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)		(10,6; 31,8)	(0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC mała liczba[d] (27 niwolumab, 14 wybór badacza)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)		(2,4; 29,2)	(0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC występujące licznie[d] (43 niwolumab, 25 wybór badacza)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)		(8,4; 33,4)	(2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC mała liczba[d] (27 niwolumab, 10 wybór badacza)	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 i PFS oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.

[b] Współczynnik ryzyka w poszczególnych podgrupach określono na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z leczeniem jako jedyną współzmienną.

[c] Przedział ufności dla ORR obliczany metodą Cloppera-Pearsona.
[d] Liczbę TAIC PD-L1+ w mikrośrodowisku guza określano jakościowo na podstawie badań histopatologicznych, stosując następujące kategorie: „duża liczba", „pośrednia liczba", „mała liczba". Grupy „duża liczba" i „pośrednia liczba" połączono, tworząc kategorię „występujące licznie".

U pacjentów, u których badacz uznał, że pierwotne ognisko raka jest zlokalizowane w obrębie nosogardzieli, wykonywano badania w kierunku zakażenia HPV (metodą immunohistochemiczną [IHC] p16). Korzyści dotyczące OS obserwowano niezależnie od statusu zakażenia HPV (dodatni wynik HPV: HR = 0,63; 95% CI: 0,38, 1,04; ujemny wynik HPV: HR = 0,64; 95% CI: 0,40, 1,03; nieznany status HPV: HR = 0,78; 95% CI: 0,55, 1,10).

Parametry określane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) określano przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 oraz EQ-5D na 3 poziomach. W okresie 15 tygodni obserwacji u pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano stabilne wartości PRO, podczas gdy w grupie leczenia wybranego przez badacza odnotowano istotne pogorszenie funkcjonowania (np. fizycznego, związanego z rolą, społecznego) i stanu zdrowia, jak też nasilenie objawów (np. uczucie zmęczenia, duszność, utrata łaknienia, dolegliwości bólowe, problemy czuciowe, problemy w kontaktach społecznych). Dane dotyczące PRO należy interpretować w kontekście otwartej konstrukcji badania i w związku z tym należy traktować z ostrożnością.

Zaawansowany rak urotelialny

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia uzupełniającego niwolumabem w porównaniu do placebo (CA209274)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209274). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), poddanych radykalnej resekcji raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (MIUC) pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej lub moczowodu) i z wysokim ryzykiem nawrotu. Stopień zaawansowania MIUC, który określa pacjentów o wysokim ryzyku, był następujący ypT2-ypT4a lub ypN^+ u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadiuwantową cisplatyną oraz pT3-pT4a lub pN^+ u dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną i nie kwalifikowali się lub odmówili przyjęcia chemioterapii adiuwantowej cisplatyną. Do badania włączono pacjentów niezależnie od statusu PD-L1, z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG (ECOG PS 2 był dozwolony u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną). Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacjenci z czynną, znaną chorobą autoimmunologiczną albo z podejrzewaniem choroby autoimmunologicznej, pacjenci leczeni jakimkolwiek schematem chemioterapii, radioterapii, lekami biologicznymi z powodu raka, terapią dopęcherzową lub terapią eksperymentalną w okresie 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego byli wyłączeni z badania.

Zrandomizowano łącznie 709 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg (n = 353) co 2 tygodnie lub placebo (n = 356) co 2 tygodnie do nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, przez maksymalnie 1 rok leczenia. Spośród nich, 282 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%; 140 pacjentów w ramieniu niwolumabu i 142 pacjentów w ramieniu placebo. Randomizacja była stratyfikowana według stanu węzłów chłonnych ze zmianami nowotworowymi (N+ vs N0/x z < 10 wyciętych węzłów vs N0 z ≥ 10 wyciętych węzłów), ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub nie do oszacowania) oraz stosowania chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną. Badania obrazowe guza miały być wykonywane co 12 tygodni począwszy od daty podania pierwszej dawki aż do 96. tygodnia, następnie co 16 tygodni od 96. tygodnia aż do 160. tygodnia, potem co 24 tygodnie do nawrotu raka o innej charakterystyce niż urotelialna lub odstawienia leczenia (cokolwiek wystąpiło później) przez maksymalnie 5 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów i DFS u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. DFS

zdefiniowane jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego udokumentowanego nawrotu ocenianego przez badacza (miejscowy nawrót raka urotelialnego, miejscowy nawrót raka o charakterystyce innej niż urotelialna lub nawrót odległy) albo zgon (z dowolnej przyczyny), cokolwiek wystąpiło wcześniej. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS).

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w grupach leczonych. W grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: 34–92 lata), 76% pacjentów stanowili mężczyźni i 76% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów miało raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową, 18% miało raka górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej lub moczowodu), 42% pacjentów otrzymało wcześniej cisplatynę w leczeniu neoadiuwantowym, 45% pacjentów z cechą N+ w radykalnej resekcji, pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG 0 (61%), 1 (37%) lub 2 (2%) oraz 7% pacjentów ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (minimalny okres obserwacji 6,3 miesiąca i mediana czasu obserwacji 22,1 miesiąca w ramieniu niwolumabu), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów zrandomizowanych do niwolumabu w porównaniu z placebo. Mediana DFS zgodnie z oceną badacza nie została osiągnięta (95% CI: 21,19; NR) dla niwolumabu w porównaniu z 8,41 miesiąca (95% CI: 5,59; 21,19) dla placebo, HR wynosił 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), wartość p = 0,0005. Analiza pierwotna DFS obejmowała cenzorowanie dla nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące DFS z cenzorowaniem dla nowego leczenia przeciwnowotworowego lub bez były spójne.

W uaktualnionej analizie opisowej DFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca i mediana okresu obserwacji 25,5 miesiąca w ramieniu niwolumabu) potwierdzono poprawę DFS.

Wyniki skuteczności z tej uaktualnionej analizy opisowej przedstawiono w tabeli 51. oraz na rycinie 25.

Tabela 51.: Wyniki skuteczności u pacjentów z PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209274)

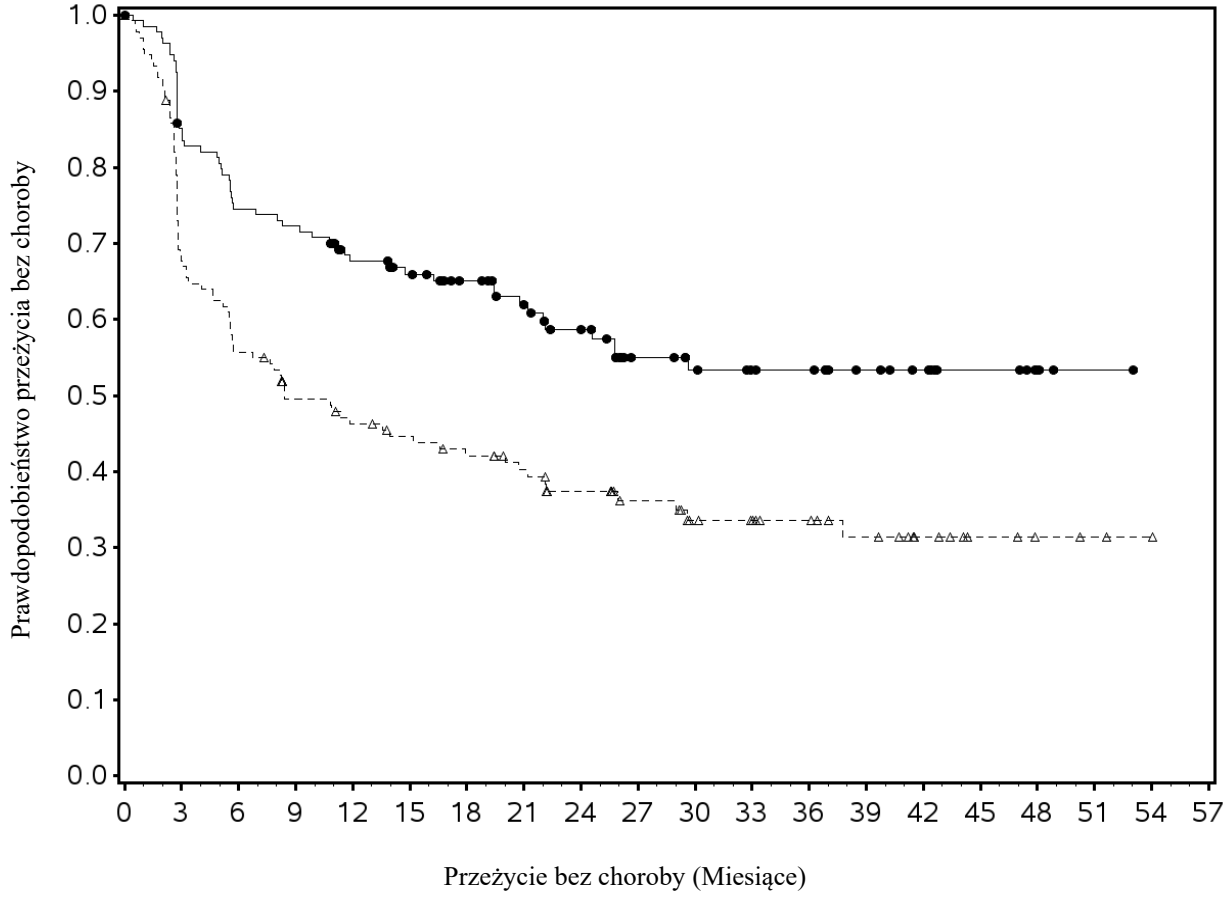
	niwolumab (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Przeżycie bez choroby	Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca	
Zdarzenia (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[b]	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: nieosiągnięta, NE: nieoznaczalne.

[a] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu dzielony przez placebo.

[b] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Rycina 25.: Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209274)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

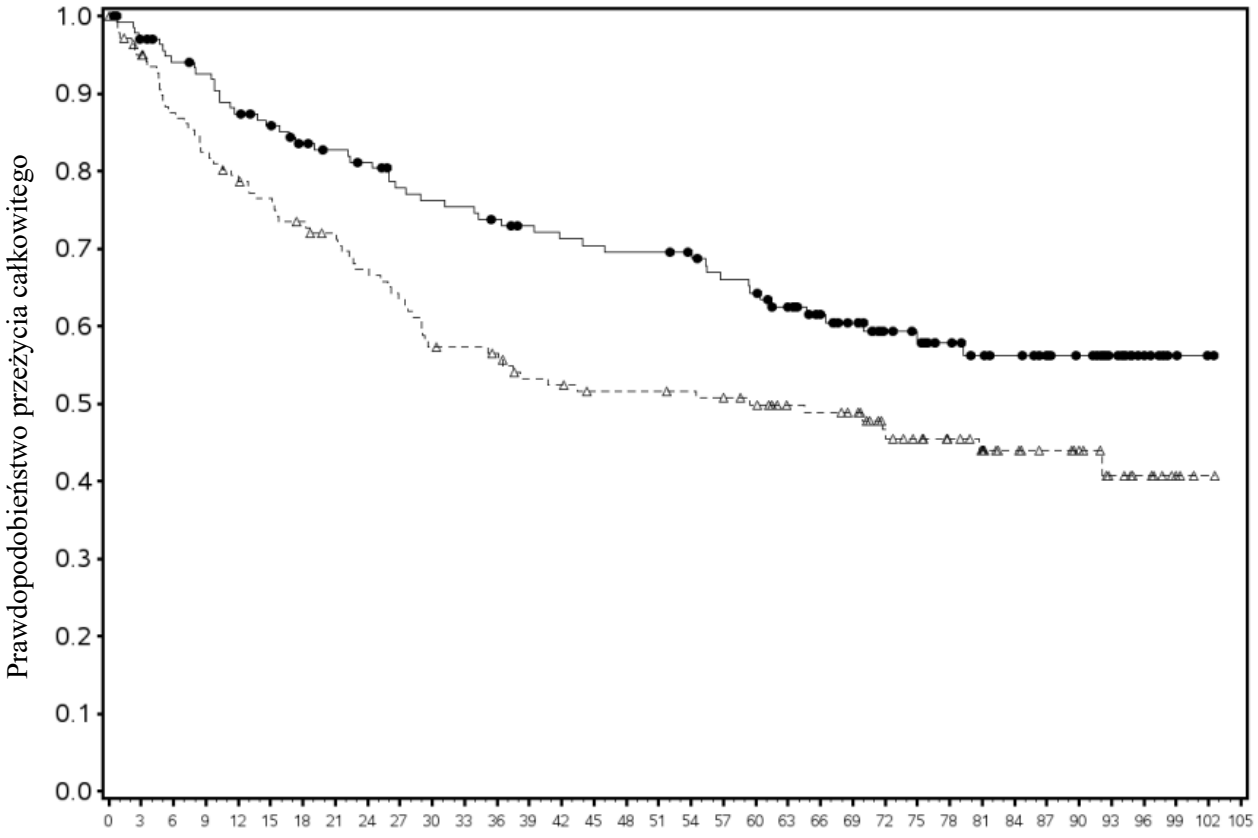
- - -△- - - Placebo (zdarzenia: 85/142), mediana i 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)
—●—— Niwolumab (zdarzenia: 56/140), mediana i 95% CI: NA (22,11; NA)

Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca

W analizie okresowej OS dane dotyczące OS były niedojrzałe, z HR = 0,63; (99,26% CI: od 0,38 do 1,02; wartość p = 0,0099). W grupie otrzymującej niwolumab nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie kontrolnej mediana OS wynosiła 59,43 miesiąca (95% CI: 29,14; NA) (patrz rycina 26).

Na podstawie wcześniejszego leczenia neoadiuwantowego cisplatyną pacjentów przeprowadzono uprzednio zdefiniowaną, eksploracyjną analizę opisową podgrup.
W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, którzy otrzymali wcześniej cisplatynę w leczeniu neoadiuwantowym (n = 118), HR dla DFS wynosił 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) z medianą DFS nieosiągniętą i wynoszącą 8,41 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo. W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, którzy nie otrzymali wcześniej cisplatyny w leczeniu neoadiuwantowym (n = 164), HR dla DFS wynosił 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) z medianą DFS wynoszącą 29,67 i 11,37 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo.

Rycina 26.: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% (CA209274)



Minimalny okres obserwacji 52,9 miesiąca

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią (CA209901)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie niwolumabu w monoterapii oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu CA209901 u kwalifikujących się do leczenia cisplatyną pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym. Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznymi lub cytologicznymi dowodami przerzutów lub nieoperacyjnego raka przejściowokomórkowego (ang. transitional cell carcinoma, TCC) nabłonka urotelialnego obejmującego miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną i gemcytabiną. Dopuszczalne były pomniejsze warianty histologiczne (< 50% całości) (dominującym typem histologicznym musiał być TCC). Wymagano, aby u wszystkich uczestników choroba była mierzalna w ocenie z użyciem tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Niedozwolona była wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego. Wcześniejsza chemioterapia neoadiuwantowa lub wcześniejsza chemioterapia adiuwantowa oparta na pochodnych platyny po cystektomii radykalnej były dozwolone, o ile nawrót choroby miał miejsce ≥ 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Wcześniejsza terapia

dopęcherzowa była dozwolona, o ile została zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Radioterapia (z chemioterapią lub bez) z zamiarem wyleczenia była dozwolona, o ile leczenie zostało zakończone ≥ 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Radioterapia paliatywna była dozwolona pod warunkiem, że została zakończona co najmniej 2 tygodnie przed terapią.

Zrandomizowano łącznie 608 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (n = 304) lub cisplatyną i gemcytabiną (n = 304). Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony) i przerzutów do wątroby (tak vs nie). Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 32 do 86 lat); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 12% miało ≥ 75 lat; 23% pacjentów było Azjatami, 72% było rasy białej, a 0,3% rasy czarnej; 77% stanowili mężczyźni, a 23% kobiety. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (53%) lub 1 (46%). Pacjenci w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną byli leczeni niwolumabem w dawce 360 mg co trzy tygodnie w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną aż do 6 cykli, po czym pacjenci otrzymywali niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez łączny okres aż do 24 miesięcy. Pacjenci otrzymywali gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m^2 pc. dożylnie przez 30 minut w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia oraz cisplatynę w dawce 70 mg/m^2 pc. dożylnie przez 30 do 120 minut w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia. Łącznie u 92 pacjentów (49 w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz 43 w grupie otrzymującej cisplatynę i gemcytabinę) zamieniono cisplatynę na karboplatynę po co najmniej jednym cyklu podawania cisplatyny.

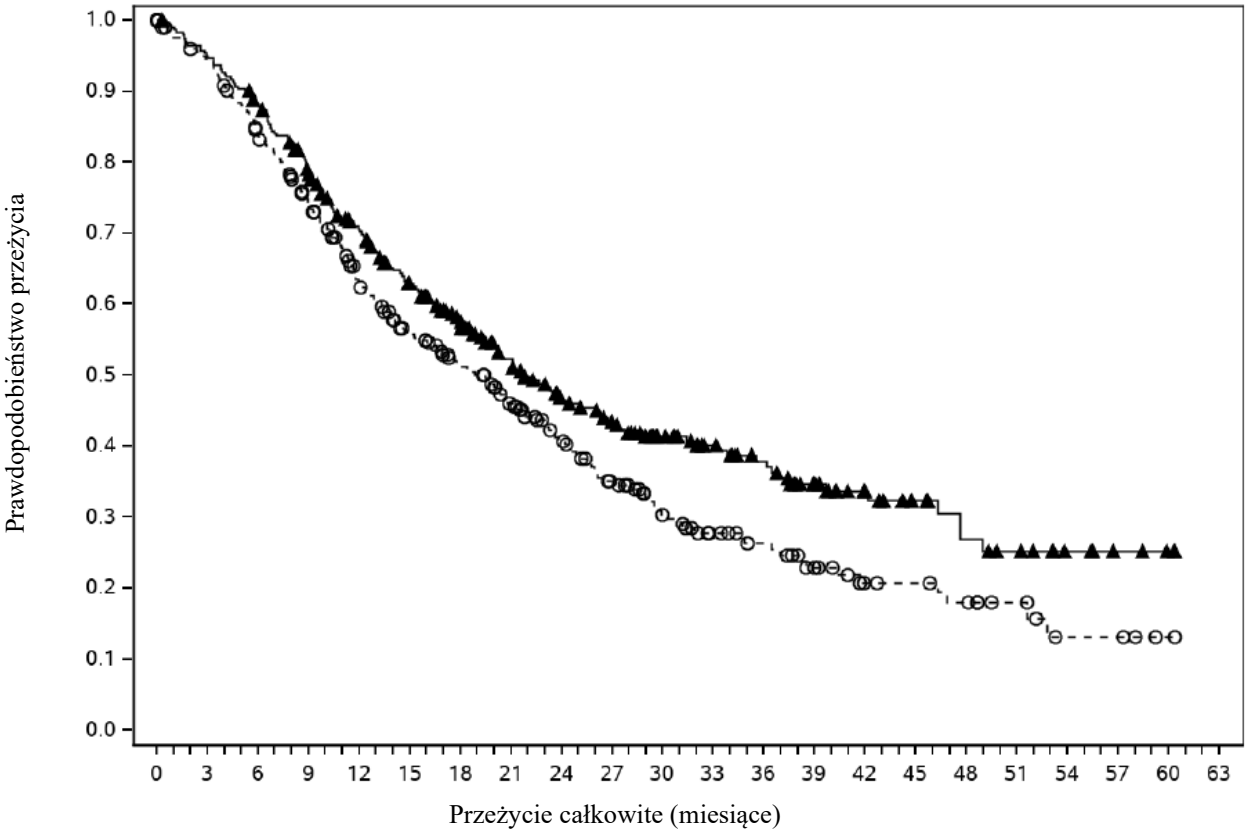
W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS i PFS u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do grupy samej cisplatyny i gemcytabiny. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 52. oraz na rycinach 27. i 28.

Tabela 52.: Wyniki skuteczności (CA209901)

	niwolumab i chemioterapia cisplatyną i gemcytabiną (n = 304)	**chemioterapia cisplatyną i gemcytabiną (n = 304)**
Przeżycie całkowite[a]		
Zdarzenia	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (miesiące) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
Wartość p[c]	0,0171	
Czas przeżycia bez progresji[a]		
Zdarzenia	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (miesiące) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
Wartość p[c]	0,0012	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych		
Odpowiadający	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% CI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera
[b] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa.
[c] Dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang.

Rycina 27.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209901)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

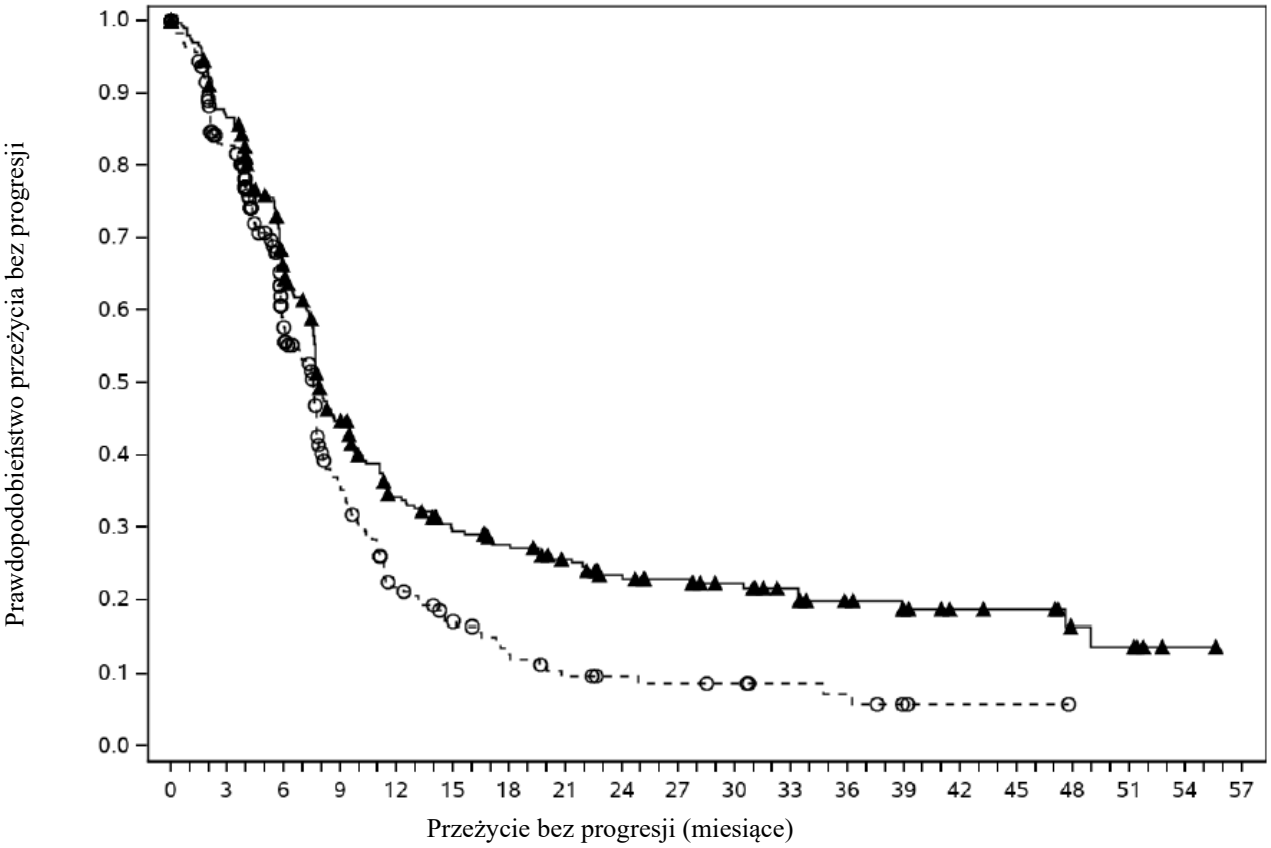
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

——▲—— Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 172/304), mediana i 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

- - -❍- - - Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 193/304), mediana i 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 9 maja 2023 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 7,4 miesiąca

Rycina 28.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (CA209901)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

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

Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

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

—▲—— Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 211/304), mediana i 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)

- - -○- - - Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 191/304), mediana i 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 9 maja 2023 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 7,4 miesiąca

Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej przed progresją choroby (tabela 52.). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez przed progresją choroby były zgodne.

Badanie fazy 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209275)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209275).

Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli

wyłączeni z badania. Z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby.

Do oceny skuteczności kwalifikowało się 270 pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawany dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i poddani obserwacji co najmniej przez 8,3 miesiąca. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza wykonywano 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i następnie co 8 tygodni do tygodnia 48., a potem co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia, w zależności od tego, które zdarzenie miało miejsce później. Ocenę guza kontynuowano po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przerwali leczenie z innych powodów niż progresja choroby. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, nie występowała u niego szybka progresja choroby, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ORR określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR). Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi, PFS i OS.

Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres: 38–90 lat); 55% pacjentów miało ≥65 lat, a 14% miało ≥75 lat. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (86%) oraz mężczyźni (78%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (54%) lub 1 (46%).

Tabela 53.: Wyniki skuteczności (CA209275)[a]

	niwolumab (n = 270)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (3,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	46 (17,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	60 (22,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[b]	
Miesiące (zakres)	10,4 (1,9^{+}-12,0^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi	
Miesiące (zakres)	1,9 (1,6; 7,2)
Czas przeżycia bez progresji	
Zdarzenia (%)	216 (80)
Mediana (95% CI) miesiące	2,0 (1,9; 2,6)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	26,1 (20,9; 31,5)
Całkowite przeżycie[c]	
Zdarzenia (%)	154 (57)
Mediana (95% CI) miesiące	8,6 (6,05; 11,27)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	41,0 (34,8; 47,1)

	Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza	
	< 1%	**≥ 1%**
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	16% (10.3, 22.7) n = 146	25% (17.7, 33.6) n = 124
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące (zakres)	10,4 (3,7; 12,0^{+})	Nieosiągnięta (1,9^{+}; 12,0^{+})
Czas przeżycia bez progresji		
Mediana (95% CI) miesiące	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)

		niwolumab (n = 270)
Całkowite przeżycie		
Mediana (95% CI) miesiące	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"+" oznacza obserwacje cenzorowane.

[a] mediana czasu obserwacji: 11,5 miesiąca

[b] Dane niestabilne ze względu na ograniczony czas trwania odpowiedzi.

[c] w tym 4 zgony związane z lekiem: 1 zapalenie płuc, 1 ostra niewydolność oddechowa, 1 niewydolność oddechowa i 1 niewydolność układu krążenia.

NE = nieoznaczalne

Wyniki analiz eksploracyjnych przeprowadzonych post hoc wskazują, że u pacjentów z małą (np. < 1%) lub bez ekspresji PD-L1 na komórkach guza inne cechy pacjentów (np. przerzuty do wątroby, przerzuty do narządów trzewnych, wyjściowe stężenie hemoglobiny < 10 g/dl oraz stan sprawności w skali ECOG = 1) mogą wpływać na wyniki kliniczne.

Badanie fazy 1. i 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209032)

Badanie CA209032 było wielokohortowym badaniem fazy 1. i 2., prowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym kohortę 78 pacjentów (w tym 18 pacjentów, którzy w ramach schematu krzyżowanego planowo otrzymali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc.) spełniających podobne kryteria włączenia jak uczestnicy badania CA209275, leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. z powodu raka urotelialnego. Po minimalnym okresie obserwacji trwającym 9 miesięcy oceniony przez badacza potwierdzony ORR wynosił 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 4,4–16,6^{+} miesiąca). Mediana OS wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 7,26; 16,16), a szacunkowe wartości OS wynosiły 69,2% (CI: 57,7; 78,2) w 6 miesiącu i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) w 12 miesiącu.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H

Prowadzone metodą otwartej próby badanie porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią u nieleczonych pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H z przerzutami

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnego lub z przerzutami CRC ze znanym statusem MSI-H lub dMMR oceniano w randomizowanym, wieloramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2098HW). Badane grupy leczenia obejmowały niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapię wybraną przez badacza. Status MSI-H lub dMMR w tkankach nowotworowych określono zgodnie z lokalnymi standardami praktyki za pomocą testów PCR, NGS lub IHC. Centralna ocena statusu MSI-H za pomocą testu PCR (Idylla MSI) i statusu dMMR za pomocą testu IHC (Omnis MMR) została przeprowadzona retrospektywnie na próbkach guzów pacjentów wykorzystanych do lokalnego określenia statusu MSI-H/dMMR. Pacjenci z potwierdzonym statusem MSI-H/dMMR za pomocą jednego z testów centralnej oceny stanowili pierwotną populację poddawaną analizie skuteczności. Pacjenci z przerzutami do mózgu, które były objawowe, mieli aktywną chorobę autoimmunologiczną, stosowali ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne, lub byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych, zostali wykluczeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji guza (prawostronna vs lewostronna). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię mogli otrzymywać niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem po wystąpieniu progresji według oceny BICR.

Do badania zrandomizowano łącznie 303 wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami, w tym 202 pacjentów do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 101 pacjentów do chemioterapii. Spośród nich 255 pacjentów miało potwierdzony w ocenie centralnej status MSI-H/dMMR, 171 w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 84 w grupie chemioterapii. Pacjenci w grupie niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie

niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie chemioterapii otrzymywali: mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Oksaliplatyna 85 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie, a następnie fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed mFOLFOX6 co 2 tygodnie; lub FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Irynotekan 180 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie i fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed FOLFIRI co 2 tygodnie. Leczenie prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, następnie co 8 tygodni do 96. tygodnia, następnie co 16 tygodni do 146. tygodnia, a następnie co 24 tygodnie.

Charakterystyka wyjściowa wszystkich zrandomizowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą przerzutową była następująca: mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: od 21 do 87 lat), przy czym 46% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 18% pacjentów miało ≥ 75 lat; 46% stanowili mężczyźni, a 86% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (54%) i ≥ 1 (46%); umiejscowienie guza było prawostronne lub lewostronne odpowiednio u 68% i 32% pacjentów; a spośród 223 pacjentów o znanym statusie 39 pacjentów miało potwierdzony zespół Lyncha. Charakterystyka wyjściowa pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu choroby przerzutowej, z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR, była zgodna ze wszystkimi zrandomizowanymi pacjentami nieleczonymi wcześniej. Spośród 101 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii, 88 otrzymało chemioterapię zgodnie z protokołem, w tym schematy zawierające oksaliplatynę (58%) i schematy zawierające irynotekan (42%). Dodatkowo 66 pacjentów otrzymało lek celowany – bewacyzumab (64%) lub cetuksymab (11%).

W badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS według oceny BICR zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały ORR według oceny BICR, OS i czas trwania odpowiedzi.

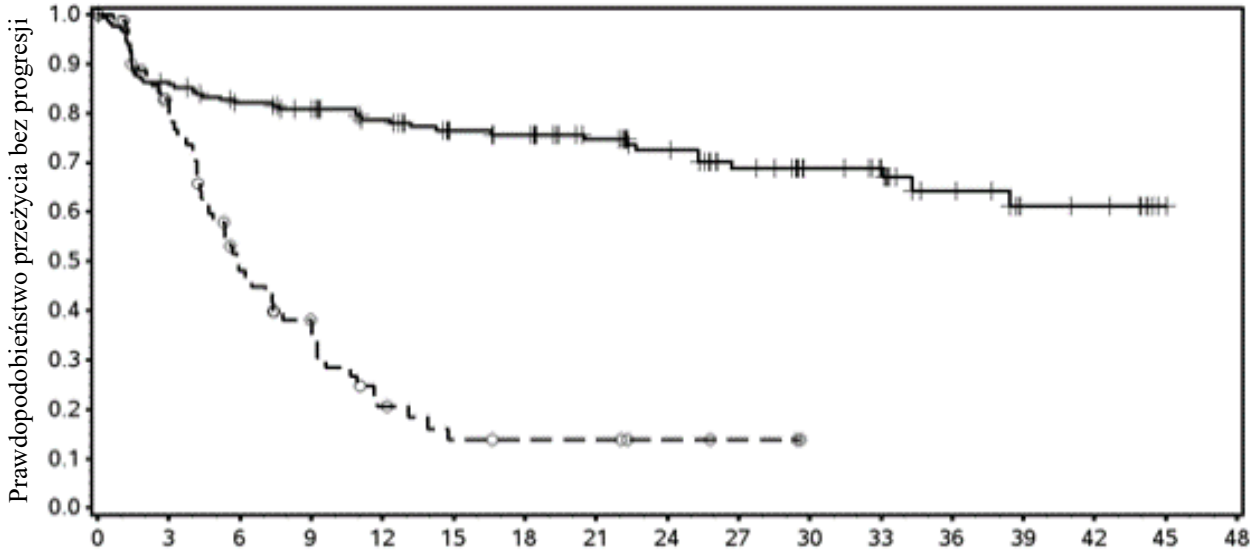
Badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy w planowanej analizie pośredniej, wykazując statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS według oceny BICR u pacjentów z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z grupą chemioterapii. Wyniki dotyczące PFS według oceny BICR przedstawiono w tabeli 54. i na rycinie 29. W czasie przeprowadzania tej analizy pośredniej inne punkty końcowe, w tym dane z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii, nie były badane ze względu na hierarchię badań.

Tabela 54.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)[a]

	niwolumab + ipilimumab (n = 171)	**chemioterapia (n = 84)**
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	48 (28%)	52 (62%)
Współczynnik ryzyka	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
wartość p[b]	< 0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Mediana okresu obserwacji wyniosła 31,5 miesiąca (zakres: od 6,1 do 48,4 miesiąca).
[b] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang

Rycina 29.: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Przeżycie bez progresji (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—+—— Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 48/171), mediana i 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)
- - - ❍ - - - Chemioterapia (zdarzenia: 52/84), mediana i 95% CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Prowadzone metodą otwartej próby badanie dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209142).

Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z określonym lokalnie statusem dMMR lub z MSI-H, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie, po lub nietolerancja wcześniejszej terapii z zastosowaniem fluoropirymidyny oraz oksaliplatyny lub irynotekanu.

U pacjentów, u których ostatnio zastosowano leczenie uzupełniające, powinna wystąpić progresja podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania chemioterapii uzupełniającej. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania.

Łącznie 119 pacjentów leczono niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie dla 4 dawek, a następnie niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany przez badacza. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ORR według oceny BICR i wskaźnik kontroli choroby. Analiza ORR obejmowała czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi. Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały PFS i OS.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 21-88 lat), 32% pacjentów miało ≥ 65 lat a 9% miało ≥ 75 lat, 59% stanowili mężczyźni a 92% pacjentów było przedstawicielami rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45%) lub 1 (55%), 25% pacjentów miało mutacje BRAF, 37% miało mutacje KRAS a 12% miało nieznany status mutacji. Spośród 119 leczonych pacjentów, 109 otrzymywało wcześniejszą chemioterapię opartą na fluoropirymidynie w leczeniu raka z przerzutami a 9 w leczeniu uzupełniającym. Przed włączeniem do badania, spośród 119 leczonych pacjentów, 118 (99%) otrzymywało fluorouracyl, 111 (93%) otrzymywało oksaliplatynę, 87 (73%) otrzymywało irynotekan jako część wcześniejszych terapii; 82 (69%) otrzymało wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu. Dwadzieścia trzy procent, 36%, 24% i 16% otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 lub 4 albo więcej wcześniejszych terapii, a 29% pacjentów otrzymało inhibitor EGFR.

W tabeli 55. przedstawiono wyniki skuteczności (minimalny okres obserwacji 46,9 miesiąca; mediana okresu obserwacji 51,1 miesiąca).

Tabela 55.: Wyniki skuteczności (CA209142)*

	niwolumab + ipilimumab (n = 119)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	15 (12,6)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilizacja choroby (SD), n (%)	25 (21,0)
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana (zakres) miesiące	NR (1,4; 58,0+)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi	
Miesiące (zakres)	2,8 (1,1; 37,1)

* zgodnie z oceną badacza
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NR = nie osiągnięta

ORR według oceny BICR wynosił 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), w tym wskaźnik CR 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), wskaźnik PR 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) a stabilizację choroby odnotowano u 22,7%. Oceny BICR były na ogół zgodne z oceną badacza. Potwierdzone odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub KRAS oraz poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Spośród 119 pacjentów 11 (9,2%) pacjentów miało ≥ 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat ORR oceniany przez badacza wynosił 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii w pierwszej linii leczenia (CA209648)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu (CA209648). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub z przerzutami OSCC. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, a ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacjentów kwalifikowano, jeśli mieli płaskonabłonkowego lub głuczołowo-płaskonabłonkowego raka przełyku, nienadającego się do chemioradioterapii i (lub) leczenia chirurgicznego. Wcześniejsze stosowanie adiuwantowej, neoadiuwantowej lub definitywnej chemioterapii, radioterapii albo chemioradioterapii było dozwolone, jeśli odbywało się to w ramach schematu leczenia radykalnego przed włączeniem do badania. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, z objawowymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną, stosujący kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub

leki immunosupresyjne, lub pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia albo przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony), regionu (wschodnia Azja vs pozostała część Azji vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i liczby organów z przerzutami (≤1 vs ≥2).

Zrandomizowano łącznie 970 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 325), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (n = 321) lub chemioterapię (n = 324). Spośród nich, 473 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 157 pacjentów w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni, a pacjenci w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie w 1. i 15. dniu, fluorouracyl 800 mg/m^2 pc. na dobę dożylnie w 1. dniu i aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Pacjenci w ramieniu chemioterapii otrzymywali fluorouracyl 800 mg/m^2 pc. na dobę dożylnie w 1. dniu aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem, u których przerwano stosowanie terapii skojarzonej z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z chemioterapią, u których przerwano stosowanie fluorouracylu i (lub) cisplatyny, dozwolone było podawanie pozostałych składników schematu leczenia.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 26-85 lat), 8,2% pacjentów miało ≥ 75 lat, 81,8% pacjentów stanowili mężczyźni, 73,1% pacjentów stanowili Azjaci a 23,3% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Pacjenci mieli potwierdzony histologicznie płaskonabłonkowy rak przełyku (98,9%) lub gruczołowo-płaskonabłonkowy (1,1%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45,2%) lub 1 (54,8%).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS oceniane u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS, PFS (według oceny BICR) oraz ORR (według oceny BICR) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni aż do 48. tygodnia włącznie a następnie co 12 tygodni.

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 13,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 56.

Tabela 56.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209648)

	niwolumab + ipilimumab (n = 158)	**chemioterapia[a] (n = 157)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Współczynnik ryzyka (98,6% CI)[b]	0,64 (0,46; 0,90)	
Wartość p[c]	0,0010	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

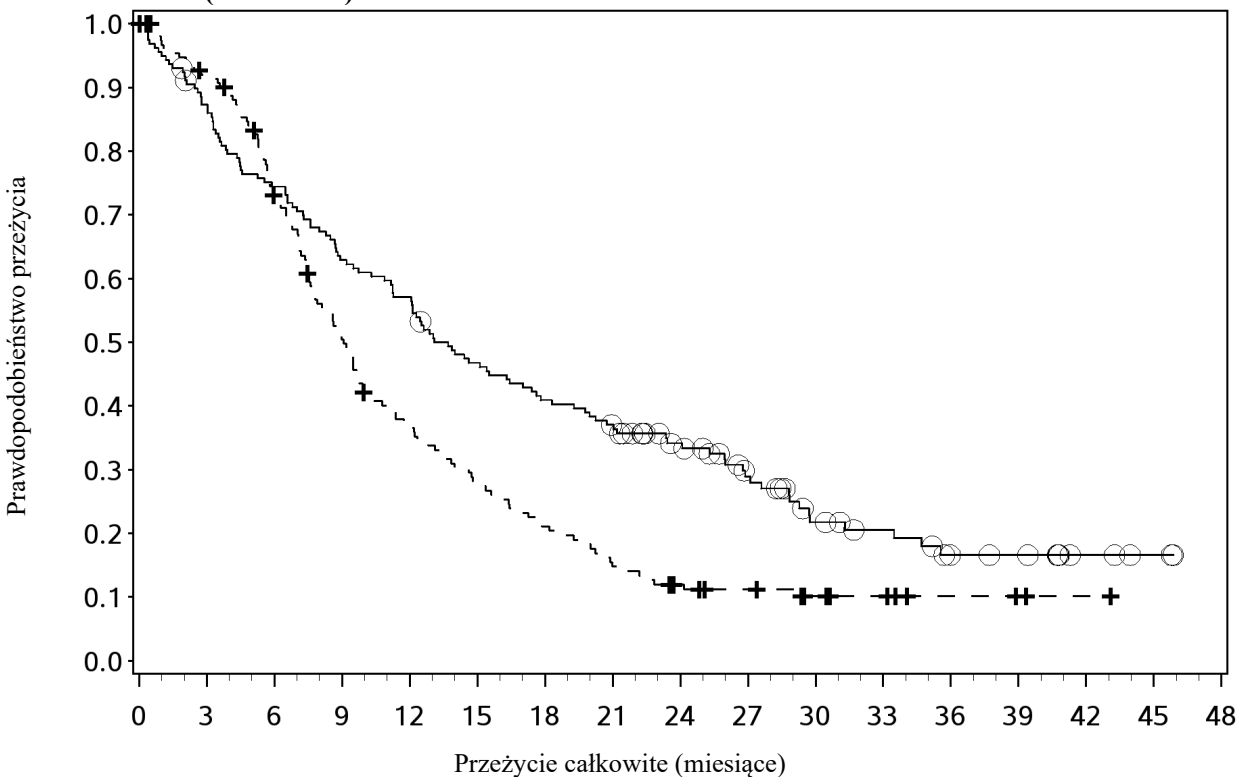
	niwolumab + ipilimumab (n = 158)	chemioterapia[a] (n = 157)
Przeżycie bez progresji[e]		
Zdarzenia	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Współczynnik ryzyka (98,5% CI)[b]	1,02 (0,73; 1,43)	
Wartość p[c]	0,8958	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[e]	56 (35,4)	31 (19,7)
(95% CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Odpowiedź całkowita	28 (17,7)	8 (5,1)
Odpowiedź częściowa	28 (17,7)	23 (14,6)
Czas trwania odpowiedzi[e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Zakres	$1,4^{+}$; $34,5^{+}$	$1,4^{+}$; $31,8^{+}$

[a] Fluorouracyl i cisplatyna.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang.
[d] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.
[e] Według oceny BICR.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Mediana OS wynosiła 13,70 miesiąca (95% CI: 11,24; 17,41) dla niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do 9,07 miesiąca (95% CI: 7,69; 10,02) dla chemioterapii (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Mediana PFS wynosiła 4,04 miesiąca (95% CI: 2,40; 4,93) dla niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do 4,44 miesiąca (95% CI: 2,89; 5,82) dla chemioterapii (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). Wartość ORR wynosiła 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) dla niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) dla chemioterapii.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na rycinie 30.

Rycina 30.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—○— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 119/158), mediana i 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)
- - - + - - - Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS, PFS (według oceny BICR) oraz ORR (według oceny BICR) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni aż do 48. tygodnia włącznie a następnie co 12 tygodni.

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 12,9 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 57.

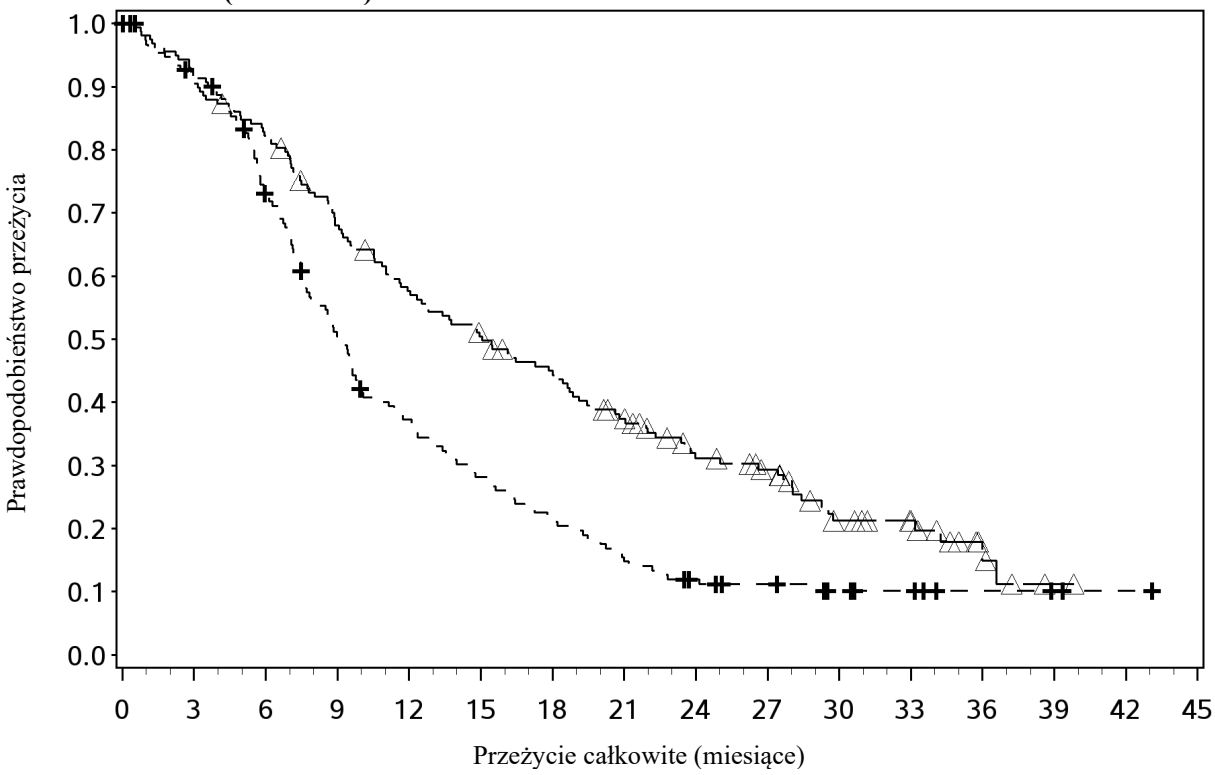
Tabela 57.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209648)

	niwolumab + chemioterapia (n = 158)	chemioterapia[a] (n = 157)
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Współczynnik ryzyka (99,5% CI)[b]	0,54 (0,37; 0,80)	
wartość p[c]	< 0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Przeżycie bez progresji[e]		
Zdarzenia	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Współczynnik ryzyka (98,5% CI)[b]	0,65 (0,46; 0,92)	
wartość p[c]	0,0023	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% CI)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Odpowiedź całkowita	26 (16,5)	8 (5,1)
Odpowiedź częściowa	58 (36,7)	23 (14,6)
Czas trwania odpowiedzi[e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Zakres	1,4+; 34,6	1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracyl i cisplatyna.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang.
[d] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.
[e] Według oceny BICR.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Mediana OS wynosiła 15,05 miesiąca (95% CI: 11,93; 18,63) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 9,07 miesiąca (95% CI: 7,69; 10,02) dla chemioterapii (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Mediana PFS wynosiła 6,93 miesiąca (95% CI: 5,68; 8,35) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 4,44 miesiąca (95% CI: 2,89; 5,82) dla chemioterapii (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). Wartość ORR wynosiła 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) dla chemioterapii.
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na rycinach 31. i 32.

Rycina 31.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



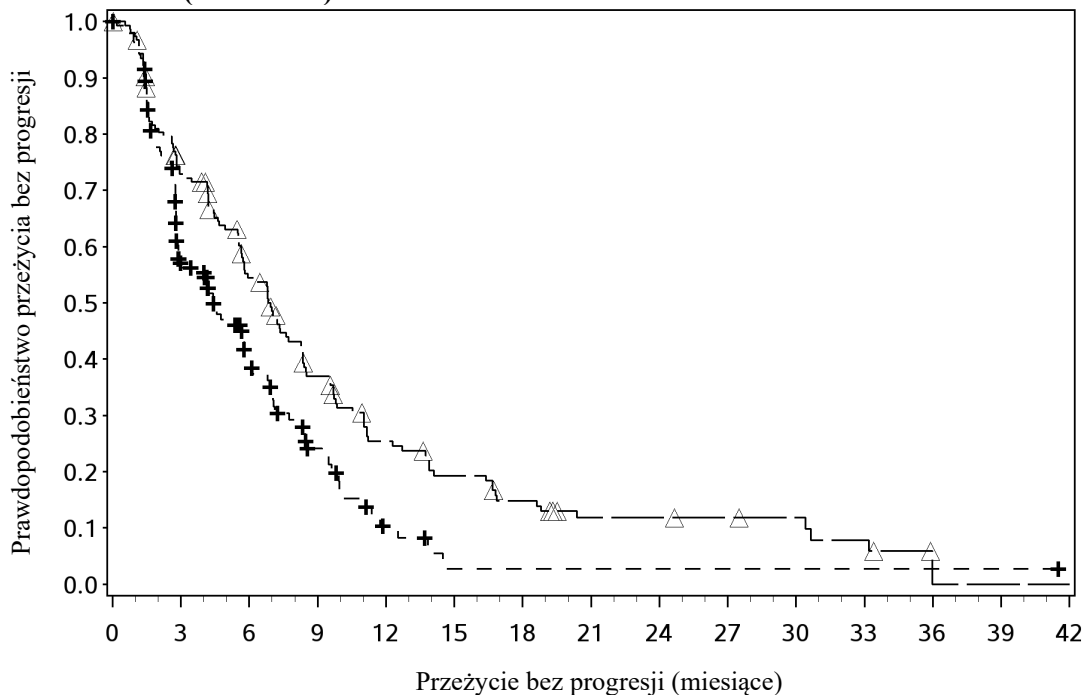
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 118/158), mediana i 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Rycina 32.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Chemioterapia														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 123/158), mediana i 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 101/157), mediana i 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące monoterapii niwolumabem u wcześniej leczonych pacjentów (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w monoterapii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (OSCC) oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu fazy 3. (ONO-4538-24/CA209473). Badaniem objęto dorosłych pacjentów (w wieku 20 lat i starszych), którzy byli oporni lub nietolerowali przynajmniej jednego schematu leczenia skojarzonego opartego na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1. Pacjenci, którzy byli oporni lub nietolerowali leczenia taksanami, mieli objawowe lub wymagające leczenia przerzuty do mózgu, mieli czynną chorobę autoimmunologiczną, choroby wymagające immunosupresji układowej, oraz pacjenci widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), byli wyłączeni z badania.

Czterystu dziewiętnastu pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do leczenia niwolumabem w dawce 240 mg podawanym dożylnie przez 30 minut co 2 tygodnie (n = 210) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na taksanach, wybrany przez badacza: docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (n = 65), lub paklitaksel w dawce 100 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co tydzień przez 6 tygodni po których następowała jednotygodniowa przerwa (n = 144). Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji (Japonia vs reszta świata), liczby narządów z przerzutami (≤ 1 vs ≥ 2) i ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub nieoznaczone). Leczenie kontynuowano do progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni przez jeden rok, a następnie co 12 tygodni. Leczenie po wstępnym stwierdzeniu przez badacza progresji dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, którzy nie

mieli szybkiego postępu choroby, jeśli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne, leczenie było tolerowane, pacjenci mieli stabilny stan sprawności i dla których leczenie wykraczające poza progresję nie opóźniłoby nieuchronnej interwencji w celu zapobieżenia poważnym powikłaniom związanym z postępem choroby (np. przerzutom do mózgu). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR i PFS. Przeprowadzono też dodatkowe zaplanowane analizy podgrup w celu oceny skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza na określonym wcześniej poziomie 1%. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 33-87 lat); 53% pacjentów miało ≥65 lat, 10% miało ≥75 lat, 87% stanowili mężczyźni, 96% pacjentów było przedstawicielami rasy żółtej, a 4% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (50%) lub 1 (50%).

W trwającym co najmniej 17,6 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią opartą na taksanach. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 58. i na rycinie 33.

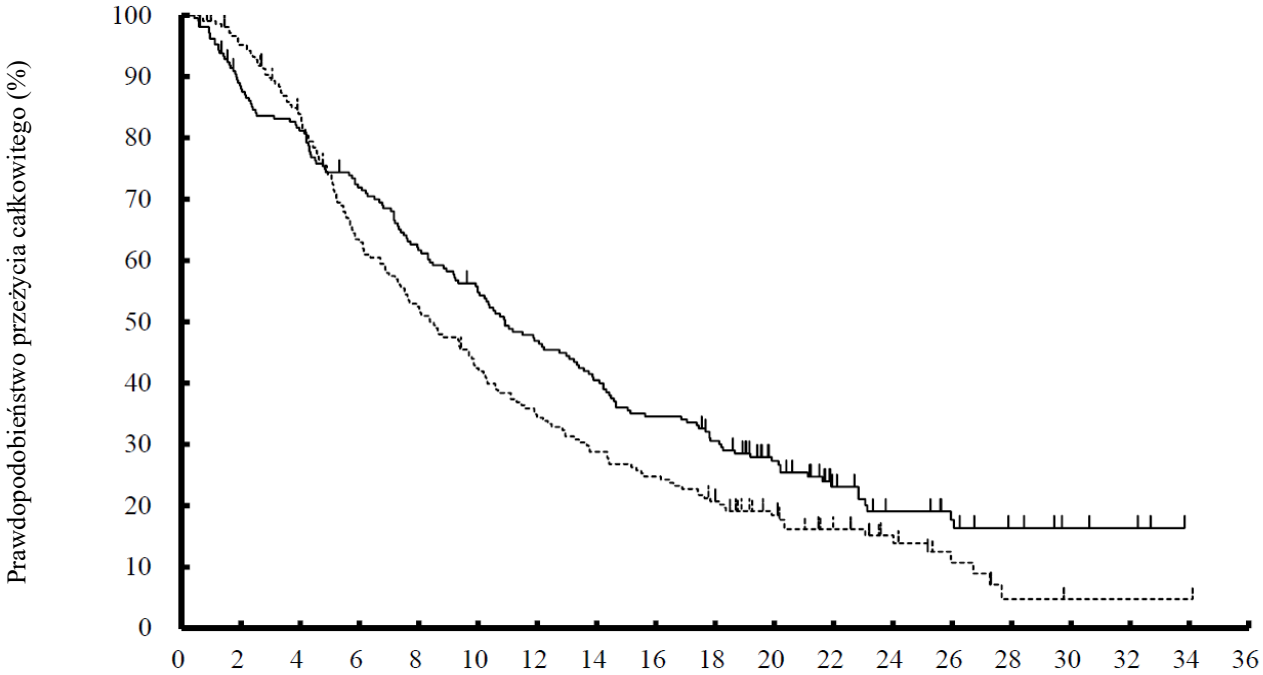
Zanotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 2,5 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem (32/210; 15,2%) w porównaniu z grupą chemioterapii (15/209; 7,2%). Nie udało się zidentyfikować żadnego konkretnego czynnika(ów) związanego z przedwczesnymi zgonami.

Tabela 58.: Wyniki skuteczności (ONO-4538-24/CA209473)

	niwolumab (n = 210)	**wybór badacza (n = 209)**
Przeżycie całkowite[a]		
Zdarzenia	160 (76%)	173 (83%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
wartość p[c]	0,0189	
Mediana (95% CI) (miesiące)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych[d,e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Odpowiedź całkowita	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Odpowiedź częściowa	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilizacja choroby	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) (miesiące)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Czas przeżycia bez progresji[a]		
Zdarzenia	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (95% CI) (miesiące)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Na podstawie analizy ITT.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[c] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang.
[d] Na podstawie analizy zbioru możliwych do oceny odpowiedzi (ang. Response Evaluable Set, RES), n = 171 w grupie niwolumabu i n = 158 w grupie wyboru badacza.
[e] Nieistotne, wartość p 0,6323.

Rycina 33.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (ONO-4538-24/CA209473)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab																			
210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0	
Wybór badacza																			
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0	

———— Niwolumab - - - - - - Wybór badacza

Wśród 419 pacjentów 48% miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥1%. Pozostałe 52% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1%. W podgrupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 8,1 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię opartą na taksanie wybranym przez badacza. W podgrupie OSCC bez ekspresji PD-L1 na komórkach guza HR dla OS wynosił 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 9,3 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209577). Do badania włączono dorosłych pacjentów, którzy otrzymali CRT, a następnie poddani byli całkowitej resekcji raka w ciągu 16 tygodni przed randomizacją, z chorobą resztkową potwierdzoną przez badacza, z co najmniej ypN1 lub ypT1. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, którzy nie otrzymali jednoczesnej CRT przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Zrandomizowano w stosunku 2:1 łącznie 794 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg (n = 532) lub placebo (n = 262). Niwolumab podawano pacjentom dożylnie w ciągu 30 minut co 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie 480 mg podawane w infuzji w ciągu 30 minut

co 4 tygodnie, począwszy od 17. tygodnia. Placebo podawano pacjentom w ciągu 30 minut w tym samym schemacie dawkowania co niwolumab. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony albo nie do oszacowania), stanu węzłów chłonnych ze zmianami nowotworowymi (pozytywny ≥ ypN1 vs ujemny ypN0) oraz histologii (płaskonabłonkowy vs gruczolakorak). Leczenie kontynuowano do nawrotu choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 1 roku całkowitego czasu trwania leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS) oceniane przez badacza, zdefiniowane jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub oddalonego od pierwotnego miejsca resekcji) albo zgon z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej. U pacjentów poddawanych leczeniu wykonywano badania obrazowe w kierunku wznowy co 12 tygodni przez 2 lata i minimum jedno obrazowanie co 6 do 12 miesięcy przez okres 3 do 5 lat.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w dwóch grupach. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 26-86 lat), 36% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (82%) i mężczyźni (85%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (58%) lub 1 (42%).

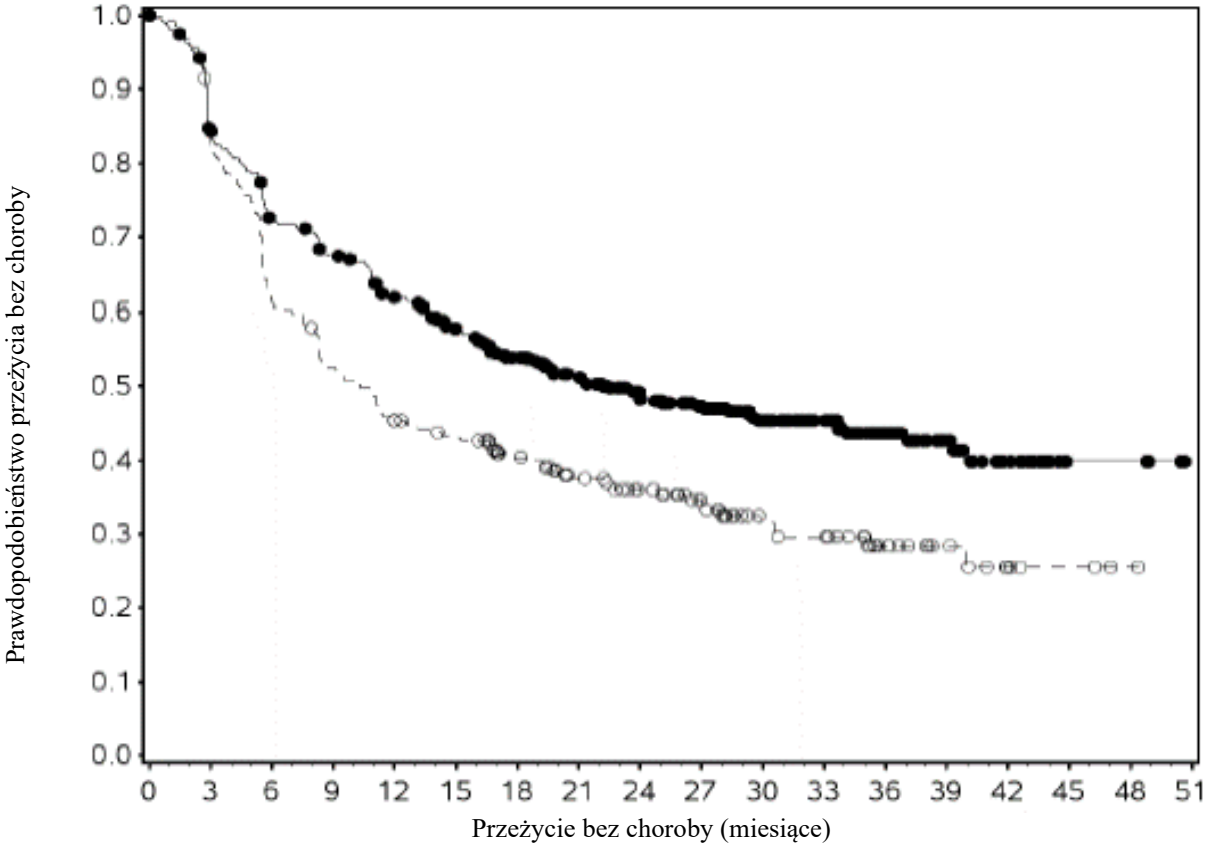
W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 6,2 miesiąca a mediana 24,4 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów zrandomizowanych do niwolumabu w porównaniu z placebo. Mediana DFS oceniana przez badacza wynosiła 22,41 miesiąca (95% CI: 16,62; 34,00) dla niwolumabu w porównaniu z 11,04 miesiąca (95% CI: 8,34; 14,32) dla placebo, HR wynosił 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), wartość p < 0,0003. Główna analiza DFS obejmowała cenzorowanie dla nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące DFS z cenzorowaniem dla nowego leczenia przeciwnowotworowego lub bez były spójne. W uaktualnionej analizie opisowej DFS z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy i medianą okresu obserwacji 32,2 miesiące potwierdzono poprawę DFS. Wyniki skuteczności z tej wtórnej analizy opisowej przedstawiono w tabeli 59. oraz na rycinie 34.

Tabela 59.: Wyniki skuteczności (CA209577)

	niwolumab (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Przeżycie bez choroby[a] z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy[c]		
Zdarzenia (%)	268 (50)	171 (65)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Na podstawie wszystkich zrandomizowanych pacjentów.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021.

Rycina 34.: Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS (CA209577)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab																	
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

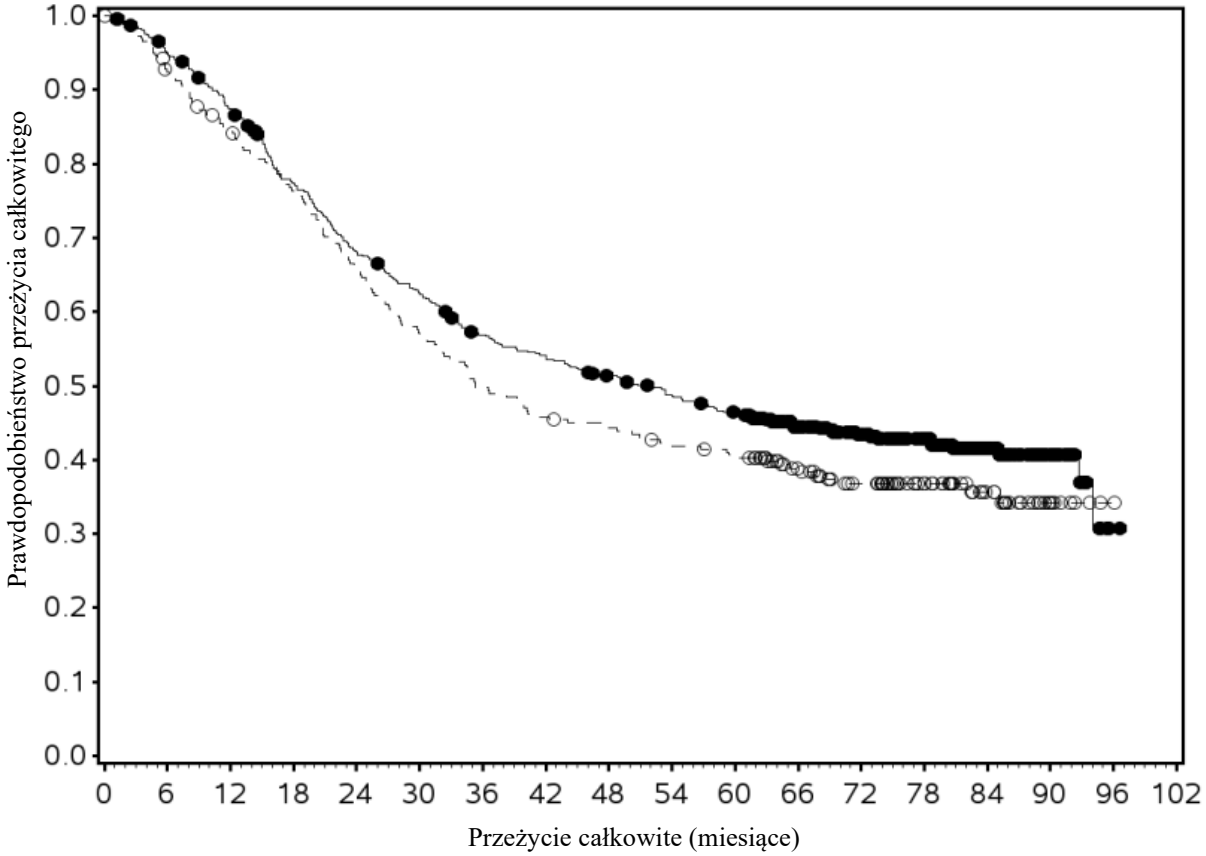
—●— Niwolumab (zdarzenia: 268/532), mediana i 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

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

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021, minimalny okres obserwacji 14 miesięcy

W końcowej analizie OS z minimalnym okresem obserwacji 60 miesięcy HR dla OS wyniósł 0,85 (95,87% CI: 0,70; 1,04), wartość p = 0,1064. Mediana OS wyniosła 51,71 miesiąca (95% CI: 41,03; 61,63) w grupie niwolumabu w porównaniu z 35,25 miesiąca (95% CI: 30,72; 48,76) w grupie placebo. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z minimalnym okresem obserwacji 60 miesięcy przedstawiono na rycinie 35.

Rycina 35.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209577)



Niwolumab
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

—●—— Niwolumab (zdarzenia: 299/532), mediana i 95% CI: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -○- - - Placebo (zdarzenia: 162/262), mediana i 95% CI: 35,25 (30,72; 48,76)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 17 grudnia 2024 r., minimalny okres obserwacji 60 miesięcy

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (dawka i schemat podawania niwolumabu wybrany w zależności od stosowanego schematu chemioterapii, patrz poniżej) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209649). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starsi) z uprzednio nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku, bez wcześniejszego leczenia układowego (w tym inhibitorami HER2), z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Status PD-L1 na komórkach guza z CPS oceniano u pacjentów retrospektywnie przy pomocy próbek pochodzących z guza, wybarwionych pozytywnie dla PD-L1, używanych przy randomizacji. Pacjenci ze znaną, dodatnią ekspresją HER-2 na komórkach guza, wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2, nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub czynną, znaną albo spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Ogółem 643 pacjentów z nieokreślonym statusem HER2 (40,3% populacji badania) zostało włączonych do badania. Randomizacja była stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony), regionu (Azja vs USA vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i

schematu chemioterapii. Chemioterapia obejmowała FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) lub CapeOX (kapecytabina i oksaliplatyna).

Zrandomizowano łącznie 1581 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię. Spośród nich, 955 pacjentów miało PD-L1 z CPS ≥ 5; 473 w ramieniu niwolumabu z chemioterapią oraz 482 w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg w infuzji dożylnej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z FOLFOX (oksaliplatyna 85 mg/m^2 pc., leukoworyna 400 mg/m^2 pc. i fluorouracyl 400 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu oraz fluorouracyl 1200 mg/m^2 pc. w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny na dobę lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi w 1. i 2. dniu) co 2 tygodnie lub niwolumab w dawce 360 mg w infuzji dożylnej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z CapeOX (oksaliplatyna 130 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu i kapecytabina 1000 mg/m^2 pc. doustnie dwa razy na dobę w dniach 1.-14.) co 3 tygodnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy tylko dla niwolumabu. U pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z chemioterapią i u których przerwano stosowania chemioterapii, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii w dawce 240 mg co 2 tygodnie, 360 mg co 3 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie aż do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ocen guza dokonywano co 6 tygodni do 48 tygodnia włącznie, a następnie co 12 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-90 lat), 11% pacjentów miało ≥ 75 lat, 71% pacjentów stanowili mężczyźni, 25% pacjentów stanowili Azjaci a 69% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (42%) lub 1 (58%). Lokalizacja nowotworu była następująca: żołądek (70%), GEJ (18%) i przełyk (12%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącym skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS oceniane u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 stwierdzonym za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Dalsze punkty końcowe obejmowały ORR (BICR) u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W uprzednio zdefiniowanej analizie głównej z minimalnym okresem obserwacji 12,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5. Mediana OS wynosiła 14,4 miesiąca (95% CI: 13,1; 16,2) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 11,1 miesiąca (95% CI: 10,0; 12,1) dla chemioterapii (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; wartość p < 0,0001). Mediana PFS wynosiła 7,69 miesiąca (95% CI: 7,03; 9,17) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 6,05 miesiąca (95% CI: 5,55; 6,90) dla chemioterapii (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; wartość p < 0,0001). Odsetek ORR wynosił 60% (95% CI: 55; 65) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 45% (95% CI: 40; 50) dla chemioterapii.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 19,4 miesiąca wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą główną. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 60. oraz na rycinach 36. i 37.

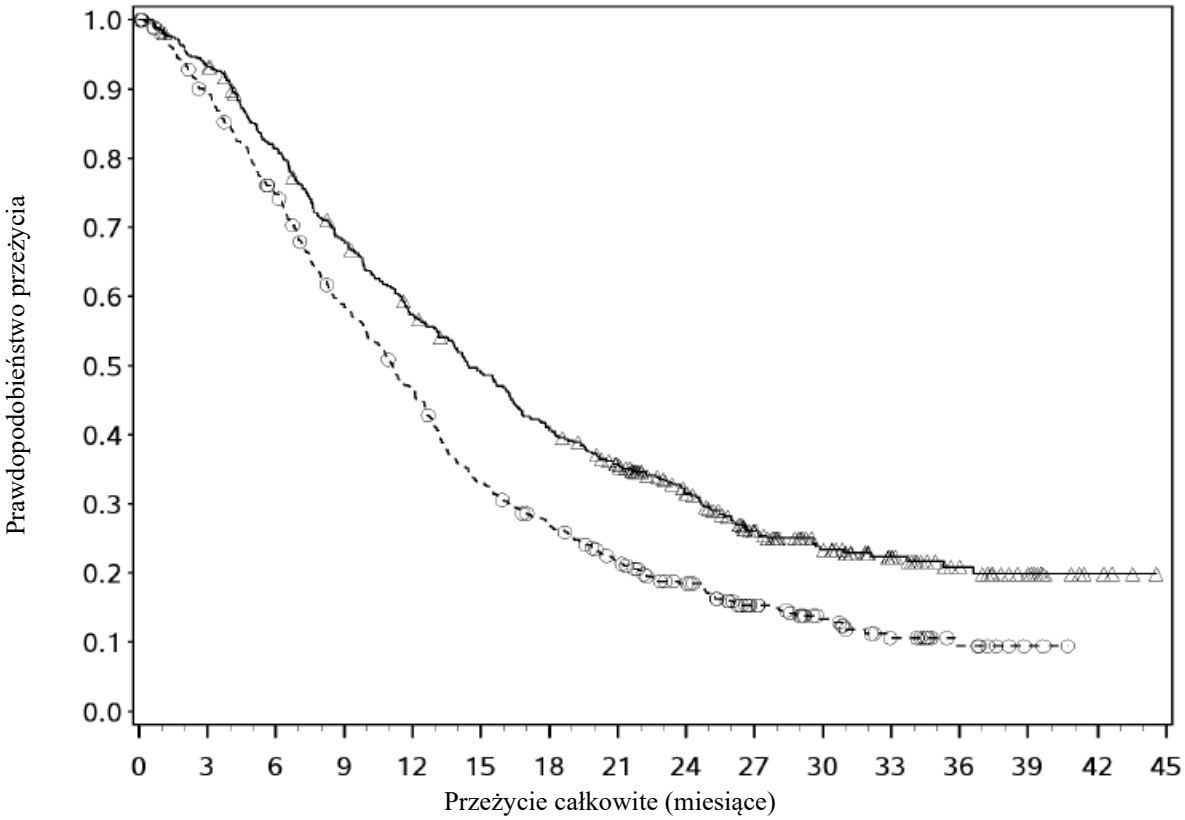
Tabela 60.: Wyniki skuteczności PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	**chemioterapia (n = 482)**
	Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca[a]	
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	344 (73%)	397 (82%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	chemioterapia (n = 482)
Przeżycie bez progresji[d]		
Zdarzenia	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych, n[d,e]	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Odpowiedź całkowita	12,2%	6,7%
Odpowiedź częściowa	47,9%	38,5%
Czas trwania odpowiedzi[d,e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 4 stycznia 2021.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[d] Potwierdzone przez BICR.
[e] Na podstawie pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania.

Rycina 36.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

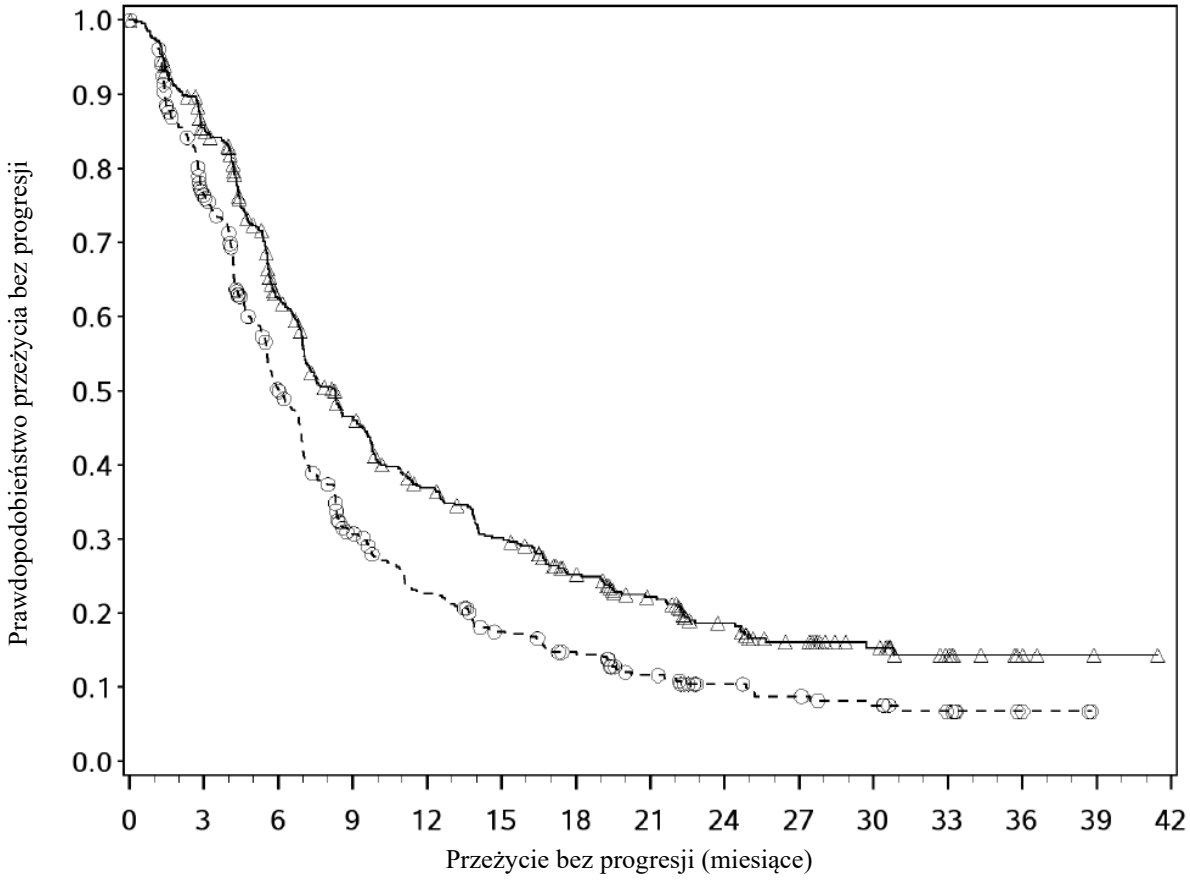


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia															
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0
Chemioterapia															
482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

—△—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 344/473), mediana i 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)
- - -○- - - Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)
Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Rycina 37.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Chemioterapia														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 342/473), mediana i 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)
- - -○- - - Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)
Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Rak wątrobowokomórkowy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu fazy 3. (CA2099DW). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznie potwierdzonym HCC w stadium A według klasyfikacji Childa-Pugha, w stanie sprawności ECOG wynoszącym 0 lub 1 i bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu zaawansowanej choroby. Nie wymagano esofagogastroduodenoskopii przed włączeniem do badania. Do badania włączono dorosłych, u których choroba nie nadawała się do leczenia chirurgicznego i (lub) lokoregionalnego, lub postępowała po ich zastosowaniu. Dozwolone było wcześniejsze neoadiuwantowe lub adiuwantowe leczenie ogólnoustrojowe. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, wcześniejszym przeszczepieniem wątroby, encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), klinicznie istotnym wodobrzuszem, schorzeniami wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), lub HBV i wirusem zapalenia

wątroby typu D (HDV), zostali wykluczeni z badania. Randomizację stratyfikowano według etiologii (HBV vs. HCV vs. zakażenie inne niż wirusowe), naciekania dużych naczyń i (lub) rozsiewu pozawątrobowego (obecny lub nieobecny) oraz stężenia alfa-fetoproteiny (≥ 400 lub < 400 ng/ml).

Zrandomizowano łącznie 668 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 335) lub wybranego przez badacza (n = 333) leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. W grupie leczenia wybranego przez badacza 85% i 15% leczonych pacjentów otrzymywało odpowiednio lenwatynib lub sorafenib. Pacjenci w grupie niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie leczenia wybranego przez badacza otrzymywali lenwatynib albo w dawce 8 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała < 60 kg) albo w dawce 12 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała ≥ 60 kg), lub sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę doustnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza dokonywano na początku badania, po randomizacji w 9. i 16. tygodniu, następnie co 8 tygodni do 48. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby, przerwania leczenia lub rozpoczęcia kolejnej terapii.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 20 do 89 lat); 53% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 16% miało ≥ 75 lat; 53% pacjentów było rasy białej, 44% stanowili Azjaci, 2,2% pacjentów było rasy czarnej, 82% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (71%) lub 1 (29%). Trzydzieści cztery procent (34%) pacjentów miało zakażenie HBV, 28% miało zakażenie HCV, a u 36% pacjentów nie było dowodów na zakażenie HBV ani HCV. Dziewiętnaście procent (19%) pacjentów miało alkoholową chorobę wątroby, a 11% na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Większość pacjentów miała chorobę w stadium C według klasyfikacji BCLC (73%) na początku badania, 19% w stadium B, a 6% w stadium A. Pacjenci z punktacją w skali Childa-Pugha wynoszącą 5, 6 i ≥ 7 stanowili odpowiednio 77%, 20% i 3%. Łącznie u 54% pacjentów wystąpił rozsiew pozawątrobowy, u 25% naciekanie dużych naczyń, a u 33% stężenie AFP ≥ 400 µg/l.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do wybranego przez badacza leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 61. i na rycinie 38.

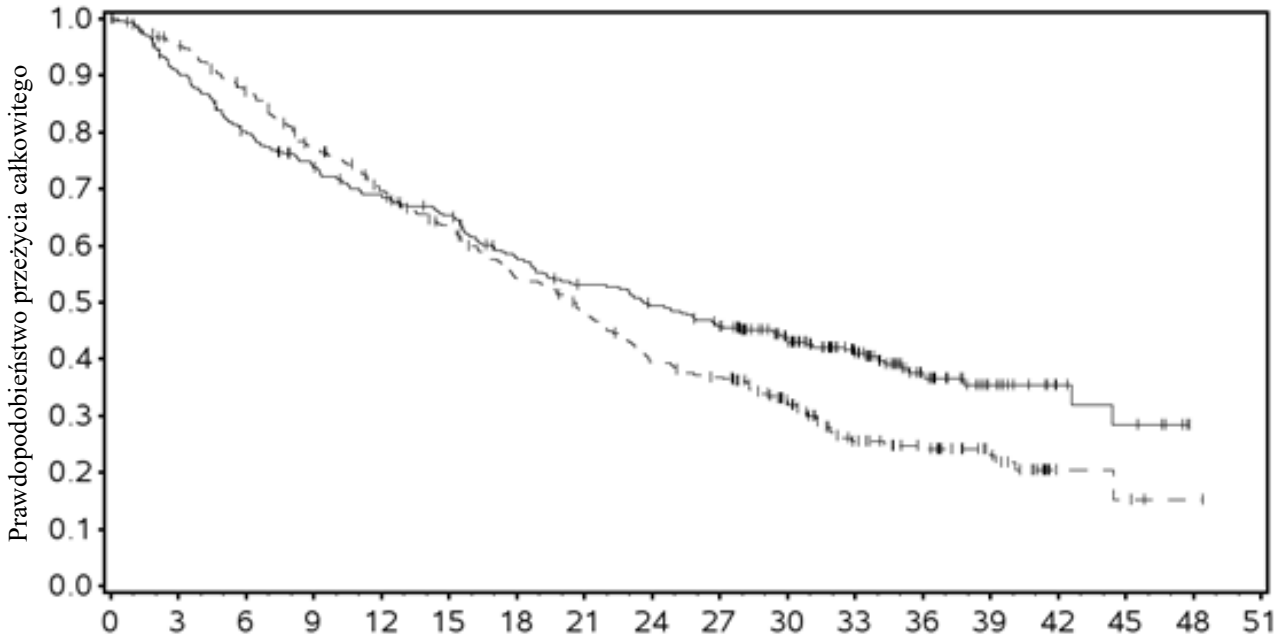
Tabela 61.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)[a]

	niwolumab + ipilimumab (n = 335)	**lenwatynib lub sorafenib (n = 333)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
Wartość p[c]	0,0180	
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Wartość p[e]	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Odpowiedź częściowa (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	niwolumab + ipilimumab (n = 335)	lenwatynib lub sorafenib (n = 333)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)[d]		
Mediana	30,4	12,9
(95% CI)	(21,2; NA)	(10,2; 31,2)

[a] Minimalny okres obserwacji 26,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji 35,2 miesiąca.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu logarytmicznych rang. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,0257.
[d] Według oceny BICR z użyciem kryteriów RECIST w wersji 1.1.
[e] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,025.

Rycina 38.: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Wybór badacza																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 194/335), mediana i 95% CI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - Lenwatynib lub sorafenib (zdarzenia: 228/333), mediana i 95% CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Dzieci i młodzież

Badanie fazy 1./2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209070)
Badanie CA209070 było prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym, potwierdzającym dawkę i rozszerzającym dawkę badaniem fazy 1./2., w którym stosowano niwolumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem u dzieci i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym nerwiakiem zarodkowym, kostniakomięsakiem, mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym, mięsakiem Ewinga, zaawansowanym czerniakiem, cHL i chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Spośród 126 leczonych pacjentów 97 to dzieci i młodzież w wieku od 12 miesięcy do < 18 lat. Spośród 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, 64 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc.,

podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie), a 33 było leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. podawany dożylnie w ciągu 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanym dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie). Pacjenci otrzymywali albo niwolumab w monoterapii przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 89), albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 24). Głównymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i aktywność przeciwnowotworowa oceniane na podstawie opisowych ORR i OS.

Spośród 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii było 60 pacjentów z możliwą do oceny odpowiedzią (czerniak n = 1, guzy lite n = 47 i guzy hematologiczne n = 12). U 48 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z czerniakiem lub guzami litymi, z możliwą do oceny odpowiedzią, nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi.
U 12 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami hematologicznymi, z możliwą do oceny odpowiedzią, ORR wynosił 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), w tym uzyskano 1 całkowitą odpowiedź w przypadku cHL i 2 częściowe odpowiedzi, jedną w przypadku cHL i jedną w przypadku NHL.
W analizach opisowych u 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii mediana OS wyniosła 6,67 miesiąca (95% CI: 5,98; N.A.); 6,14 miesiąca (95% CI: 5,39; 24,67) u pacjentów z czerniakiem lub guzami litymi, i nie została osiągnięta u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

U 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, z możliwą do oceny odpowiedzią, leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wyłącznie guzy lite inne niż czerniak), nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. W analizie opisowej u 33 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, mediana OS wyniosła 8,25 miesiąca (95% CI: 5,45; 16,95).

Badanie fazy 1b/2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209908)
Badanie CA209908 było otwartym badaniem klinicznym fazy 1b/2 z sekwencyjnymi grupami pacjentów, dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u dzieci i młodzieży oraz u młodych dorosłych pacjentów z pierwotnymi nowotworami złośliwymi OUN wysokiego stopnia złośliwości, w tym rozlanym glejakiem pnia mózgu (ang. diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), glejakiem wysokiego stopnia złośliwości, rdzeniakiem płodowym, wyściółczakiem i innymi nawracającymi podtypami nowotworów złośliwych OUN wysokiego stopnia złośliwości (np. szyszyniak zarodkowy, atypowy nowotwór potworniakowo/pałeczkowaty i guzy embrionalne OUN). Spośród 151 dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) włączonych do badania, 77 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) a 74 było leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. po nim ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc., co 3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były OS w kohorcie DIPG oraz PFS oceniany przez badacza, na podstawie kryteriów RANO (ang. Radiologic Assessment in Neuro-Oncology, RANO), dla wszystkich innych typów nowotworów. Mediana OS w kohorcie DIPG wynosiła 10,97 miesiąca (80% CI: 9,92; 12,16) u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii i 10,50 miesiąca (80% CI: 9,10; 12,32) u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W przypadku wszystkich innych badanych typów nowotworów OUN u dzieci i młodzieży mediana PFS była w zakresie od 1,23 do 2,35 miesiąca u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii oraz od 1,45 do 3,09 miesiąca u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W badaniu nie obserwowano odpowiedzi obiektywnych z wyjątkiem jednego pacjenta z wyściółczakiem leczonego niwolumabem w monoterapii, który miał częściową odpowiedź. Wyniki dotyczące OS, PFS i ORR obserwowane w badaniu CA209908 nie wskazują na korzyść istotną klinicznie ponad to, czego można spodziewać się w tych populacjach pacjentów.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań niwolumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji. Dane uzyskane od pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji. Dane uzyskane od pacjentów z MPM wskazują, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (odpowiednio 54% i 28%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Niwolumab w monoterapii

Farmakokinetyka (PK) niwolumabu jest liniowa w zakresie dawek od 0,1 do 10 mg/kg mc. Średnia geometryczna klirensu (CL), okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja w stanie stacjonarnym po podaniu 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie wynosiły odpowiednio 7,9 ml/h; 25,0 dni i 86,6 µg/ml, na podstawie populacyjnej analizy PK.

Klirens niwolumabu u pacjentów z cHL był około 32% mniejszy niż w NDRP. U pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka wyjściowy CL niwolumabu był około 40% mniejszy, a w stanie stacjonarnym CL był około 20% mniejszy niż w zaawansowanym czerniaku. Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa, zmniejszenia CL nie miały znaczenia klinicznego.

Nie opisano szlaków metabolicznych niwolumabu. Oczekuje się, że niwolumab będzie rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych w taki sam sposób jak endogenne IgG.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Kiedy niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. klirens niwolumabu zwiększał się o 29% a CL ipilimumabu zwiększał się o 9%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne. Kiedy niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. CL niwolumabu zwiększał się o 1% a CL ipilimumabu zmniejszał się o 1,5%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

W leczeniu skojarzonym z ipilimumabem CL niwolumabu zwiększał się o 20% w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, a CL ipilimumabu zwiększał się o 5,7% w obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi. Zmiany te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Kiedy niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii, CL niwolumabu zmniejszał się o około 10%, a CL ipilimumabu zwiększał się o około 22%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

Szczególne populacje

Analiza populacyjna PK nie wykazała różnic w CL niwolumabu w zależności od wieku, płci, rasy, rodzaju guza litego, wielkości guza lub zaburzeń czynności wątroby. Chociaż stan sprawności w skali ECOG, wyjściowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR), stężenie albumin, masa ciała i łagodne zaburzenie czynności wątroby miały wpływ na CL niwolumabu, wpływ ten nie był istotny klinicznie.

Dzieci i młodzież
W przypadku monoterapii niwolumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała co najmniej 50 kg, będzie porównywalna z ekspozycją u

dorosłych pacjentów w zalecanej dawce. U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała poniżej 50 kg zaleca się dawkowanie w zależności od masy ciała.

W przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab i ipilimumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce.

Podobnie jak w populacji dorosłych, CL niwolumabu był niższy u dzieci i młodzieży z cHL w porównaniu z pacjentami z guzami litymi. Wielkość zmniejszenia CL była podobna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z cHL. Ekspozycja na niwolumab była podobna (różnica < 20% w średnich geometrycznych) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z cHL otrzymujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie oraz u dorosłych pacjentów z cHL otrzymujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie lub u dorosłych pacjentów z guzami litymi otrzymujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek
Wpływ zaburzeń czynności nerek na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi (GFR < 90 i ≥60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), umiarkowanymi (GFR < 60 i ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) lub ciężkimi (GFR < 30 i ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342) w analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane uzyskane od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z różnymi typami nowotworów (NDRP, DRP, czerniak, RCC, SCCHN, UC, GC i cHL) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej 1,0 × do 1,5 × GGN lub aktywność AspAT > GGN, zgodnie z definicją zaburzeń czynności wątroby określoną przez Narodowy Instytut Onkologiczny; n = 351) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5 × do 3 × GGN i dowolna aktywność AspAT; n = 10) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT ≤ GGN; n = 3096) w analizie populacyjnej PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z HCC (łagodne zaburzenia czynności wątroby: n = 152; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: n = 13). Nie badano niwolumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny całkowitej > 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach mysich ciąży wykazano, że zablokowanie sygnalizacji PD-L1 jest związane z przerwaniem tolerancji wobec płodu oraz ze wzrostem ryzyka utraty płodu. Wpływ niwolumabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy oceniano u małp, które otrzymywały niwolumab dwa razy w tygodniu, od czasu rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze ciąży do chwili porodu, po ekspozycji 8 lub 35 razy większej niż obserwowana po zastosowaniu dawki klinicznej 3 mg/kg mc. niwolumabu (na podstawie AUC). Zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka utraconych płodów oraz zwiększoną śmiertelność noworodków, rozpoczynając od trzeciego trymestru.

Pozostałe potomstwo samic leczonych niwolumabem przeżywało do zaplanowanego terminu porodu, bez objawów klinicznych związanych z leczeniem, zaburzeń normalnego rozwoju, wpływu na masę narządów, a także bez jakichkolwiek makroskopowych i mikroskopowych zmian patologicznych. Wyniki oceny wskaźników wzrostu, jak również parametrów teratogennych, neurobehawioralnych, immunologicznych i dotyczących patologii klinicznej w okresie 6 miesięcy po urodzeniu były porównywalne z grupą kontrolną. Jednak na podstawie mechanizmu działania można przewidywać, że narażenie płodu na niwolumab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń pochodzenia

immunologicznego lub zmian normalnej odpowiedzi immunologicznej, a u myszy pozbawionych PD-1 zaobserwowano zaburzenia pochodzenia immunologicznego.

Nie badano wpływu niwolumabu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek
Mannitol (E421)
Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności farmaceutycznej, omawianego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tej samej linii dożylnej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

3 lata

Po przygotowaniu infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	**Stabilność chemiczna i fizyczna produktu**	
	Przechowywanie w temperaturze od 2ºC do 8ºC bez dostępu światła	**Przechowywanie w temperaturze pokojowej (≤ 25°C) i z dostępem światła w pomieszczeniu**
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekroczyć 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub 8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania) w temperaturze pokojowej (≤ 25°C). W czasie przygotowywania infuzji należy zapewnić warunki aseptyczne (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25ºC, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4 ml koncentratu w fiolce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
10 ml koncentratu w fiolce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
12 ml koncentratu w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i niebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
24 ml koncentratu w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i czerwonym, matowym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie i podanie

Obliczenie dawki
Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

Niwolumab w monoterapii
Dawka przepisana pacjentowi dorosłemu, w zależności od wskazania, to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające) u młodzieży. Dawka przepisana dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 50 kg, to 240 mg albo 480 mg.
W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg przepisana dawka podawana jest w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana.

- Całkowita dawka niwolumabu w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- Objętość koncentratu OPDIVO potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka niwolumabu w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w MPM
Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w zaawansowanym raku jelita grubego w tym odbytnicy
Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w OSCC
Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w operacyjnym NDRP
Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w OSCC
Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w gruczolakoraku żołądka, GEJ lub przełyku
Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg lub 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią
Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem
Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg niwolumabu bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną
Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Przygotowanie wlewu
W czasie przygotowania wlewu należy zachować warunki aseptyczne.

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:
- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki; lub
- po rozcieńczeniu zgodnie z poniższą instrukcją:
  - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml
  - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. U pacjentów ważących mniej niż 40 kg, całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.

Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:
- roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
- roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1:
- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem. Fiolkę należy wyrzucić, jeżeli roztwór jest mętny, zmienił kolor lub zawiera cząstki inne niż kilka cząstek półprzezroczystych lub białych.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2:
- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).

- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie
Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 lub 60 minut w zależności od dawki.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować pojemniki z PCV i poliolefinowe, butelki szklane, zestawy infuzyjne z PCV i wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki przewód infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Usuwanie
Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 300 mg roztwór do wstrzykiwań
OPDIVO 600 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 2,5 ml zawiera 300 mg niwolumabu.
Jedna fiolka 5 ml zawiera 600 mg niwolumabu.

Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 2,5 ml tego produktu leczniczego zawiera 1,25 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka 5 ml tego produktu leczniczego zawiera 2,5 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych. Roztwór ma pH 5,5–6,5 i osmolalność około 296–444 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (patrz punkt 4.2).

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1% (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadiuwantowe, a następnie OPDIVO w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1% (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkty 4.2 i 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w monoterapii jest wskazany u dorosłych do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.

Rak urotelialny (ang. urothelial carcinoma, UC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1).

OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1).

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach:
- pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy (patrz punkty 4.2 i 5.1);
- leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%.

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)

OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (patrz punkt 5.1).

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku

OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Pacjenci otrzymujący obecnie niwolumab dożylnie w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, lub kabozantynibem mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań.

Ocena ekspresji PD-L1
Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu *in vitro* IVD z oznakowaniem CE dla wyrobów medycznych. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Badania statusu MSI/MMR
Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

OPDIVO w monoterapii
Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań wynosi albo 600 mg niwolumabu co 2 tygodnie, **albo** 1200 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 600 mg co 2 tygodnie na schemat 1200 mg co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 1200 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 600 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 1200 mg co 4 tygodnie na schemat 600 mg co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 600 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 1200 mg.

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem

Czerniak

Tabela 1.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do infuzji w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w monoterapii w leczeniu czerniaka (patrz punkt 5.1)

	Faza leczenia skojarzonego Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do infuzji, podawany dożylnie (i.v.) z ipilimumabem, przez 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań, podawany podskórnie (s.c.)**
Niwolumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 600 mg co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 1200 mg co 4 tygodnie.
Ipilimumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodni w ciągu 30 minut	-

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Tabela 2.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do infuzji w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w monoterapii w leczeniu RCC

	Faza leczenia skojarzonego Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do infuzji, podawany dożylnie (i.v.) z ipilimumabem, przez 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań, podawany podskórnie (s.c.)**
Niwolumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie Pierwszą dawkę należy podać: • 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 600 mg co 2 tygodnie; lub • 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 1200 mg co 4 tygodnie.
Ipilimumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodni w ciągu 30 minut	-

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (CRC) z dMMR lub z MSI-H

Tabela 3.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do infuzji w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w monoterapii w leczeniu CRC z dMMR lub z MSI-H

		Faza leczenia skojarzonego, produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do infuzji, podawany dożylnie (i.v.) z ipilimumabem, przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań, podawany podskórnie (s.c.)**
Niwolumab	Pierwsza linia leczenia	240 mg co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
	Leczenie po wcześniejszej pierwszej linii chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab		1 mg/kg mc. co 3 tygodni w ciągu 30 minut	-

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Tabela 4.: Zalecane dawki i czas trwania podania dożylnego produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do infuzji w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w monoterapii w leczeniu HCC (patrz punkty 5.1 i 5.2)

	Faza leczenia skojarzonego Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do infuzji, podawany dożylne (i.v.) z ipilimumabem przez maksymalnie 4 cykle dawkowania	**Faza monoterapii* Produkt leczniczy OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań, podawany podskórnie (s.c.)**
Niwolumab	1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie Pierwszą dawkę należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu i.v. stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
Ipilimumab	3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ciągu 30 minut	-

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Tabela 5.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC

	Leczenie skojarzone*
Niwolumab	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie
Kabozantynib	40 mg raz na dobę, doustnie

W przypadku stosowania OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem leczenie produktem OPDIVO należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Leczenie kabozantynibem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) kabozantynibu.

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią

Płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC)

Tabela 6.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu OSCC (patrz punkt 5.1)*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 4 tygodnie

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku

Tabela 7.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w leczeniu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkt 5.1)*

	Leczenie skojarzone
Niwolumab	600 mg co 2 tygodnie lub 900 mg co 3 tygodnie
Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie i pochodnych platyny	Co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, w zależności od schematu podawania niwolumabu

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak urotelialny (UC)

Tabela 8.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w monoterapii w leczeniu UC (patrz punkt 5.1)

	Faza leczenia skojarzonego przez maksymalnie 6 cykli dawkowania	**Faza monoterapii***
Niwolumab	900 mg co 3 tygodnie	600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie
Cisplatyna i gemcytabina	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy od podania pierwszej dawki, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

Tabela 9.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadiuwantowym NDRP (patrz punkt 5.1)

	Leczenie skojarzone przez 3 cykle
Niwolumab	900 mg co 3 tygodnie
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Tabela 10.: Zalecane dawki produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w fazie leczenia neoadiuwantowego, a następnie produktu leczniczego OPDIVO w monoterapii w fazie leczenia adiuwantowego NDRP

	Faza leczenia skojarzonego (faza leczenia neoadiuwantowego) przez 4 cykle	**Faza monoterapii* (faza leczenia adiuwantowego)**
Niwolumab	900 mg co 3 tygodnie	1200 mg co 4 tygodnie
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Co 3 tygodnie	-

* Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli (patrz punkt 5.1).

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania).

W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.

Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w tabeli 10. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4. W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z informacjami odnośnie ich dawkowania zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 11.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO lub produktem OPDIVO w skojarzeniu

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. OPDIVO w monoterapii	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	OPDIVO+ipilimumab[a]	Trwale odstawić leczenie
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego **UWAGA:** pacjenci z RCC leczeni **OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem**, u których wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, patrz wytyczne dotyczące dawkowania znajdujące się poniżej tej tabeli.	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek oraz zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą[b], do czasu kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów[c]
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie
Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[d]	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Jeśli w drugiej fazie leczenia (niwolumab w monoterapii) po leczeniu skojarzonym wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3, należy trwale odstawić leczenie.

[b] Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

[c] U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane.

[d] Objawiający się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń. W celu oceny zalecanej modyfikacji leczenia należy wziąć pod uwagę najcięższy stopień według kryteriów CTCAE z poszczególnych zdarzeń.

OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku:

- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym OPDIVO muszą otrzymać "Kartę pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego OPDIVO (patrz również ulotka dla pacjenta).

W czasie dożylnego podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo dożylne podawanie skojarzone albo dożylne bądź podskórne podawanie OPDIVO w monoterapii, biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

W przypadku podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się z informacjami odnośnie dawkowania zawartymi w ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. W przypadku wstrzymania podawania jednego produktu leczniczego, można kontynuować stosowanie pozostałych produktów leczniczych. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić leczenie skojarzone, podawanie OPDIVO w monoterapii lub stosowanie samej chemioterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC

W czasie stosowania produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem przedstawione powyżej w tabeli 10. modyfikacje leczenia odnoszą się do produktu OPDIVO. Dodatkowo, w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem:

- Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 3 razy niż GGN ale ≤ 10 razy niż GGN bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż GGN, należy wstrzymać

podawanie produktu OPDIVO i kabozantynibu do czasu, gdy te działania niepożądane nie powrócą do stopnia 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Można rozważyć ponowne podanie jednego lub obu leków po uzyskaniu poprawy. Jeśli kabozantynib będzie ponownie podawany, należy zapoznać się z ChPL kabozantynibu.

- Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 10 razy niż GGN lub > 3 razy niż GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 niż GGN, należy trwale odstawić leczenie produktem OPDIVO i kabozantynibem, i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenie czynności nerek
Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej dotyczące niwolumabu podawanego dożylnie wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby
Wyniki badań PK populacyjnej dotyczące niwolumabu podawanego dożylnie wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z ciężkimi (bilirubina całkowita > 3 × GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO w roztworze do wstrzykiwań u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do stosowania podskórnego.
Ważne jest, aby sprawdzać etykiety fiolek w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać produktu leczniczego (postać dożylna lub podskórna) i dawka, zgodne z zaleceniami.

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym w określonych dawkach. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań. Instrukcja użycia i postępowania z produktem leczniczym OPDIVO roztwór do wstrzykiwań przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Należy podawać pełną zawartość strzykawki z produktem leczniczym OPDIVO roztwór do wstrzykiwań w tkankę podskórną brzucha lub uda przez 3 do 5 minut. Nie należy dzielić dawki między dwie strzykawki lub dwa miejsca podania. Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest delikatna, zaczerwieniona lub posiniaczona, a także w miejsca, w których znajdują się blizny lub znamiona. Jeśli podawanie produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu.

Podczas cyklu leczenia produktem leczniczym OPDIVO roztwór do wstrzykiwań inne produkty lecznicze do podawania podskórnego należy wstrzykiwać w inne miejsca.

OPDIVO roztwór do infuzji (postać dożylna)
W celu uzyskania informacji na temat zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podawania należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) OPDIVO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1
W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Ocena statusu MSI/MMR
W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów oraz modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt 4.2).

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po

wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) z danych pochodzących z badań obserwacyjnych wynika, że zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu do pacjentów bez współistniejącej AID. Ponadto, zaostrzenia podstawowej AID występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można

ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporaźną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej, rabdomiolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W przypadku podejrzewania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.2) oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w

celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem. Wczesne rozpoznanie i intensywne postępowanie terapeutyczne są konieczne, aby ograniczyć związaną z tym zachorowalność i ryzyko zgonu.

W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.2). Należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej o nasileniu stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz rozpocząć podawanie kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2). Jeśli nastąpi poprawa, można rozważyć wznowienie podawania niwolumabu po stopniowym zmniejszeniu dawki kortykosteroidów. Jeśli mimo rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami nastąpi pogorszenie lub nie nastąpi poprawa, dawkę kortykosteroidów należy dostosować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH.

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) po wcześniejszej ekspozycji na niwolumab podawany dożylnie pozostających w obserwacji odnotowano przypadki ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i zgony związane z przeszczepieniem (ang. transplant related mortality, TRM). Należy starannie rozważyć potencjalne korzyści z HSCT oraz możliwe zwiększenie ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem, indywidualnie w każdym przypadku. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów po allogenicznym HSCT leczonych niwolumabem podawanym dożylnie notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się, o ciężkim przebiegu, GVHD, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i śmierci. U takich pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia niwolumabem wobec możliwego ryzyka.

Reakcje na wlew (postać dożylna)
W badaniach klinicznych niwolumabu podawanego dożylnie lub niwolumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew dożylny niwolumabu lub wlew dożylny niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab dożylnie lub niwolumab dożylnie w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Zaawansowany czerniak
W głównych badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania (patrz punkty 4.5 i 5.1). Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących czerniaka. Ponadto z badania CA209037 wykluczeni byli pacjenci, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. związane z leczeniem anty-CTLA-4 (patrz punkt 5.1). Do badania CA209172 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, leczonymi przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej, chorobami autoimmunologicznymi i pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane stopnia 3.-4. związane z leczeniem anty-CTLA-4 (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych dotyczących pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 ≥ 1%) poprawa przeżycia całkowitego była podobna dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą
Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą (patrz punkt 5.1).

Leczenie uzupełniające czerniaka
Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.5 i 5.1):
- pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) lub innymi lekami immunosupresyjnymi,
- pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥ 6 miesięcy przed randomizacją),
- pacjenci leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego),
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu, lub chorobami autoimmunologicznymi, z objawową śródmiąższową chorobą płuc a także pacjenci otrzymujący systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). Do badania CA209171 włączono pacjentów z

wyjściowym stanem sprawności 2 (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych dotyczących pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, objawową śródmiąższową chorobą płuc, aktywnymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były gorsze czynniki rokownicze i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub brakiem tej ekspresji (patrz punkt 5.1).

Leczenie neoadiuwantowe NDRP
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego operacyjnego NDRP (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą nowotworową, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwnowotworowe z powodu operacyjnej choroby nowotworowej lub u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, lub z przerzutami do mózgu, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadiuwantowego i adiuwantowego NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
Pacjenci z jakimikolwiek jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem
Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu, chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

U pacjentów z zaawansowanym RCC stwierdzono większą częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. po podaniu niwolumabu z kabozantynibem w porównaniu do monoterapii niwolumabem (patrz punkt 4.8). Enzymy wątrobowe należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania obu leków (patrz punkt 4.2 oraz ChPL kabozantynibu).

Rak głowy i szyi
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub rakiem nosogardzieli, lub gruczołu ślinowego jako lokalizacją guza pierwotnego byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego SCCHN (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku raka głowy i szyi zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynnikami związanymi z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza.

Rak urotelialny

Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących raka urotelialnego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥2 (z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się do chemioterapii adiuwantowej opartej na cisplatynie), z oznakami choroby po zabiegu chirurgicznym, z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (CRC) z dMMR lub z MSI-H
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (OSCC)

Pierwsza linia leczenia OSCC
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Leczenie OSCC po wcześniejszej chemioterapii w pierwszej linii
Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z OSCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego(żadnych) konkretnego(konkretnych) czynnika(czynników) związanego(związanych) z przedwczesnymi zgonami (patrz punkt 5.1).

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. chemoradiotherapy, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku
Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2, z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Z badania CA209649 wyłączono pacjentów ze znanym statusem HER-2 dodatnim. Dozwolone było włączanie pacjentów z nieokreślonym statusem, stanowili oni 40,3% pacjentów (patrz punkt 5.1).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)
Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2, po wcześniejszym przeszczepieniu wątroby, z chorobą wątroby w stadium C według klasyfikacji Childa-Pugha, z współistniejącymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, z encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), z klinicznie istotnym wodobrzuszem, z zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub stanami medycznymi wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego HCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z HCC w stadium B według klasyfikacji Childa-Pugha. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, a następnie niwolumab w monoterapii należy stosować w tych grupach pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W przypadku HCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 6 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do lenwatynibu lub sorafenibu. Wyższe ryzyko zgonu może być związane z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lekarze powinni wziąć pod uwagę to ryzyko przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.

Produkt leczniczy OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)
Ten produkt leczniczy zawiera 1,25 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 2,5 ml oraz 2,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 5 ml, co odpowiada 5 mg/10 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Karta pacjenta
Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy OPDIVO muszą znać materiały edukacyjne dla lekarzy ("Charakterystykę produktu leczniczego" i "Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych"). Lekarz musi omówić ryzyko stosowania produktu leczniczego OPDIVO z pacjentem. Pacjent otrzyma "Kartę pacjenta" za każdym razem gdy zostanie mu przepisany produkt.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Inne formy interakcji

Immunosupresja systemowa
Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab jest przeciwciałem z klasy IgG4, dlatego niwolumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania niwolumabu w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem. Należy stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki niwolumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie (patrz punkt 4.8) należy zalecić pacjentom, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, dopóki nie są pewni, że niwolumab nie wpływa negatywnie na ich organizm.

4.8 Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego dożylnie w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4646), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), biegunka (26%), wysypka (24%), kaszel (22%), nudności (22%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (17%), ból stawów (17%), zaparcie (16%), duszność (16%), ból brzucha (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), gorączka (13%), ból głowy (13%), niedokrwistość (13%) i wymioty (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu podawanego podskórnie było podobne do znanego profilu bezpieczeństwa niwolumabu w postaci dożylnej, z dodatkowym działaniem niepożądanym w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia (7% w grupie niwolumabu podawanego podskórnie (n = 247) vs 0% w grupie niwolumabu podawanego dożylnie (n = 245)).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 12. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4646). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12.: Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

	Niwolumab w monoterapii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc[a], zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	limfocytopenia[b], niedokrwistość[b,i], leukopenia[b], neutropenia[a,b], małopłytkowość[b]
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna

	Niwolumab w monoterapii
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[f]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy[j], niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b]
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia[b]
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[g]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[n]
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu[a,k], zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady[f]
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], zaburzenia osierdzia[h], arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność[a], kaszel
Często	zapalenie płuc[a], wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zastój żółci

	Niwolumab w monoterapii
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[c], świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,d], zespół Stevensa-Johnsona[a]
Nieznana	liszaj twardzinowy[g], inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna
Rzadko	zespół Sjögrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a], rabdomioliza[a,d]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]
Rzadko	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk[l], reakcja w miejscu wstrzyknięcia[m]
Badania diagnostyczne[b]	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli 12. nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

[d] Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

[e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[f] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[g] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[h] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[i] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

[j] Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy.

[k] Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.

[l] Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.

[m] Zgłoszone w badaniu poza zbiorczą analizą danych (związane ze wstrzyknięciem podskórnym). Częstość określono, biorąc pod uwagę ekspozycję na produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań w badaniu CA20967T i obejmuje rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu podania, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu podania, wysypkę w miejscu podania, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia.

[n] Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.2)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią
Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1800), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 23,6 miesiąca lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: nudności (48%), uczucie zmęczenia (40%), neuropatia obwodowa (33%), zmniejszenie łaknienia (31%), zaparcie (31%), biegunka (28%), wymioty (24%), wysypka (19%), ból brzucha (18%), zapalenie jamy ustnej (18%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i świąd (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 69% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,14 miesiąca (95% CI: 5,78; 6,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu z skojarzeniu z chemioterapią.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Wyniki zebrane dla niwolumabu do podawania dożylnego w dawce 240 mg co 2 tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezji

dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 13. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2626), niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1800) oraz niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (n = 320). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 13.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	**W skojarzeniu z chemioterapią**	**W skojarzeniu z kabozantynibem**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych		zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc[a]	zapalenie płuc
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość[b, j], małopłytkowość[b], leukopenia[b], limfocytopenia[b], neutropenia[b]	neutropenia[b], niedokrwistość[b, j], leukopenia[b], limfocytopenia[b], małopłytkowość[b]	niedokrwistość[b], małopłytkowość[b], leukopenia[b], limfocytopenia[b], neutropenia[b]
Często	eozynofilia	gorączka neutropeniczna[a]	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna	eozynofilia	
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin)	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często			reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Rzadko	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[g]		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	nadczynności tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, cukrzyca	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	cukrzycowa kwasica ketonowa	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Rzadko	niedoczynność przytarczyc		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b], hipoglikemia[b]	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b], hipoglikemia[b]	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia[b], hiperglikemia[b], zmniejszenie masy ciała
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała	hipoalbuminemia, hipofosfatemia,	odwodnienie
Niezbyt często	kwasica metaboliczna		
Rzadko		zespół rozpadu guza	
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[h]		
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	zawroty głowy, polineuropatia obwodowa	parestezja, zawroty głowy, ból głowy	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporaźna, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]	zespół Guillaina-Barrégo	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zespół osłabienia mięśniowego
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenie nerwu wzrokowego	zapalenie mózgu, zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]	

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Częstość nieznana		zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego), zapalenie nerwu wzrokowego	zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej[l]
Zaburzenia ucha i błędnika			
Często			szumy uszne
Zaburzenia oka			
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	suche oko, niewyraźne widzenie	suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki	zapalenie błony naczyniowej oka	zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady		
Zaburzenia serca			
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków	tachykardia, migotanie przedsionków	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], arytmia (w tym arytmia komorowa)[a], bradykardia	zapalenie mięśnia sercowego	zapalenie mięśnia sercowego
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia[i]		
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie
Często	nadciśnienie	zakrzepica[a, k], nadciśnienie, zapalenie naczyń	zakrzepica[k]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	kaszel, duszność	kaszel	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc[a], zatorowość płucna[a], wysięk opłucnowy	zapalenie płuc[a], duszność	zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka[a], zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, suchość w ustach	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie dwunastnicy	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[a], glossodynia

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	**W skojarzeniu z chemioterapią**	**W skojarzeniu z kabozantynibem**
Rzadko	perforacja jelita cienkiego[a], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia		
Częstość nieznana		zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	zapalenie wątroby		zapalenie wątroby
Niezbyt często		zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka[c], świąd	wysypka[c], świąd	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[c], świąd
Często	łysienie, bielactwo, pokrzywka, sucha skóra, rumień	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień	łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, inne zaburzenia liszajopodobne[d]		łuszczyca, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,e], liszaj twardzinowy		
Częstość nieznana			liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[f], ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe[f]	bóle mięśniowo-szkieletowe[f], ból stawów, skurcz mięśni
Często	skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	ból stawów, osłabienie mięśni	zapalenie stawów
Niezbyt często	reumatyczny ból wielomięśniowy, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a]		miopatia, martwica kości szczęki, przetoka
Rzadko	spondyloartropatia, zespół Sjögrena, rabdomioliza[a]		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często			białkomocz
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]	niewydolność nerek[a]	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek	zapalenie nerek
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[h]

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	złe samopoczucie	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie aktywności AlAT[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hiponatremia[b], hiperkaliemia[b], hipokaliemia[b], hiperkalcemia[b], hipokalcemia[b], hipomagnezemia[b]	hipokalcemia[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie aktywności AlAT[b], hiponatremia[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], hipomagnezemia[b], zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b], hipokaliemia[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hiperkaliemia[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b]	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b],zwiększenie aktywności AlAT[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hipokaliemia[b], hipomagnezemia[b], hiponatremia[b], hipokalcemia[b], hiperkalcemia[b], hipofosfatemia[b], hiperkaliemia[b], hipermagnezemia[b], hipernatremia[b]
Często	hipernatremia[b], hipermagnezemia[b], zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	hipernatremia[b], hiperkalcemia[b], hipermagnezemia[b]	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia

Przedstawione w tabeli 13. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstości w wynikach badań laboratoryjnych odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

[d] Zaburzenia liszajopodobne to termin złożony, który obejmuje liszaj rogowaciejący i liszaj płaski.

[e] Zgłoszone także z badań nieujętych w zbiorczej analizie danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

[f] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[g] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[h] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[i] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[j] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

[k] Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

[l] Podczas stosowania niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zgłaszano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej (objawiającego się nakładaniem się dwóch lub wszystkich trzech schorzeń), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W tabeli 14. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto w tabeli 14. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych przedstawiono w punkcie 4.4.

Tabela 14.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania [niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem]

	Niwolumab w monoterapii %	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią %	Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia				
Zapalenie płuc	1,4	2,1	2,0	2,5
Zapalenie jelita grubego	1,2	6	1,8	2,5
Zapalenie wątroby	1,1	5	0,7	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrynopatie	0,5	2,2	0,6	1,3
Skóra	0,8	1,0	0,9	2,2
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,1	0,3	1,7	0
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów[a,b]				
Zapalenie płuc	65	59	59	56
Zapalenie jelita grubego	14	32	9	8
Zapalenie wątroby	21	39	7	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	22	27	9	9
Endokrynopatie	5	18	4,3	4,2
Skóra	3,3	8	6	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18	18	22	0

[a] w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

[b] częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc i nacieków w płucach, wynosiła 3,3% (155/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,9% (42/4646) i 1,7% (77/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (33/4646) i < 0,1% (1/4646) pacjentów. U sześciu pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 15,1 tygodnia (zakres: 0,7-85,1). Zaburzenia ustąpiły u 107 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: $0,1^{+}$–$109,1^{+}$); $^{+}$ oznacza obserwację cenzorowaną.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,0% (157/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) i 0,3% (8/2626) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1–56,8). Zaburzenia ustąpiły u 129 pacjentów (82,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: $0,1^{+}$–$149,3^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,4% (80/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (40/1800), 0,9% (17/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U trzech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,6 tygodnia (zakres: 0,6–96,9). Zaburzenia ustąpiły u 58 pacjentów (72,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: $0,3^{+}$–$171,4^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,6% (18/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (6/320) i 1,6% (5/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 26,9 tygodnia (zakres: 12,3-74,3 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 14 pacjentów (77,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,5 tygodnia (zakres: 2,1-$60,7^{+}$ tygodnia).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego lub częstych wypróżnień wynosiła 15,4% (716/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,9% (462/4646) i 4,0% (186/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (67/4646) i < 0,1% (1/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-115,6). Zaburzenia ustąpiły u 639 pacjentów (90,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–$124,4^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,0% (682/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–48,9). Zaburzenia ustąpiły u 618 pacjentów (91%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–$170,0^{+}$). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 22,5% (405/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,2% (130/1800); 3,1% (56/1800) i 0,3% (6/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 357 pacjentów (88,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,1–$212,3^{+}$).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania biegunki, zapalenia jelita grubego, częstych wypróżnień lub zapalenia jelit wynosiła 59,1% (189/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 25,6% (82/320) i 6,3% (20/320) pacjentów. Przypadki stopnia 4. stwierdzono u 0,6% (2/320). Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,3-110,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 143 pacjentów (76,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,9 tygodnia (zakres: 0,1-139,7^{+} tygodnia).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 8,0% (371/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,3% (200/4646) i 1,8% (82/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,6% (74/4646) i 0,3% (15/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,6 tygodni (zakres: 0,1-132,0). Zaburzenia ustąpiły u 298 pacjentów (81,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,4^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,2% (556/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) i 1,3% (34/2626) pacjentów. U siedmiu pacjentów (0,3%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–36,6). Zaburzenia ustąpiły u 482 pacjentów (87,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–175,9^{+}). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%). U pacjentów z HCC leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 34,3%, w tym stopnia 2. (8,4%), stopnia 3. (14,2%) i stopnia 4. (2,7%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 18% (322/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-99,0). Zaburzenia ustąpiły u 258 pacjentów (81,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4–240,0^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 41,6% (133/320). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,7% (47/320); 10,3% (33/320) i 0,6% (2/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8,3 tygodnia (zakres: 0,1-107,9 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (75,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,1-89,3^{+} tygodnia).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 2,6% (121/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,5% (69/4646) i 0,7% (32/4646) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,4% (18/4646) i < 0,1% (2/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1–79,1). Zaburzenia ustąpiły u 80 pacjentów (69,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,0 tygodni (zakres: 0,3–79,1^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,4% (141/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) i 0,4% (11/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny.

Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,0–34,8). Zaburzenia ustąpiły u 110 pacjentów (78,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–172,1^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 10,9% (196/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,7% (66/1800); 1,4% (25/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1–60,7). Zaburzenia ustąpiły u 133 pacjentów (67,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,1 tygodnia (zakres: 0,1–226,0^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia nerek, zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego, niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi lub zwiększonego stężenia mocznika we krwi wynosiła 10,0% (32/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (11/320) i 1,3% (4/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,2 tygodnia (zakres: 2,1-87,1 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (58,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 0,6-90,9^{+} tygodnia).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 13,0% (603/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 6,6% (305/4646) i 6,2% (290/4646) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły u 0,2% (8/4646) pacjentów. Stwierdzono zapalenie przysadki (3 przypadki stopnia 1., 7 przypadków stopnia 2., 9 przypadków stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.), niedoczynność przysadki (6 przypadków stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 3.), niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi) (2 przypadki stopnia 1., 23 przypadki stopnia 2. i 11 przypadków stopnia 3.), cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasicę ketonową) (1 przypadek stopnia 1., 3 przypadki stopnia 2. i 8 przypadków stopnia 3. oraz 2 przypadki stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1–126,7). Zaburzenia ustąpiły u 323 pacjentów (48,7%). Mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 48,6 tygodnia (zakres: 0,4-204,4^{+}).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,2% (608/2626). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,7% (333/2626) i 1,0% (27/2626) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626) i 1,5% (40/2626) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (16/2626) i 0,5% (13/2626) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. Cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1. i cukrzycową kwasicę ketonową) stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) i 0,2% (6/2626) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 297 pacjentów (40,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1^{+} tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 12,8% (230/1800). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i stopnia 3. stwierdzono odpowiednio u 6,3% (114/1800) i 0,1% (2/1800). Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u 0,1% (2/1800) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono u 0,2% (4/1800) pacjentów dla każdego stopnia. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) i < 0,1% (1/1800) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) przebieg był śmiertelny z powodu niewydolności nadnerczy. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1., piorunującą cukrzycę typu 1. (4 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasicę ketonową (1 przypadek stopnia 2. i 1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu

do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 15,3 tygodnia (zakres: 1,1–124,3). Zaburzenia ustąpiły u 101 pacjentów (40,1%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3+ do 233,6+ tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 43,1% (138/320). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 0,9% (3/320) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 0,6% (2/320) pacjentów, wszystkie stopnia 2. Niewydolności nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stwierdzono u 4,7% (15/320) pacjentów. Przypadki niewydolności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 2,2% (7/320) i 1,9% (6/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 12,3 tygodnia (zakres: 2,0-89,7 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 50 pacjentów (35,2%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,9 do 132,0+ tygodnia.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 30,0% (1396/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,8% (1060/4646) pacjentów. Przypadki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,9% (274/4646) i 1,3% (62/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1–121,1). Zaburzenia ustąpiły u 896 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 20,1 tygodnia (0,1–192,7+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,1% (1210/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) i 0,1% (3/2626) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 843 pacjentów (70%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (0,1–268,7+). U pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 25,4% (457/1800). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (111/1800) i 2,3% (42/1800) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,4 tygodnia (zakres: 0,1–97,4). Zaburzenia ustąpiły u 320 pacjentów (70,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1–258,7+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania wysypki wynosiła 62,8% (201/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 23,1% (74/320) i 10,6% (34/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,14 tygodnia (zakres: 0,1-104,4 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 137 pacjentów (68,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 tygodnia (zakres: 0,1-130,6+ tygodnia).

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Reakcje na wlew (postać dożylna)
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,0% (188/4646), w tym 9 przypadków stopnia 3. i 3 przypadki stopnia 4.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,5% (118/2626). Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) i < 0,1% (1/2626) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12%.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 8,2% (148/1800). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,6% (83/1800), 1,1% (20/1800) i 0,2% (3/1800) pacjentów.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 2,5% (8/320). U wszystkich 8 pacjentów natężenie było stopnia 1. lub 2. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 0,3% (1/320) pacjentów.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC
W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywnności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących niwolumab w monoterapii. U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥ 2. (n = 85): mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2,0 do 106,6 tygodnia), 26% pacjentów otrzymało kortykosteroidy z medianą trwania leczenia wynoszącą 1,4 tygodnia (zakres: 0,9 do 75,3 tygodnia), powrót do stopnia 0-1. wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1^{+} tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2., którzy otrzymali ponownie niwolumab (n = 10) lub kabozantynib (n = 10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n = 25), ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2. stwierdzono u 3 pacjentów otrzymujących OPDIVO, 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib i 8 pacjentów otrzymujących OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 3,4% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,7% małopłytkowości; 0,7% leukopenii; 8,7% limfocytopenii; 0,9% neutropenii; 1,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,6% zwiększenie aktywności AspAT; 2,3% zwiększenie aktywności AlAT; 0,8% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,7% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,0% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 3,8% zwiększenie aktywności amylazy; 6,9% zwiększenie aktywności lipazy; 4,7% hiponatremii; 1,6% hiperkaliemii; 1,3% hipokaliemii; 1,1% hiperkalcemii; 0,6% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 0,6% hipokalcemii, 0,6% hipoalbuminemii i < 0,1% hipernatremii.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,8% niedokrwistości; 1,8% małopłytkowości; 2,2% leukopenii; 6,9% limfocytopenii; 3,3% neutropenii; 2,7% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 9,8% zwiększenie aktywności AspAT; 9,3% zwiększenie aktywności AlAT; 2,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,8% zwiększenie stężenia kreatyniny; 1,4% hipoalbuminemii, 7,1% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 7,8% zwiększenie aktywności amylazy; 16,3% zwiększenie aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 0,8% hiperkalcemii; 2,0% hiperkalemii; 0,8% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 3,0% hipokalemii i 8,7% hiponatremii.

Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących zwiększenia aktywności AlAT (15,3%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 14,7% niedokrwistości; 6,2% małopłytkowości; 11,7% leukopenii; 13,6% limfocytopenii; 26,3% neutropenii; 2,0% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,3% zwiększenie aktywności AspAT; 2,6% zwiększenie aktywności AlAT; 1,9% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,5% zwiększenie aktywności amylazy;

5,2% zwiększenie aktywności lipazy; 0,4% hipernatremii; 8,1% hiponatremii; 1,8% hiperkalemii; 5,1% hipokalemii; 0,7% hiperkalcemii; 1,8% hipokalcemii; 1,5% hipermagnezemii; 2,9% hipomagnezemii; 3,7% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,5% niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,3% małopłytkowości; 0,3% leukopenii; 7,5% limfocytopenii; 3,5% neutropenii; 3,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 8,2% zwiększenie aktywności AspAT; 10,1% zwiększenie aktywności AlAT; 1,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 11,9% zwiększenie aktywności amylazy; 15,6% zwiększenie aktywności lipazy; 3,5% hiperglikemii; 0,8% hipoglikemii; 2,2% hipokalcemii; 0,3% hiperkalcemii; 5,4% hiperkalemii; 4,2% hipermagnezemii; 1,9% hipomagnezemii; 3,2% hipokalemii, 12,3% hiponatremii i 21,2% hipofosfatemii.

Immunogenność

Postać podskórna

Spośród 202 pacjentów leczonych niwolumabem w roztworze do wstrzykiwań i badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi u około 23% (46/202) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko niwolumabowi za pomocą testu elektrochemiluminescencyjnego (ECL), a u 1% (2/202) stwierdzono występowanie przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi. Częstość występowania związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie PH20 (anty-rHuPH20) u pacjentów leczonych niwolumabem w roztworze do wstrzykiwań wynosiła 8,8% (19/215).

Postać dożylna

Spośród 3529 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. lub 240 mg co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 328 pacjentów (9,3%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u 21 pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących.

Jednoczesne podawanie z chemioterapią nie miało wpływu immunogenność niwolumabu. Wśród 1407 pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 7,2% stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, w tym 0,5% przeciwciał neutralizujących.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26,0% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 37,8% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 4,6% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła od 6,3% do 13,7%, a przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła

33,8%, a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 2,6%. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła 7,5% a częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła 1,6%.

Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 20% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów z HCC częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 67% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z ipilimumabem (odpowiednio 53% i 27%).

Dane uzyskane od pacjentów z RCC w wieku 75 lat lub starszych, otrzymujących leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem, są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

W badaniu dotyczącym niepłaskonabłonkowego NDRP (CA209057), profil bezpieczeństwa u pacjentów z wyjściowym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby był porównywalny z populacją ogólną. Biorąc pod uwagę małą liczebność podgrup, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań zawiera substancję czynną niwolumab, która zapewnia działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany w celu zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięcia podskórnego.

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać podskórna
Wyniki analizy pomostowej farmakokinetyki opartej na symulacji wykazały, że we wszystkich ocenianych typach nowotworów litych schematy dawkowania niwolumabu podawanego podskórnie (600 mg co 2 tygodnie i 1200 mg co 4 tygodnie) skutkowały ekspozycją porównywalną (stosunek średniej geometrycznej > 1) do ekspozycji w zatwierdzonych schematach dawkowania niwolumabu podawanego dożylnie (240 mg co 2 tygodnie i 480 mg co 4 tygodnie). Średnie geometryczne ekspozycji były również niższe niż w przypadku niwolumabu podawanego dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, schematu wykazanego jako bezpieczny i tolerowany w badaniach klinicznych. Wykazano, że ekspozycje uzyskane w wyniku podawania podskórnego mieszczą się w zakresie bezpiecznym, tolerowanym i skutecznym.

Profil bezpieczeństwa klinicznego niwolumabu podawanego podskórnie był porównywalny z profilem bezpieczeństwa niwolumabu podawanego dożylnie.

Czerniak

Leczenie uzupełniające czerniaka

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w porównaniu do placebo (CA20976K)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 480 mg w monoterapii w leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA20976K). W badaniu wzięli udział pacjenci, których stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0 lub 1 i którzy mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC wg klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) w wydaniu 8., który został poddany całkowitej resekcji chirurgicznej. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja pierwotnego czerniaka z ujemnymi marginesami i ujemna biopsja węzła chłonnego wartowniczego w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. Pacjentów włączano do badania niezależnie od ich statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Z badania wykluczono pacjentów z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub

z czerniakiem błon śluzowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną, jakimkolwiek stanem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi, a także pacjentów leczonych wcześniej z powodu czerniaka z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym.

Zrandomizowano łącznie 790 pacjentów (2:1) do grupy otrzymującej niwolumab (n = 526) podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 480 mg co 4 tygodnie lub placebo (n = 264) do 1 roku, do nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie z wydaniem 8. klasyfikacji AJCC (T3b vs T4a vs T4b). Oceny guza dokonywano co 26 tygodni przez pierwsze 1–3 lata, a następnie co 52 tygodnie od 3 do 5 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival, RFS). RFS, oceniany przez badacza, zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub odległego przerzutu), wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka albo zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS oraz przeżycie bez przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival, DMFS).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lat (zakres: 19–92), 61% stanowili mężczyźni, a 98% przedstawiciele rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (94%) lub 1 (6%). Sześćdziesiąt procent pacjentów miało chorobę w stopniu zaawansowania IIB, a 40% w stopniu zaawansowania IIC.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 7,8 miesiąca), w przypadku niwolumabu w porównaniu z placebo wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; p < 0,0001). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS (minimalny okres obserwacji 15,6 miesiąca), w przypadku niwolumabu wykazano stałą poprawę RFS z HR wynoszącym 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. W dodatkowej analizie opisowej RFS (minimalny okres obserwacji 26,9 miesiąca), po stosowaniu niwolumabu wykazano stałą poprawę RFS z HR wynoszącym 0,62 (95% CI: 0,47–0,80). Mediana okresu obserwacji wynosiła 34,25 miesiąca w ramieniu niwolumabu i 33,92 miesiąca w ramieniu placebo. Wyniki były spójne z formalną analizą okresową. Wyniki analizy z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca podsumowano w tabeli 15. i na rycinie 1.

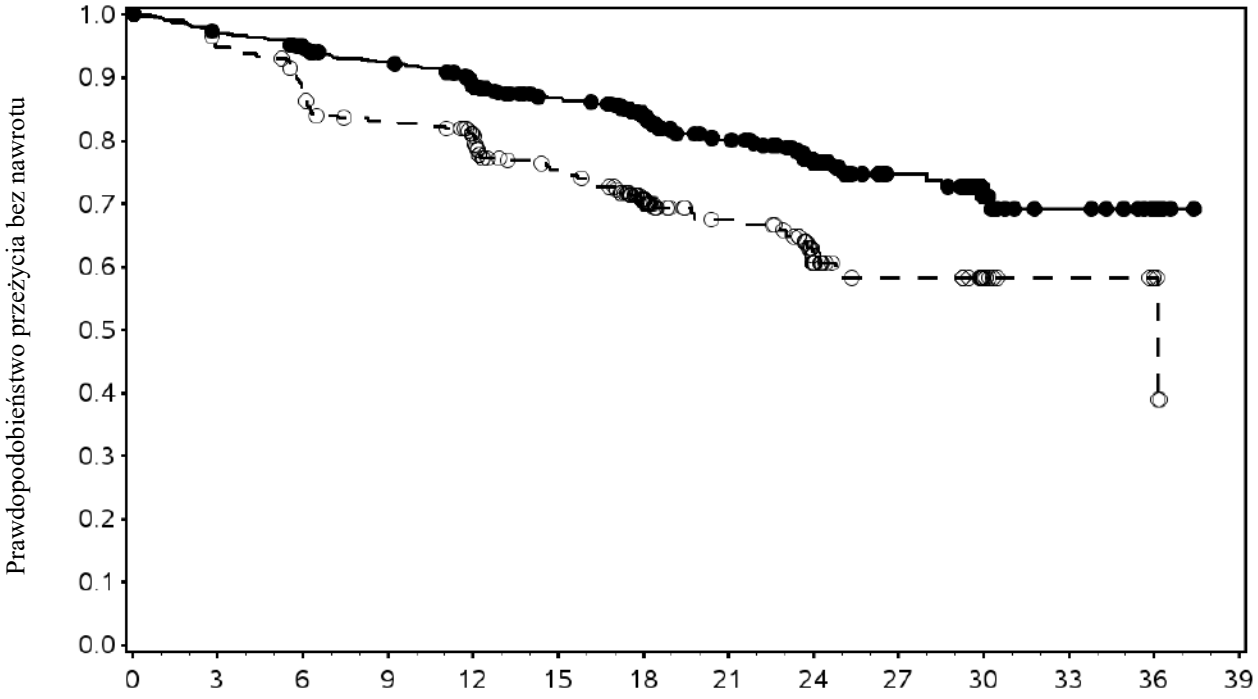
Tabela 15.: Wyniki skuteczności (CA20976K)

	niwolumab (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca		
Przeżycie bez nawrotu		
Zdarzenia	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,53	
95% CI	(0,40; 0,71)	
Mediana (95% CI) miesiące	NR	36,14 (24,77; NR)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu[b]	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Korzyści dotyczące RFS były spójne w kluczowych podgrupach, w tym stopień zaawansowania choroby, klasyfikacja T i wiek.

Rycina 1.: Przeżycie bez nawrotu (CA20976K)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab													
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

—●— Niwolumab (zdarzenia: 102/526), mediana i 95% CI: NR

- - -○- - - Placebo (zdarzenia: 84/264), mediana i 95% CI: 36,14 (24,77; NR)

Niwolumab vs Placebo - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 21 lutego 2023 r., minimalny okres obserwacji 15,6 miesiąca

Dane dotyczące ekspresji PD-L1 na komórkach guza były dostępne w przypadku 302/790 (38,2%) zrandomizowanych pacjentów (odpowiednio 36,3% i 42,0% w grupach otrzymujących niwolumab i placebo), ponieważ status ekspresji PD-L1 nie był czynnikiem stratyfikacji randomizacji. Eksploracyjne analizy RFS według ekspresji PD-L1 wykazały HR dla niwolumabu w porównaniu z placebo o wartości 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) u pacjentów (N = 167) z ekspresją PD-L1 ≥ 1%, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) u pacjentów (N = 135) z ekspresją PD-L1 < 1% i 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) u pacjentów (N = 488) z nieokreśloną/niezgłoszoną/niemożliwą do oceny ekspresją PD-L1.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w porównaniu z ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. (CA209238)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209238). W badaniu wzięli udział dorośli pacjenci, których stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0 lub 1 i którzy mieli histologicznie potwierdzonego czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB/C lub IV wg klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) w wydaniu VII, który został poddany całkowitej resekcji chirurgicznej. Zgodnie z wydaniem VIII klasyfikacji AJCC, stan taki odpowiada chorym z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami. Pacjentów włączano do badania niezależnie od ich statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci z wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną i jakąkolwiek chorobą wymagającą leczenia układowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważna dawka innego leku) albo innymi lekami immunosupresyjnymi, a także pacjenci leczeni wcześniej z powodu czerniaka (z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym, radioterapii

uzupełniającej po neurochirurgicznej resekcji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz chorych po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym interferonem, które zostało zakończone ≥6 miesięcy przed randomizacją) i chorzy leczeni wcześniej przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego) byli wykluczeni z badania.

Zrandomizowano łącznie 906 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab (n = 453) w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej ipilimumab (n = 453) w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie co 12 tygodni, począwszy od tygodnia 24 do 1 roku. Randomizacja była stratyfikowana wg ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 5% albo < 5%/status nieokreślony) oraz stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji AJCC. Ocenę guza prowadzono co 12 tygodni przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival, RFS). RFS, oceniany przez badacza, zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub odległego przerzutu), wystąpienia nowego pierwotnego czerniaka albo zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej.

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 55 lat (zakres: 18–86), 58% stanowili mężczyźni, a 95% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (90%) lub 1 (10%). Większość pacjentów miało chorobę w III stopniu zaawansowania (81%), a 19% w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji AJCC. U 48% pacjentów występowało makroskopowe zajęcie węzłów chłonnych, a u 32% owrzodzenie guza. Czterdzieści dwa procent pacjentów miało mutację BRAF V600, 45% stanowili chorzy bez mutacji BRAF, a 13% miało nieznany status BRAF. Trzydzieści cztery procent pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 5%, a 62% < 5%, ocenianą testem klinicznym. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 na komórkach guza, rozkład pacjentów w badanych grupach był zrównoważony. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 18 miesięcy), w przypadku niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; p < 0,0001 na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS, z minimalnym okresem obserwacji 24 miesiące, potwierdzono poprawę RFS z HR wynoszącym 0,66 (95% Cl: 0,54; 0,81; p < 0,0001) a dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. Wyniki skuteczności z trwającego co najmniej 36 miesięcy okresu obserwacji (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa RFS) i 48 miesięcy (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa OS) przedstawiono w tabeli 16. oraz na rycinie 2. i 3. (wszyscy randomizowani pacjenci).

Tabela 16.: Wyniki skuteczności (CA209238)

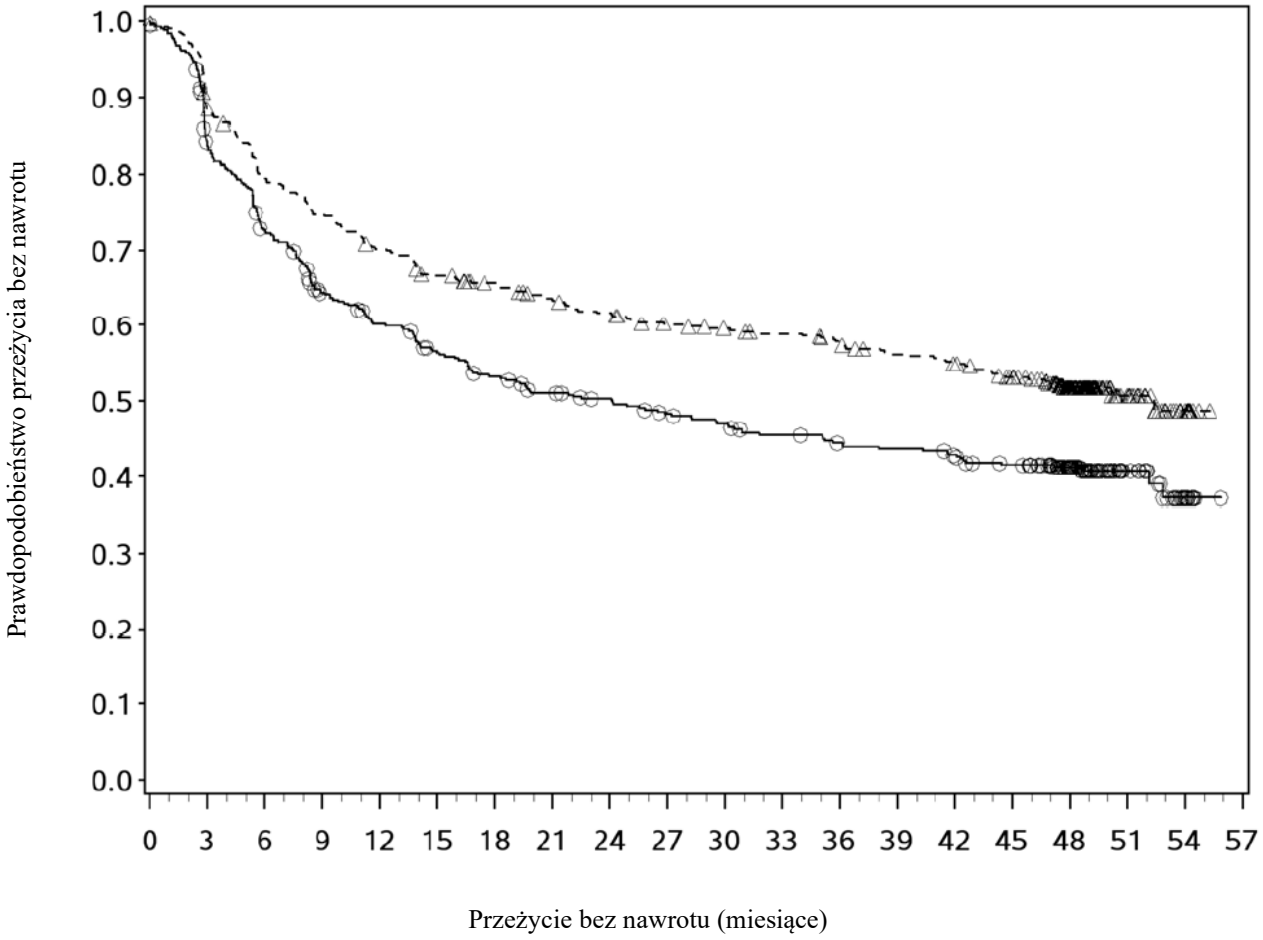
	niwolumab (n = 453)	**ipilimumab 10 mg/kg mc. (n = 453)**
Uprzednio zdefiniowana analiza końcowa Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 36 miesięcy		
Zdarzenia	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,68	
95% CI	(0,56; 0,82)	
wartość p	p < 0,0001	
Mediana (95% CI) miesiące	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 48 miesięcy		
Zdarzenia	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,71	
95% CI	(0,60; 0,86)	

	niwolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg mc. (n = 453)
Mediana (95% CI) miesiące	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Wartość (95% CI) w 36. miesiącu	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Wartość (95% CI) w 48. miesiącu	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Uprzednio zdefiniowana analiza końcowa Przeżycie całkowite z minimalnym okresem obserwacji 48 miesięcy		
Zdarzenia	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,87	
95,03% CI	(0,66; 1,14)	
wartość p	0,3148	
Mediana (95% CI) miesiące	Nie osiągnięta	Nie osiągnięta
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Wartość (95% CI) w 36. miesiącu	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Wartość (95% CI) w 48. miesiącu	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

W trwającym co najmniej 36 miesięcy okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę RFS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg mc. Korzyści dotyczące RFS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wg ekspresji PD-L1 na komórkach guza, statusu mutacji BRAF i stopnia zaawansowania choroby. W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji przedstawionym na rycinie 2. badanie stale wykazywało poprawę RFS u pacjentów z grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu. Korzyść dotycząca RFS była długotrwała we wszystkich podgrupach pacjentów.

Rycina 2.: Przeżycie bez nawrotu (CA209238)

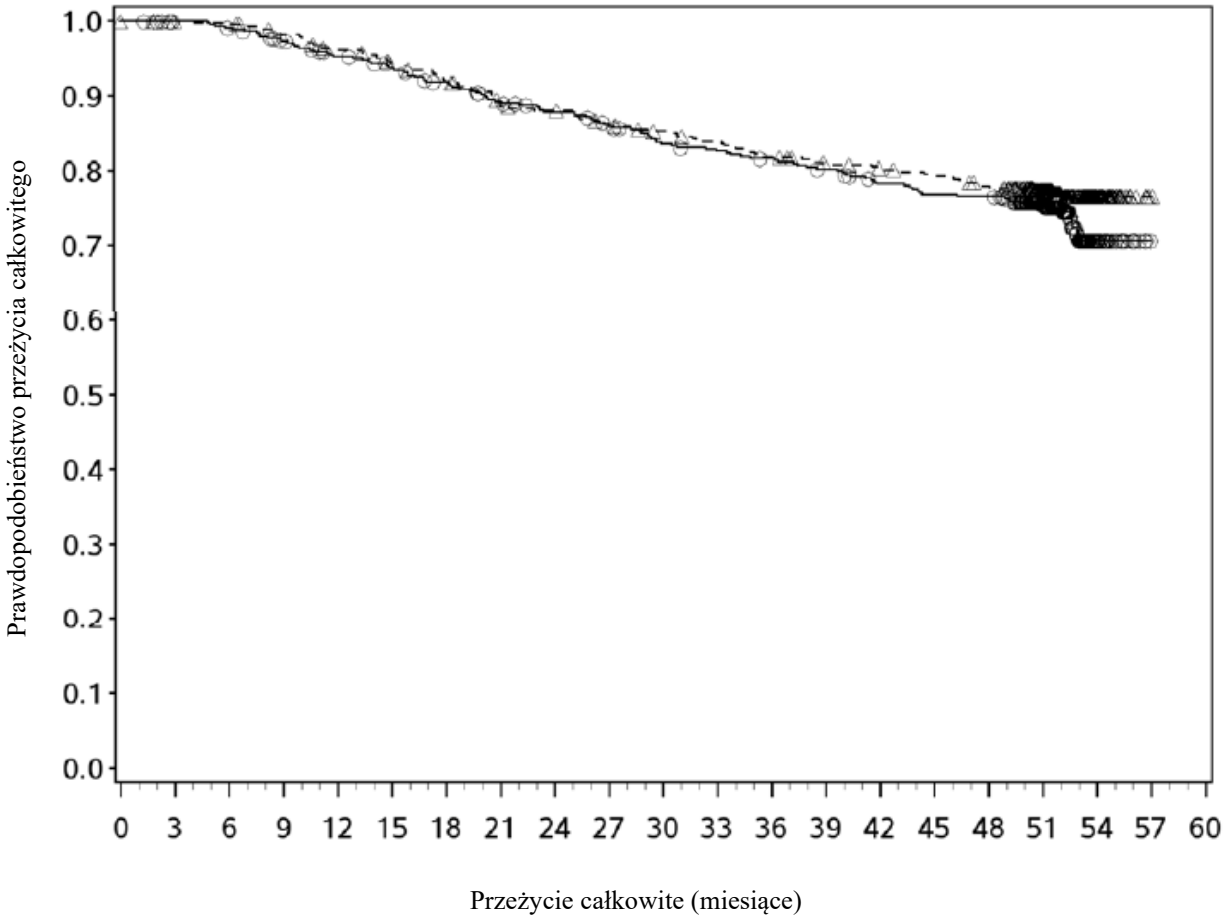


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab ---❍---- Ipilimumab

Rycina 3.: Przeżycie całkowite (CA209238)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab ---❍---- Ipilimumab

W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji, przedstawionym na rycinie 3., mediana OS nie została osiągnięta w żadnej grupie (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; wartość p: 0,3148). Dane dotyczące przeżycia całkowitego są zaburzone efektami działania kolejnych skutecznych terapii przeciwnowotworowych. Kolejną terapię ogólnoustrojową otrzymało odpowiednio 33% i 42% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciało anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) otrzymało odpowiednio 23% i 34% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu.

Jakość życia (QoL) w przypadku niwolumabu pozostawała podczas leczenia na stałym poziomie i była zbliżona do wartości wyjściowych, co oceniono przy pomocy wiarygodnych narzędzi, takich jak kwestionariusz QLQ-C30 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), kwestionariusz użyteczności stanu zdrowia EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej (VAS).

Leczenie zaawansowanego czerniaka

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z dakarbazyną (CA209066)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu fazy 3. (CA209066). W badaniu tym

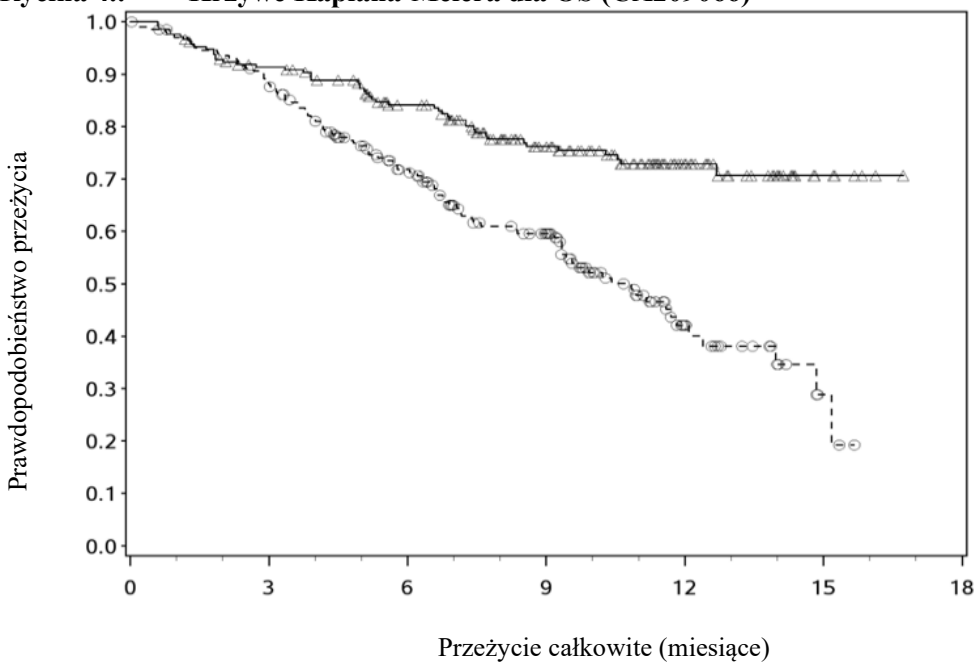
uczestniczyli dorośli pacjenci (w wieku 18 lat i starsi) z potwierdzonym, wcześniej nieleczonym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania, bez mutacji BRAF oraz ogólnym stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Zrandomizowano łącznie 418 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 210) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub dakarbazyny (n = 208) w dawce 1000 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza oraz stadium M (M0/M1a/M1b albo M1c). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną i u których w ocenie badacza nie wystąpiły istotne działania niepożądane badanego leku. Oceny guza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniany przez badacza PFS i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 18-87), 59% stanowili mężczyźni, a 99,5% pacjentów było rasy białej. U większości pacjentów stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (64%) lub 1 (34%). U 61% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. U 74% pacjentów występował czerniak skóry, a u 11% czerniak błony śluzowej; u 35% pacjentów występował czerniak PD-L1-dodatni (≥ 5% komórek guza z ekspresją błonową). Szesnaście procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adiuwantowe; najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu adiuwantowym był interferon (9%). U 4% pacjentów występowały przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 37% pacjentów początkowa aktywność LDH przekraczała górną granicę normy w momencie włączenia do badania.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 4.

Rycina 4.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209066)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazyna						
208	177	123	82	22	3	0

----△---- Niwolumab (zdarzenia: 50/210), mediana i 95% CI: NA
- - -❍- - - Dakarbazyna (zdarzenia: 96/208), mediana i 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Zaobserwowane korzyści dotyczące OS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, stadium M, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz początkowej aktywności LDH. Korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 5% lub 10%).

Dostępne dane wskazują, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17.: Wyniki skuteczności (CA209066)

	niwolumab (n = 210)		**dakarbazyna (n = 208)**
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Współczynnik ryzyka		0,42	
99,79% CI		(0,25; 0,73)	
95% CI		(0,30; 0,60)	
wartość p		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	Nieosiągnięta		10,8 (9,33; 12,09)
Wartość (95% CI)			
w 6. miesiącu	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)

	niwolumab (n = 210)		dakarbazyna (n = 208)
w 12. miesiącu	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Współczynnik ryzyka		0,43	
95% CI		(0,34; 0,56)	
wartość p		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Wartość (95% CI)			
w 6. miesiącu	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
w 12. miesiącu	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Odpowiedź obiektywna	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Iloraz szans (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)	
wartość p		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	(0^{+}–$12,5^{+}$)	6,0 (1,1–$10,0^{+}$)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,1 (1,2–7,6)		2,1 (1,8–3,6)

"+" oznacza obserwację cenzorowaną.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z chemioterapią (CA209037)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc., w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 (CA209037). W badaniu tym uczestniczyli pacjenci dorośli, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia ipilimumabem lub po zakończeniu takiego leczenia, a w przypadku występowania mutacji BRAF V600 – również progresję choroby w trakcie leczenia inhibitorem kinazy BRAF lub po zakończeniu takiego leczenia. Z badania wykluczeni byli pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych lub stwierdzonymi w przeszłości związanymi z ipilimumabem działaniami niepożądanymi wysokiego stopnia (stopnia 4. według kryteriów CTCAE w wersji 4.0), z wyjątkiem ustępujących nudności, uczucia zmęczenia, reakcji na wlew dożylny lub endokrynopatii.

Zrandomizowano łącznie 405 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 272) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub chemioterapii (n = 133). Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia obejmowała albo dakarbazynę (w dawce 1000 mg/m^2 co 3 tygodnie), albo karboplatynę (AUC 6 co 3 tygodnie) i paklitaksel (w dawce 175 mg/m^2 co 3 tygodnie). Randomizację stratyfikowano według statusu BRAF oraz statusu PD-L1 na komórkach guza i najlepszej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ipilimumabem.

U pierwszych 120 pacjentów leczonych niwolumabem równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były ORR, określany przez niezależną komisję oceniającą wyniki badań radiologicznych (IRRC) przy użyciu RECIST w wersji 1.1 oraz porównanie OS pomiędzy grupami niwolumabu i chemioterapii. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały czas trwania i czas wystąpienia odpowiedzi.

Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 23-88). Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów stanowili mężczyźni, a 98% było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 61% pacjentów i 1 u 39% pacjentów. U większości (75%) pacjentów w momencie przystąpienia do badania choroba była w stadium zaawansowania M1c. U siedemdziesięciu trzech procent pacjentów występował czerniak skóry, a u 10% czerniak błony śluzowej. Liczba stosowanych wcześniej schematów leczenia wynosiła 1 u 27% pacjentów, 2 u 51% pacjentów i > 2 u 21% pacjentów. Dwadzieścia dwa procent pacjentów miało guzy z mutacją BRAF, a 50% pacjentów miało guzy z obecnością PD-L1. Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów nie miało wcześniej korzyści klinicznych (CR/PR lub SD) z leczenia ipilimumabem. Charakterystyka wyjściowa była dobrze zrównoważona między grupami, z wyjątkiem odsetków pacjentów z przerzutami do mózgu w wywiadzie (19% w grupie niwolumabu i 13% w grupie chemioterapii), a także pacjentów z aktywnością LDH przekraczającą GGN podczas oceny na początku badania (odpowiednio 51% i 35%).

W momencie końcowej analizy ORR przeanalizowano wyniki uzyskane od 120 pacjentów leczonych niwolumabem oraz od 47 pacjentów leczonych chemioterapią, których obserwowano przez okres co najmniej 6 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18.: Najlepsza odpowiedź ogółem, czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi (CA209037)

	niwolumab (n = 120)	**chemioterapia (n = 47)**
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (3,3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	3,6 (Niedostępne)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Dostępne dane wskazują na to, że początek działania niwolumabu jest opóźniony, w związku z czym korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższające korzyści ze stosowania chemioterapii mogą wystąpić dopiero po 2–3 miesiącach.

Zaktualizowana analiza (24-miesięczny okres obserwacji)
Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów ORR wynosił 27,2% (95% CI: 22,0; 32,9) w grupie niwolumabu i 9,8% (95% CI: 5,3; 16,1) w grupie chemioterapii. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 31,9 miesiąca (zakres: $1,4^{+}$-31,9) i 12,8 miesiąca (zakres: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$). Współczynnik ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosił 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). ORR i PFS były oceniane przez IRRC zgodnie z RECIST w wersji 1.1.

Nie było statystycznie istotnej różnicy między niwolumabem a chemioterapią w końcowej analizie OS. Pierwotna analiza OS nie została dostosowana do wzięcia pod uwagę kolejnych terapii obejmujących 54 (40,6%) pacjentów w grupie chemioterapii otrzymujących następnie leczenie

anty-PD1. Wartości OS mogą być zaburzone przez utratę pacjentów, nierównoważność kolejnych terapii i różnice w czynnikach wyjściowych. Więcej pacjentów z grupy niwolumabu miało gorsze czynniki rokownicze (zwiększona aktywność LDH i przerzuty do mózgu) niż w grupie chemioterapii.

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF: obiektywne odpowiedzi na niwolumab (zgodnie z definicją równorzędnego głównego punktu końcowego) obserwowano u pacjentów z czerniakiem z mutacją lub bez mutacji BRAF. Odsetek ORR w podgrupie z mutacją BRAF wynosił 17% (95% CI: 8,4; 29,0) dla niwolumabu i 11% (95% CI: 2,4; 29,2) dla chemioterapii, a u pacjentów z guzami bez mutacji BRAF odpowiednio 30% (95% CI: 24,0; 36,7) i 9% (95% CI: 4,6; 16,7).

Współczynniki ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) u pacjentów z mutacją BRAF i 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) u pacjentów bez mutacji BRAF. Współczynniki ryzyka HR dla OS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) u pacjentów z mutacją BRAF i 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) u pacjentów bez mutacji BRAF.

Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1: Obiektywne odpowiedzi na niwolumab obserwowano niezależnie od ekspresji PD-L1. Jednak rola tego biomarkera (ekspresja PD-L1 na komórkach guza) nie została w pełni wyjaśniona.

U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% ORR wynosił 33,5% dla niwolumabu (n = 179; 95% CI: 26,7; 40,9) i 13,5% dla chemioterapii (n = 74; 95% CI: 6,7; 23,5). U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%, ORR zgodnie z IRRC wynosił odpowiednio 13,0% (n = 69; 95% CI: 6,1; 23,3) i 12,0% (n = 25; 95% CI: 2,5; 31,2).

Współczynniki ryzyka HR dla PFS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% i 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1%.

Współczynniki ryzyka HR dla OS w grupie niwolumabu vs chemioterapia wynosiły 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% i 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1%.

Analizę podgrup należy interpretować z ostrożnością ze względu na mały rozmiar podgrup i brak istotności statystycznej dla OS we wszystkich randomizowanych populacjach.

Postać dożylna

Prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 1. mające na celu określenie dawki (MDX1106-03)
Bezpieczeństwo i tolerancję niwolumabu oceniano w prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 1. z zastosowaniem różnych dawek, w różnych typach nowotworów, w tym w czerniaku. Spośród 306 pacjentów zakwalifikowanych do tego badania 107 miało czerniaka i otrzymywało niwolumab w dawce 0,1 mg/kg mc., 0,3 mg/kg mc., 1 mg/kg mc., 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. maksymalnie przez 2 lata. W tej populacji pacjentów obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 33 pacjentów (31%), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,9 miesiąca (95% CI: 17,0; nieosiągnięte). Mediana PFS wynosiła 3,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 9,3). Mediana OS wynosiła 17,3 miesiąca (95% CI: 12,5; 37,8), a oszacowane wskaźniki OS wynosiły 42% (95% CI: 32; 51) po 3 latach, 35% (95% CI: 26; 44) po 4 latach i 34% (95% CI: 25; 43) po 5 latach (z najkrótszym okresem obserwacji wynoszącym 45 miesięcy).

Postać dożylna

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209172)
Badanie CA209172 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z czerniakiem z przerzutami w III (nieoperacyjnym) lub IV stadium zaawansowania, po wcześniejszym leczeniu obejmującym

przeciwciało monoklonalne anty-CTLA-4. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 1008 leczonych pacjentów, 103 (10%) miało czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej, 66 (7%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 165 (16%) miało bezobjawowe, leczone lub nieleczone przerzuty do OUN, 13 (1,3%) miało leczone przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, 25 (2%) miało chorobę autoimmunologiczną a u 84 (8%) wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.–4. związane z wcześniejszym leczeniem anty-CTLA-4. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych, a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W tabeli 19. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie odsetka odpowiedzi ocenianego przez badacza w 12. tygodniu.

Tabela 19.: Odsetek odpowiedzi w 12. tygodniu - odpowiedź u wszystkich pacjentów poddawanych ocenie i w zależności od podgrupy (CA209172)

	Całkowity	**Czerniak gałki ocznej/ błony naczyniowej**	**Stopień sprawności ECOG 2**	**Przerzuty do OUN**	**Choroba autoimmuno -logiczna**	**Działanie niepożądane pochodzenia immunologi-cznego stopnia 3.–4. związane z leczeniem anty-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] Odpowiedzi oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 dla 588/1008 (58,3%) pacjentów, którzy kontynuowali leczenie do 12. tygodnia i u których wykonano kolejne prześwietlenie w 12. tygodniu.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w monoterapii w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii (CA209067)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. lub niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. wobec ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209067). Różnice między obu grupami otrzymującymi niwolumab zostały ocenione opisowo. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania. Pacjenci musieli mieć ogólny stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Do badania włączono pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nieoperacyjnego lub z przerzutami czerniaka. Wcześniejsze leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe było dozwolone, jeżeli zakończyło się co najmniej 6 tygodni przed randomizacją. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Zrandomizowano łącznie 945 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 314), niwolumabem w monoterapii (n = 316) lub ipilimumabem w monoterapii (n = 315). Pacjentom z grupy otrzymującej leczenie skojarzone podawano niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. przez 60 minut oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. przez 90 minut we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, po czym podawano niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci z grupy leczonej niwolumabem w monoterapii otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci w grupie porównawczej otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. oraz placebo dopasowane do niwolumabu we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, a następnie placebo co 2 tygodnie. Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 (≥ 5% vs < 5% ekspresji na błonie komórkowej guza), statusu mutacji BRAF oraz stadium M według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Ocenę guza wykonywano 12 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni

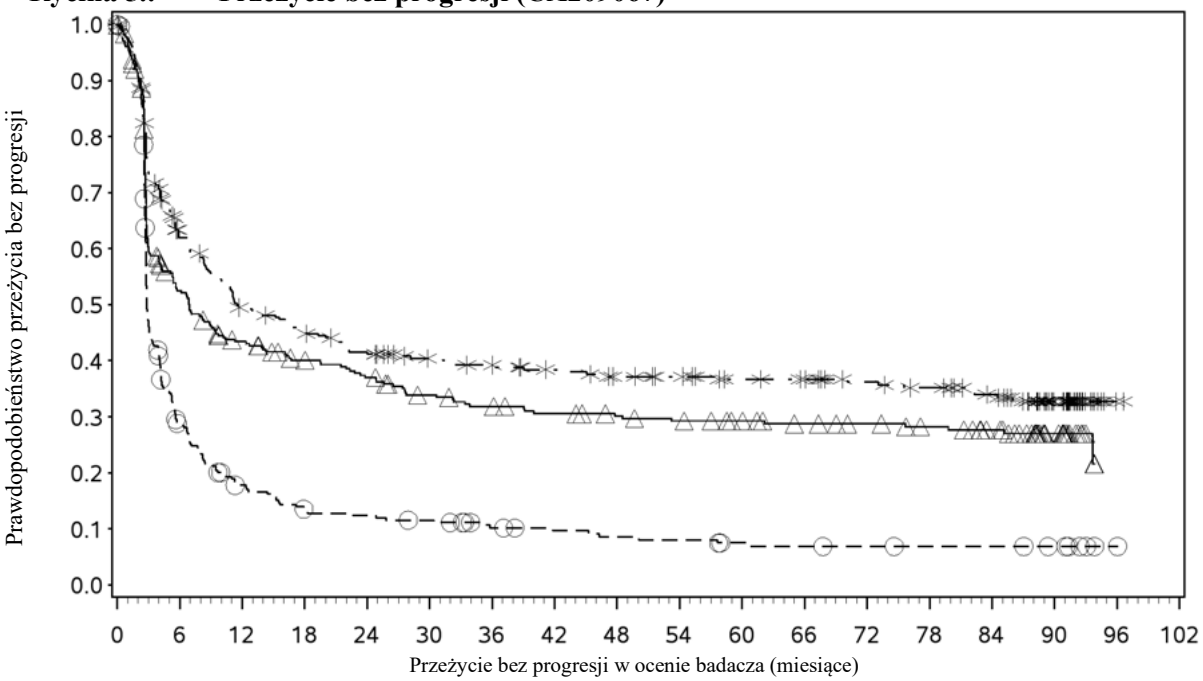
przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji i OS. Oceniano również ORR oraz czas trwania odpowiedzi.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona we wszystkich trzech grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 18–90 lat), 65% pacjentów stanowili mężczyźni, a 97% pacjentów było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (73%) lub 1 (27%). U większości pacjentów choroba była w stadium stopnia IV (93%) wg AJCC; u 58% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Dwadzieścia dwa procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie adiuwantowe. Trzydzieści dwa procent pacjentów miało czerniaka z mutacją BRAF; 26,5% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na błonie komórkowej guza ≥ 5%. Cztery procent pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 36% pacjentów wyjściowa aktywność LDH była wyższa niż górna granica normy w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 na komórkach guza, rozkład pacjentów we wszystkich trzech badanych grupach był zrównoważony. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

W analizie pierwotnej (z minimalnym okresem obserwacji do 9 miesięcy) mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca w grupie niwolumabu w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; p < 0,0001). Mediana PFS wynosiła 11,5 miesiąca w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Wyniki z analizy opisowej dotyczące PFS (z minimalnym okresem obserwacji 90 miesięcy) przedstawione są na rycinie 5. (wszystkie populacje randomizowane), rycinie 6. (punkt odcięcia 5% ekspresji PD-L1 na komórkach guza) i rycinie 7. (punkt odcięcia 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Rycina 5.: Przeżycie bez progresji (CA209067)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

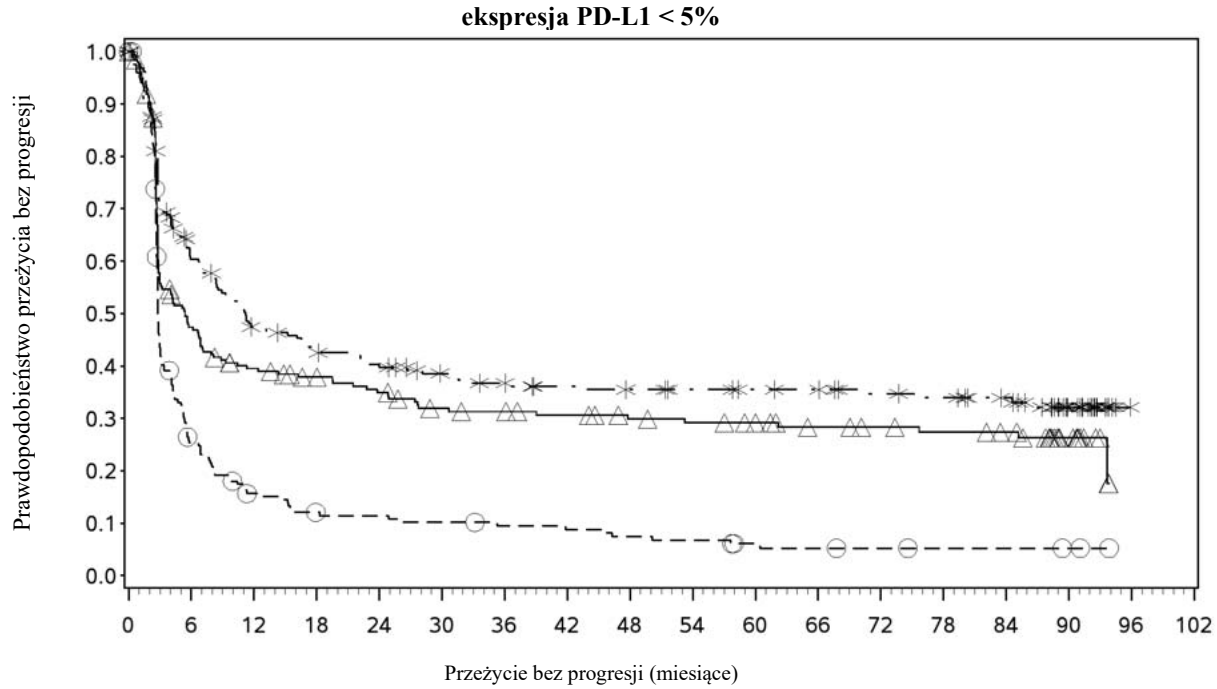
- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 189/314), mediana i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
wartość PFS w 12. miesiącu i 95% CI: 49% (44; 55), wartość PFS w 60. miesiącu i 95% CI: 36% (32; 42), wartość PFS w 90. miesiącu i 95% CI: 33% (27; 39)

----△---- Niwolumab (zdarzenia: 208/316), mediana i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
wartość PFS w 12. miesiącu i 95% CI: 42% (36; 47), wartość PFS w 60. miesiącu i 95% CI: 29% (24; 35), wartość PFS w 90. miesiącu i 95% CI: 27% (22; 33)

- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 261/315), mediana i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
wartość PFS w 12. miesiącu i 95% CI: 18% (14; 23), wartość PFS w 60. miesiącu i 95% CI: 8% (5; 12), wartość PFS w 90. miesiącu i 95% CI: 7% (4; 11)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Rycina 6.: Przeżycie bez progresji w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067)



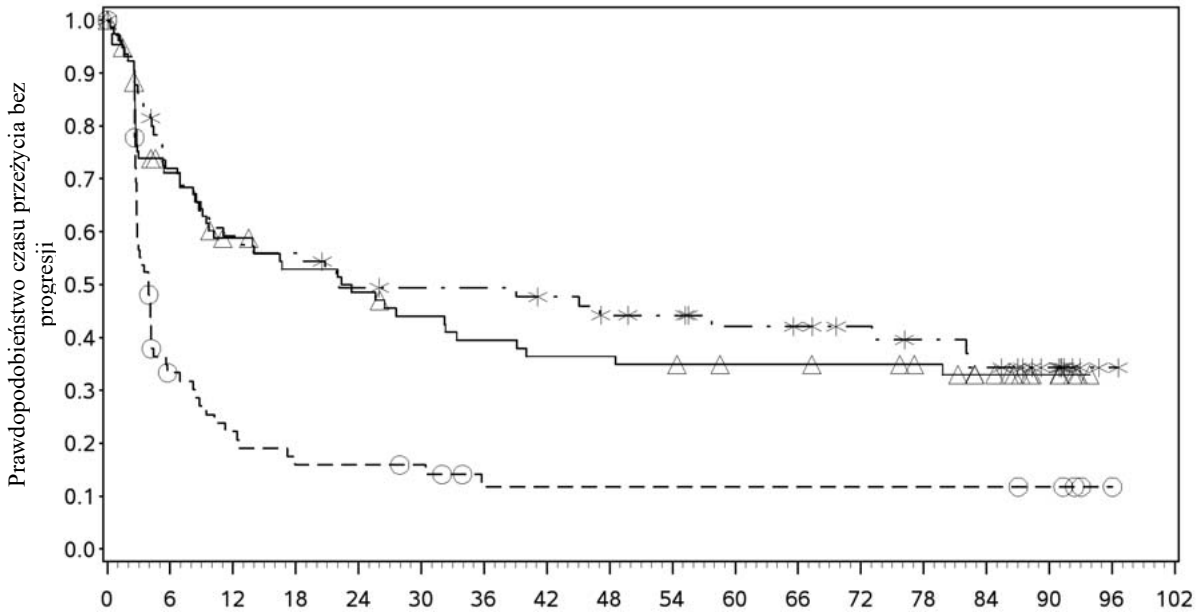
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 127/210); mediana i 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 139/208), mediana i 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 171/202), mediana i 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



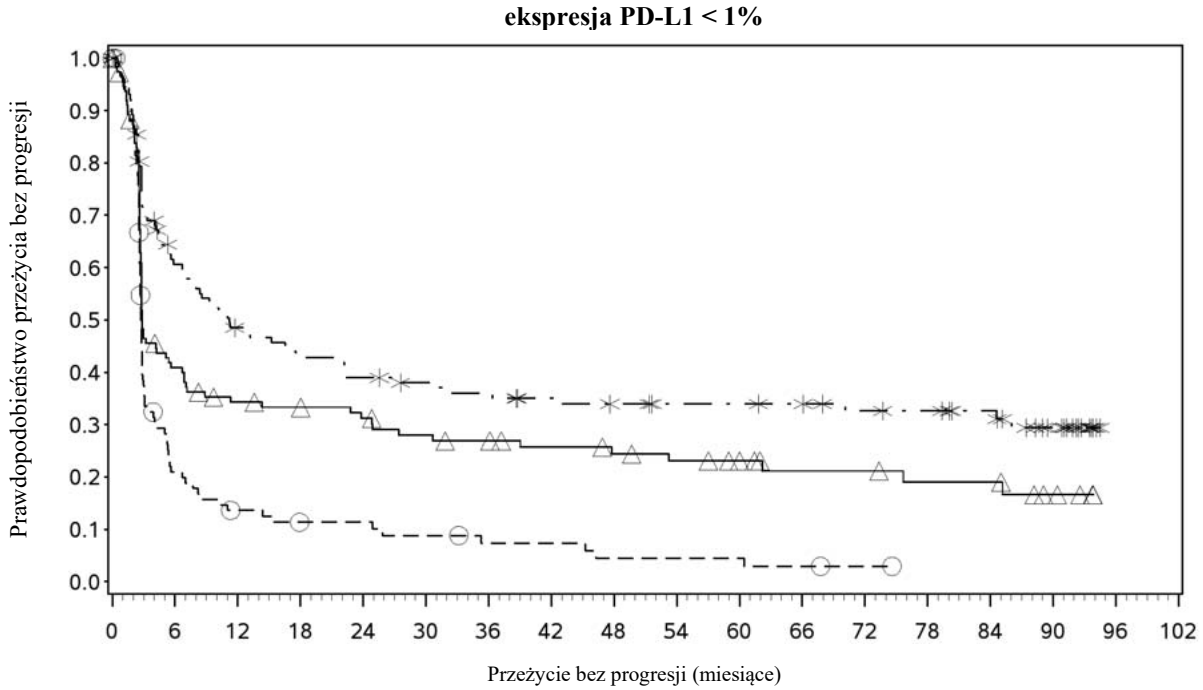
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 36/68); mediana i 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 48/80), mediana i 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 60/75), mediana i 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Rycina 7.: Przeżycie bez progresji w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067)



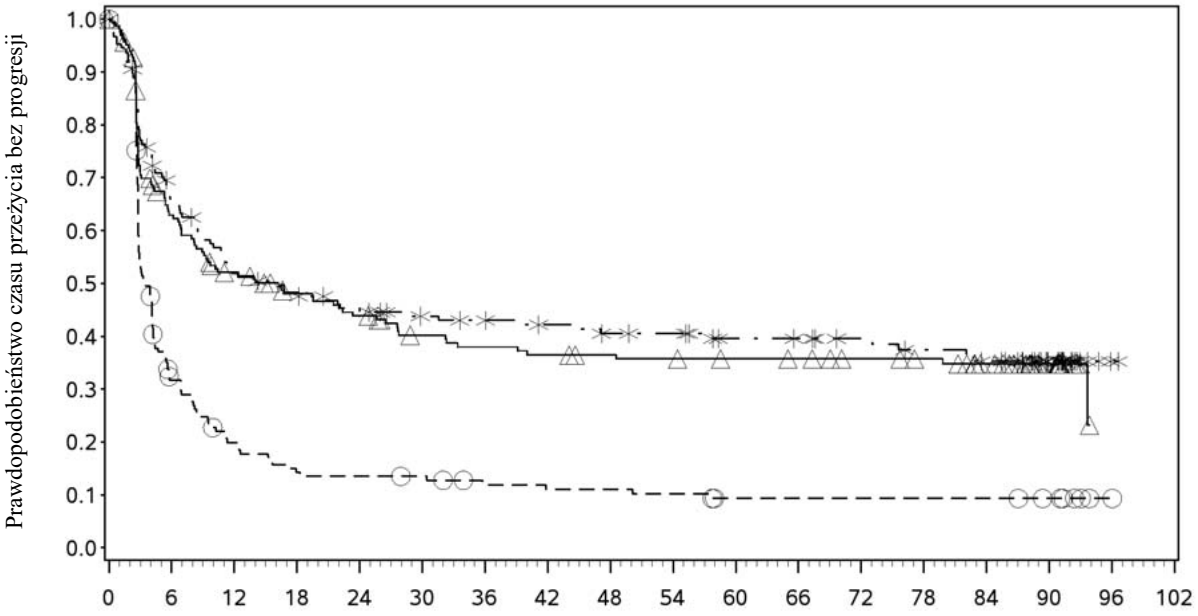
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/123); mediana i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 85/117), mediana i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 94/113), mediana i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 90/155); mediana i 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 102/171), mediana i 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 137/164), mediana i 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

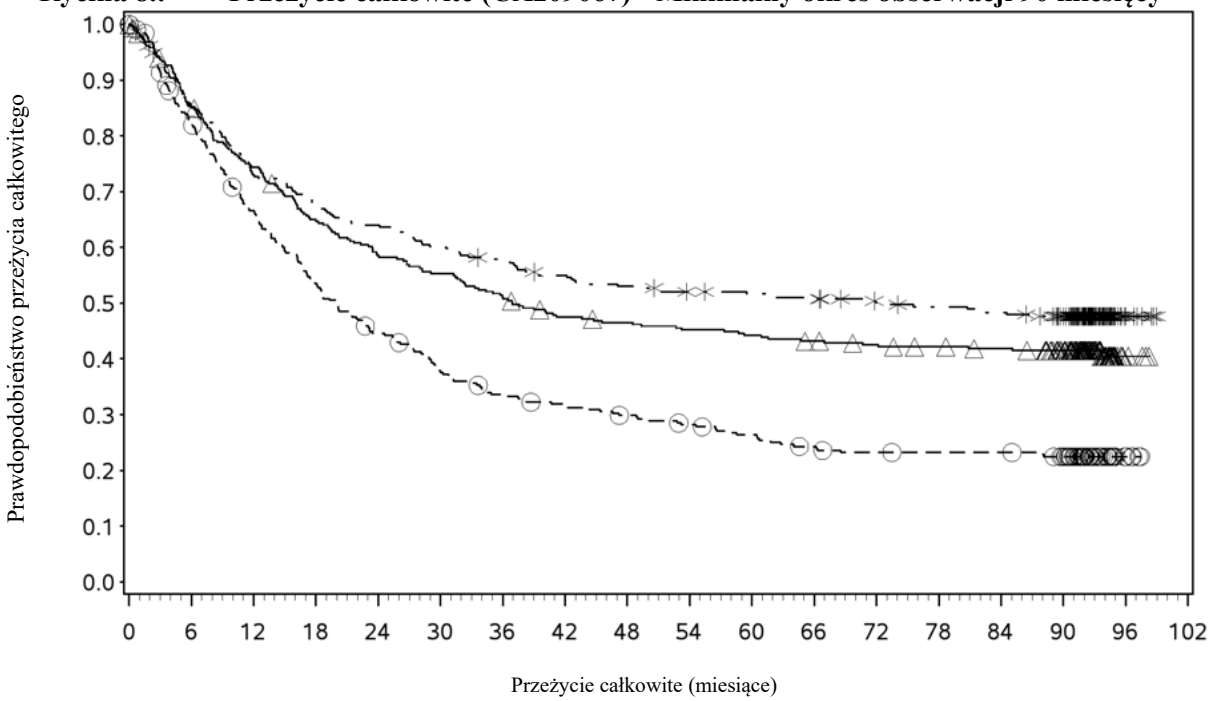
Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Końcową (główną) analizę OS przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 28 miesięczny okres obserwacji. W 28. miesiącu nie osiągnięto mediany OS w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy ipilimumabu, gdzie mediana OS wynosiła 19,98 miesiąca (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; wartość p: < 0,0001). Nie osiągnięto mediany OS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do grupy ipilimumabu (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; wartość p: < 0,0001).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 90 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z pierwotną analizą. Wyniki OS z tej analizy przedstawiono na rycinie 8. (wszyscy randomizowani pacjenci), rycinach 9. i 10. (punkt odcięcia 5% i 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Analiza OS nie została dostosowana do wzięcia pod uwagę kolejnych terapii. Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 36,0%, 49,1% i 66,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciałem anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) zastosowano odpowiednio u 19,1%, 34,2% i 48,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu.

Rycina 8.: Przeżycie całkowite (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 162/314), mediana i 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
wartość OS i 95% CI w 12. miesiącu: 73% (68; 78), 24. miesiącu: 64% (59; 69), 36. miesiącu: 58% (52; 63), 60. miesiącu: 52% (46; 57) i 90. miesiącu: 48% (42; 53)

----△---- Niwolumab (zdarzenia: 182/316), mediana i 95% CI: 36,93 miesiąca (28,25; 58,71)
wartość OS i 95% CI w 12. miesiącu: 74% (69; 79), 24. miesiącu: 59% (53; 64), 36. miesiącu: 52% (46; 57), 60. miesiącu: 44% (39; 50) i 90. miesiącu: 42% (36; 47)

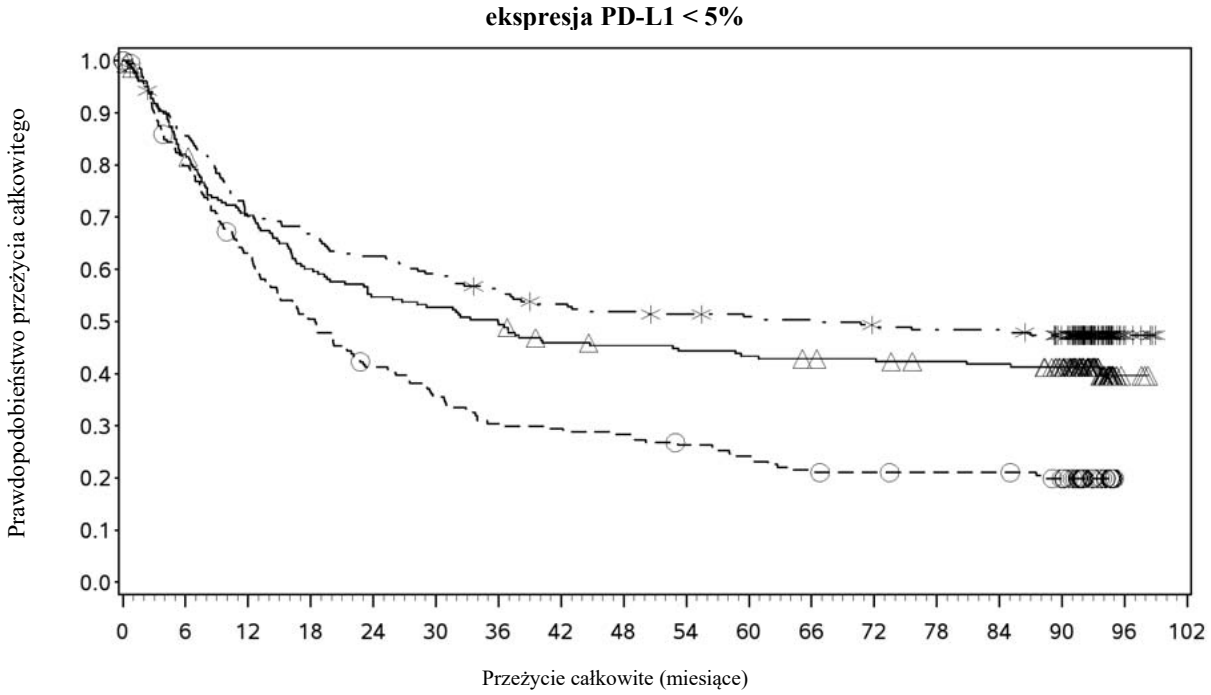
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 235/315), mediana i 95% CI: 19,94 miesiąca (16,85; 24,61)
wartość OS i 95% CI w 12. miesiącu: 67% (61; 72), 24. miesiącu: 45% (39; 50), 36. miesiącu: 34% (29; 39), 60. miesiącu: 26% (22; 31) i 90. miesiącu: 22% (18; 27)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Rycina 9.: Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



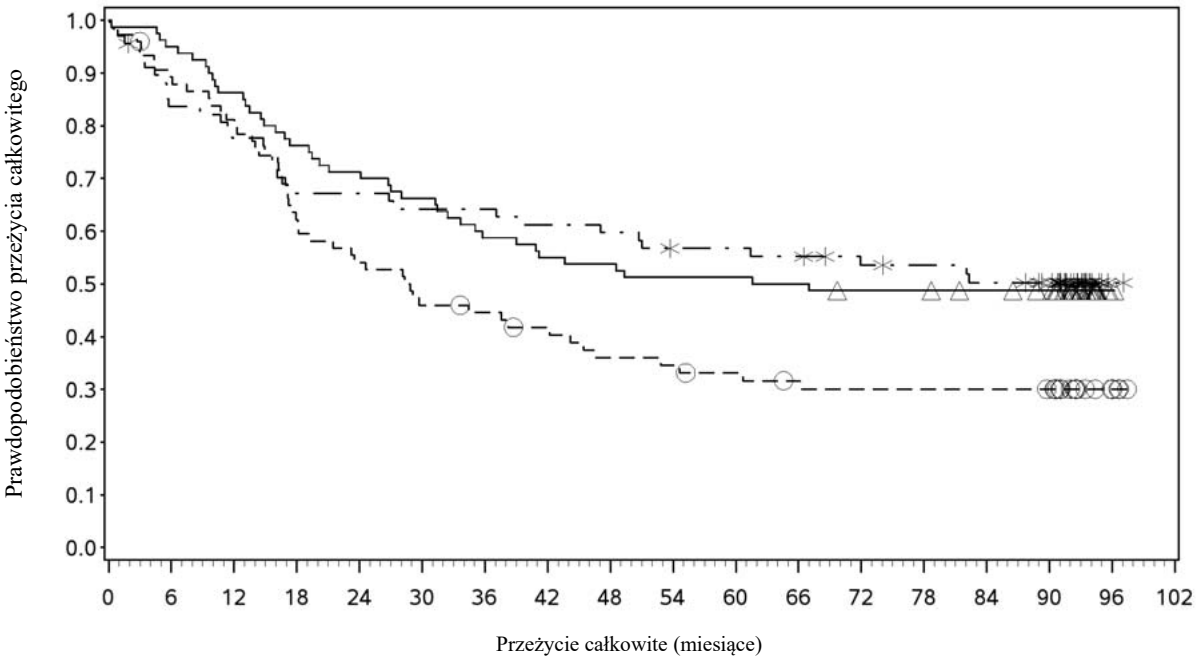
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 109/210), mediana i 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 121/208), mediana i 95% CI: 35,94 miesiąca (23,06; 60,91)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 157/202), mediana i 95% CI: 18,40 miesiąca (13,70; 22,51)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07);

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

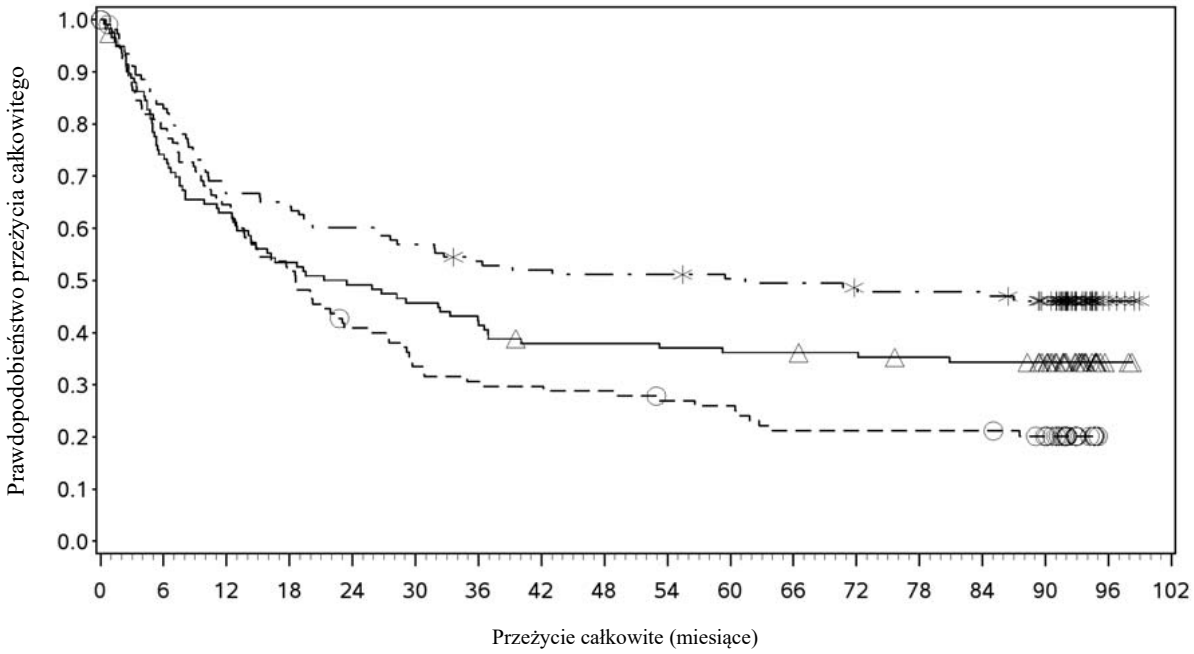
Niwolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Niwolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 33/68), mediana i 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 41/80), mediana i 95% CI: 64,28 miesiąca (33,64; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 51/75), mediana i 95% CI: 28,88 miesiąca (18,10; 44,16)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57);

Rycina 10.: Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy

ekspresja PD-L1 < 1%



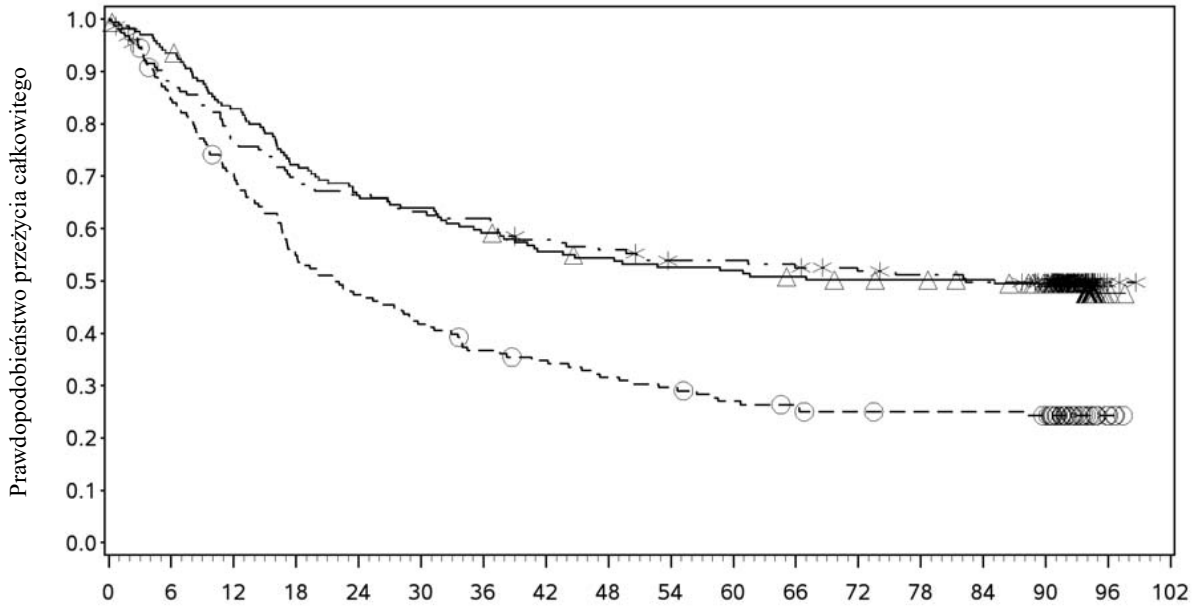
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 66/123), mediana i 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 76/117), mediana i 95% CI: 23,46 miesiąca (13,01; 36,53)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 87/113), mediana i 95% CI: 18,56 miesiąca (13,67; 23,20)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99);

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/155), mediana i 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)
----△---- Niwolumab (zdarzenia: 86/171); mediana i 95% CI: 85,09 miesiąca (39,00; N.A.)
- - -❍- - - Ipilimumab (zdarzenia: 121/164), mediana i 95% CI: 21,49 miesiąca (16,85; 29,08)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37);

Minimalny okres obserwacji do oceny ORR wynosił 90 miesięcy. Odpowiedzi zebrano w tabeli 20.

Tabela 20.: Odpowiedź obiektywna (CA209067)

	niwolumab + ipilimumab (n = 314)	niwolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Odpowiedź obiektywna	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Iloraz szans (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Odpowiedź całkowita (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilizacja choroby (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (zakres), miesiące	N.A. (69,1–N.A.)	90,8 (45,7–N.A.)	19,3 (8,8–47,4)
Odsetek ≥12 miesięcy trwania	68%	73%	44%
Odsetek ≥24 miesięcy trwania	58%	63%	30%
ORR (95% CI) w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
< 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

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano istotną korzyść dotycząca PFS i OS oraz większy ORR w porównaniu z samym ipilimumabem. Obserwowane po 18 miesiącach wyniki dotyczące PFS i po 28 miesiącach wyniki dotyczące ORR i OS były spójne w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, statusu mutacji BRAF, stadium M, wieku, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz wyjściowej aktywności LDH. Obserwacja była zgodna z wynikami dotyczącymi OS z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 90 miesięcy.

Wśród 131 pacjentów, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych wartość ORR wynosiła 71% (93/131), przy czym u 20% (26/131) wystąpiła odpowiedź całkowita a mediana OS nie została osiągnięta, po 28 miesiącach obserwacji.

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano większą odpowiedź obiektywną niż dla ipilimumabu bez względu na stopień ekspresji PD-L1. Po 90 miesiącach obserwacji wartości ORR były większe dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z niwolumabem w monoterapii dla wszystkich poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza (tabela 19.) z najlepszą odpowiedzią ogółu odpowiedzi całkowitej korelującą z poprawą współczynnika przeżycia.

Po 90 miesiącach obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥5 % wynosiła 78,19 miesiąca (zakres: 18,07–N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 77,21 miesiąca (zakres: 26,25–N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 31,28 miesiąca (zakres: 6,08–N.A.) w ramieniu ipilimumabu. Dla poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza <5%, mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 61,93-N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 90,84 miesiąca (zakres: 50,43-N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 19,25 miesiąca (zakres: 5,32-47,44) w ramieniu ipilimumabu.

Nie można w wiarygodny sposób ustalić wyraźnych wartości progowych ekspresji PD-L1 biorąc pod uwagę ważne punkty końcowe dotyczące odpowiedzi guza, PFS i OS. Wyniki wielowymiarowej analizy eksploracyjnej zidentyfikowały elementy charakterystyki pacjentów i guza (sprawność w skali ECOG, stadium M, wyjściowa aktywność LDH, status mutacji BRAF, status PD-L1 oraz płeć), które mogą wpływać na wyniki przeżycia.

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF:
Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,76 miesiąca (95% CI: 8,28; 32,0) i 11,7 miesiąca (95% CI: 7,0; 19,32), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 5,62 miesiąca (95% CI: 2,79; 9,46) i 8,18 miesiąca (95% CI: 5,13; 19,55). U pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 3,09 miesiąca (95% CI: 2,79; 5,19) i 2,83 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem ORR wynosił odpowiednio 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) i 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii ORR wynosił odpowiednio 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) i 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). U pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii odsetek ORR wyniósł odpowiednio 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) i 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) mediana OS nie została osiągnięta w grupie leczenia skojarzonego i wyniosła 45,5 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów z mutacją BRAF (V600) mediana OS w grupie ipilimumabu w monoterapii wyniosła 24,6 miesiąca. U pacjentów bez mutacji BRAF (V600) mediana OS wyniosła 39,06 miesiąca w grupie leczenie skojarzonego, 34,37 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii i 18,5 miesiąca w grupie ipilimumabu w monoterapii. Współczynniki ryzyka dla OS dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs. niwolumab w monoterapii wynosiły 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) dla pacjentów z mutacją BRAF (V600) i 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) dla pacjentów bez mutacji BRAF.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 2. dotyczące leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz ipilimumabem (CA209069)
Badanie CA209069 było randomizowanym badaniem fazy 2., prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z samym ipilimumabem u 142 pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem z podobnymi kryteriami włączenia jak w badaniu CA209067 i analizą pierwotną u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (77% pacjentów). Oceniany przez badacza ORR wynosił 61% (95% CI: 48,9; 72,4) w ramieniu leczenia skojarzonego (n = 72) wobec 11% (95% CI: 3,0; 25,4) w ramieniu ipilimumabu (n = 37). Oceniony 2 i 3 letni współczynnik OS wynosił odpowiednio 68% (95% CI: 56, 78) i 61% (95% CI: 49, 71) dla leczenia skojarzonego (n = 73) i odpowiednio 53% (95% CI: 36, 68) i 44% (95% CI: 28, 60) dla ipilimumabu (n = 37).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

Postać dożylna

Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CA209816)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawanych przez 3 cykle oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą

otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209816). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, z mierzalną chorobą (według kryteriów RECIST w wersji 1.1), z potwierdzonym histologicznie, operacyjnym NDRP w stadium IB (≥ 4 cm), II lub IIIA [zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC (ang. Union for International Cancer Control)].

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II–IIIA zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco.

Badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą typu N2 z guzami naciekającymi również śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę lub z osobnymi guzkami nowotworowymi w innym płacie po tej samej stronie.

Z badania wykluczono pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, ze stwierdzonymi mutacjami w genie EGFR lub translokacjami w genie ALK (badanie w kierunku mutacji w genie EGFR lub translokacji w genie ALK nie było obowiązkowe w momencie włączenia do badania), neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej. Randomizacja była stratyfikowana według poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub niemierzalny), stopnia zaawansowania choroby (IB/II vs IIIA) oraz płci (mężczyzna vs kobieta). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Zrandomizowano łącznie 358 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 179) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 179). Pacjenci z grupy niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 360 mg podawanej dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Pacjenci z grupy chemioterapii otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała paklitaksel 175 mg/m^2 pc. lub 200 mg/m^2 pc. i karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (dowolna histologia); pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny niepłaskonabłonkowy); albo gemcytabinę 1000 mg/m^2 pc. lub 1250 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny płaskonabłonkowy). W grupie otrzymującej chemioterapię dwie dodatkowe opcje schematu leczenia obejmowały winorelbinę 25 mg/m^2 pc. lub 30 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc.; albo docetaksel 60 mg/m^2 pc. lub 75 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. (dowolna histologia).

Oceny guza dokonano na początku badania, w ciągu 14 dni od zabiegu chirurgicznego, co 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i co roku przez 5 lat, aż do nawrotu lub progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) na podstawie oceny BICR oraz odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. *pathological complete response rate*, pCR) na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded-independent pathology review*, BIPR). OS był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności, a eksploracyjne punkty końcowe obejmowały wykonalność zabiegu chirurgicznego.

Charakterystyka wyjściowa w populacji ITT była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 34-84 lata); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 7% miało ≥ 75 lat; 50% pacjentów było Azjatami, a 47% przedstawicielami rasy białej, 71% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (67%) lub 1 (33%); 50% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 43% PD-L1 < 1%, 5% pacjentów miało stadium zaawansowania choroby IB, 17% miało stadium zaawansowania IIA, 13% miało stadium zaawansowania IIB, a 64% stadium zaawansowania IIIA; u 51% występował typ histologiczny płaskonabłonkowy, a u 49% typ histologiczny niepłaskonabłonkowy; 89% paliło tytoń obecnie lub w przeszłości. Ostateczny zabieg chirurgiczny przeprowadzono u 83% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 75% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię. Układowe leczenie uzupełniające zastosowano u 14,8% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 25% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię.

W końcowej analizie pCR i uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej EFS (minimalny okres obserwacji 21 miesięcy) wykazano statystycznie istotną poprawę pCR i EFS u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. *pathological complete response rate*, pCR) wyniósł 24% u pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i 2,2% u pacjentów z grupy otrzymującej samą chemioterapię (różnica pCR 21,6; 99% CI: 13,0; 30,3; iloraz szans pCR 13,9; 99% CI: 3,49; 55,75; stratyfikowana wartość p< 0,0001). Mediana EFS wyniosła 31,6 miesiąca u pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i 20,8 miesiąca u pacjentów z grupy otrzymujących samą chemioterapię (HR = 0,63; 97,38% CI: 0,43; 0,91; wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang 0,0052). W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej HR dla OS (minimalny okres obserwacji 21 miesięcy) wynosił 0,57 (99,67% CI: 0,30; 1,07) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

W analizie końcowej OS z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 59,9 miesiąca HR dla OS wynosił 0,72 (95,18% CI: 0,52; 1,00) ze statystycznie istotną wartością p wynoszącą 0,0479 (stratyfikowany test logarytmicznych rang) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

Analiza eksploracyjna podgrup według ekspresji PD-L1 i stopnia zaawansowania choroby
Kluczowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% i stopniem zaawansowania choroby II-IIIA na podstawie analizy eksploracyjnej z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II–IIIA* (CA209816)

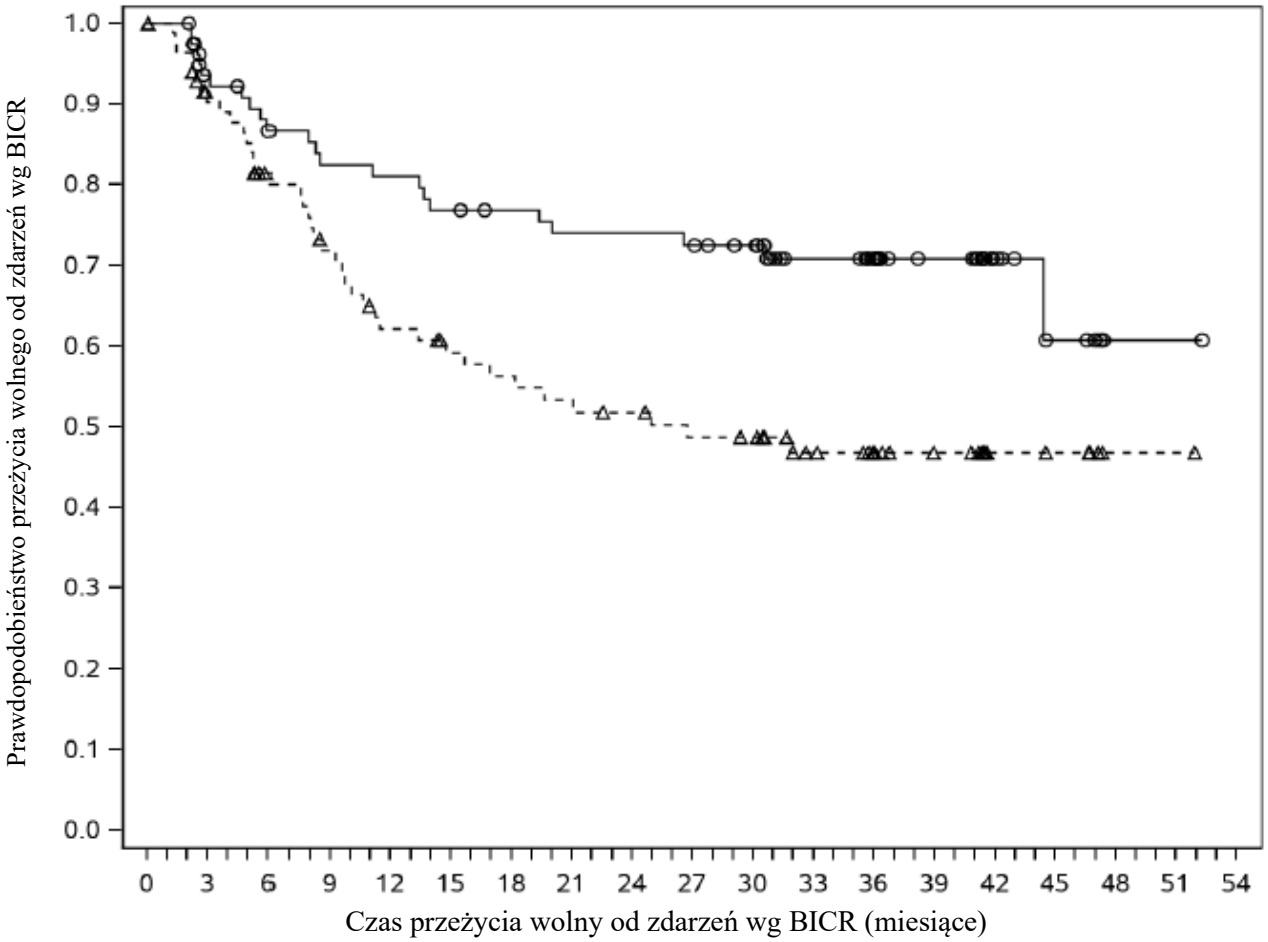
	niwolumab + chemioterapia (n = 81)	chemioterapia (n = 86)
Czas przeżycia wolny od zdarzeń wg BICR		
Zdarzenia	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)	0,49 (0,29; 0,83)	
Mediana (miesiące)[b] (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna wg BIPR		
Odpowiedzi	26 (32,1%)	2 (2,3%)
(95% CI)[c]	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Różnica w pCR (95% CI)[d]	29,8% (19,0; 40,7)	

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[c] Na podstawie metody Cloppera-Pearsona.
[d] Dwustronny przedział ufności 95% dla nieważonej różnicy obliczono, stosując metodę Newcomba.
* Wydanie 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC.

Minimalny okres obserwacji EFS wynosił 32,9 miesiąca, dane dostępne na dzień: 6 września 2022 r.
Dane pCR dostępne na dzień: 28 lipca 2020 r.

Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca, przedstawiono na rycinie 11.

Rycina 11.: Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA (CA209816)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

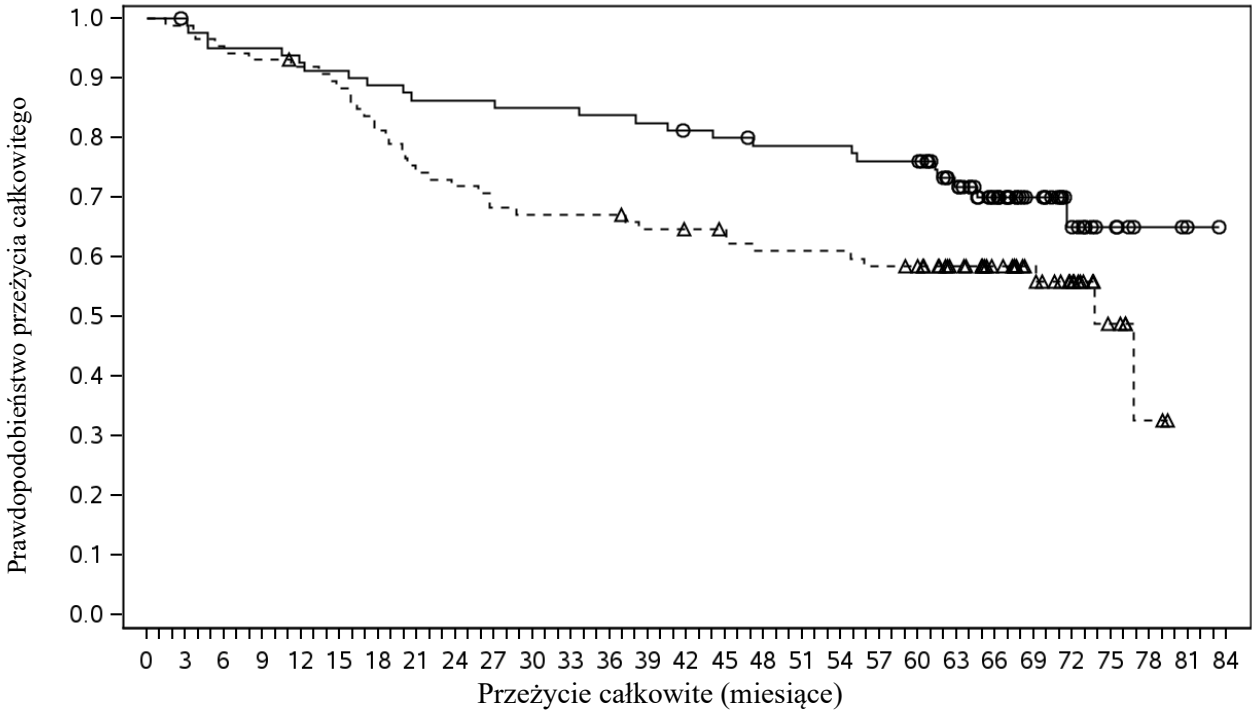
—○—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 22/81), mediana i 95% CI: NR (44,42; NR)
- - -△- - - Chemioterapia (zdarzenia: 39/86), mediana i 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 6 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

W czasie aktualizacji analizy EFS przeprowadzono uprzednio zdefiniowaną analizę okresową OS (minimalny okres obserwacji 32,9 miesiąca). W eksploracyjnej analizie opisowej HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA wynosił 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.

W analizie końcowej (minimalny okres obserwacji 59,9 miesiąca) HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II, IIIA wynosił 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią. Odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 12.

Rycina 12.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIA (CA209816)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

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

—○— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 24/81), mediana i 95% CI: NR (71,59; NR)

- - -△- - - Chemioterapia (zdarzenia: 38/86), mediana i 95% CI: 73,72 (47,34; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 stycznia 2025 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 59,9 miesiąca

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe NDRP

Postać dożylna

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie fazy 3. porównujące leczenie neoadiuwantowe z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny wobec chemioterapii opartej na pochodnych platyny z następczym leczeniem adiuwantowym z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii z placebo (CA20977T)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawanych przez 4 cykle, a następnie niwolumabu w monoterapii, oceniano w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA20977T). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, z podejrzewanym lub potwierdzonym histologicznie, operacyjnym NDRP w stadium IIA (> 4 cm) do IIIB (T3-T4 N2) (zgodnie z wydaniem 8. kryteriów oceny stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium IIA–IIIB zgodnie z wydaniem 8. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości > 4 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę,

nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco.

Z badania wykluczono pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, mutacjami w genie EGFR lub stwierdzonymi translokacjami w genie ALK (badanie w kierunku translokacji w genie ALK nie było obowiązkowe w momencie włączenia do badania), przerzutami do mózgu, neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego, śródmiąższową chorobą płuc lub czynnym, niezakaźnym zapaleniem płuc (objawowym i (lub) wymagającym leczenia), czynną chorobą autoimmunologiczną lub schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej.

Zrandomizowano łącznie 461 pacjentów do leczenia albo niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie niwolumabem w monoterapii (n = 229) albo chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie placebo (n = 232). W fazie leczenia neoadiuwantowego, pacjenci otrzymywali albo niwolumab w dawce 360 mg podawany dożylnie przez 30 minut i chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, podawane co 3 tygodnie, albo placebo i chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, podawane co 3 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, aż do 4 cykli. U pacjentów w obu grupach leczenia można było zastosować radioterapię pooperacyjną (ang. post-operative radiation therapy, PORT) w ramach standardowej opieki. W fazie leczenia adiuwantowego, w ciągu 90 dni po zabiegu chirurgicznym, pacjenci otrzymywali albo niwolumab w dawce 480 mg podawany dożylnie przez 30 minut co 4 tygodnie albo placebo podawane co 4 tygodnie, do czasu progresji choroby, jej nawrotu lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, aż do 13 cykli. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała paklitaksel 175 mg/m^2 pc. lub 200 mg/m^2 pc. i karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (dowolna histologia); pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i cisplatynę 75 mg/m^2 pc. lub karboplatynę AUC 5 lub AUC 6 (typ histologiczny niepłaskonabłonkowy); albo cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i docetaksel 75 mg/m^2 pc. (typ histologiczny płaskonabłonkowy).

Czynnikami stratyfikacji randomizacji były: poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% vs nieokreślony/niemożliwy do oceny), stopień zaawansowania choroby (II stopień vs III stopień) i histologia guza (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowego). Poziomy ekspresji PD-L1 na komórkach guza oceniano z użyciem testu IHC 28-8 pharmDx. Ocen guza dokonywano na początku badania, w ciągu 14 dni od podania ostatniej dawki leczenia neoadiuwantowego i przed zabiegiem chirurgicznym, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego po zabiegu chirurgicznym, co 12 tygodni od podania pierwszej dawki leczenia adiuwantowego przez 2 lata, a następnie co 24 tygodnie aż do 5 lat, do czasu nawrotu lub progresji choroby potwierdzonej przez BICR.

Spośród 442 pacjentów w badaniu CA20977T, 256 (58%) miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% na podstawie testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: 35 do 86 lat); 55% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 7% miało ≥ 75 lat; 69% pacjentów było rasy białej, 28% stanowili Azjaci, 2% pacjentów było rasy czarnej a 75% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (59%) lub 1 (41%); 36% pacjentów miało chorobę w stadium zaawansowania II a 63% w stadium zaawansowania III; 24% pacjentów miało chorobę typu N1 a 39% chorobę typu N2; w przypadku 25% pacjentów występowało zajęcie jednej stacji, a w przypadku 14% wielu stacji; 61% pacjentów miało guzy o typie histologicznym nabłonkowym a 39% guzy o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym; 91% pali lub paliło tytoń w przeszłości.

U siedemdziesięciu ośmiu procent pacjentów z grupy otrzymującej leczenie neoadiuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenie adiuwantowe niwolumabem, przeprowadzono doszczętny zabieg chirurgiczny w porównaniu do 77% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie neoadiuwantowe placebo w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie placebo. U około 5% pacjentów z każdej grupy leczenia zastosowano pooperacyjną radioterapię.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS) na podstawie oceny BICR. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas przeżycia całkowitego (OS), całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) i znaczną odpowiedź patologiczną zgodnie z oceną przeprowadzoną w warunkach zaślepienia (BIPR).

W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których mediana okresu obserwacji wyniosła 25,4 miesiąca (zakres: 15,7–44,2 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę EFS. W grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab mediana EFS nie została osiągnięta (95% CI: 28,94; NE), a u pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo wyniosła 18,43 miesiąca (95% CI: 13,63; 28,06) (HR = 0,58; 97,36% CI: 0,42; 0,81; wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang 0,00025). W uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których mediana okresu obserwacji wyniosła 41 miesięcy (zakres: 31,3–59,8 miesiąca), mediana OS nie została osiągnięta ani w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab, ani w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo (HR = 0,85, 97,63% CI: 0,58; 1,25).

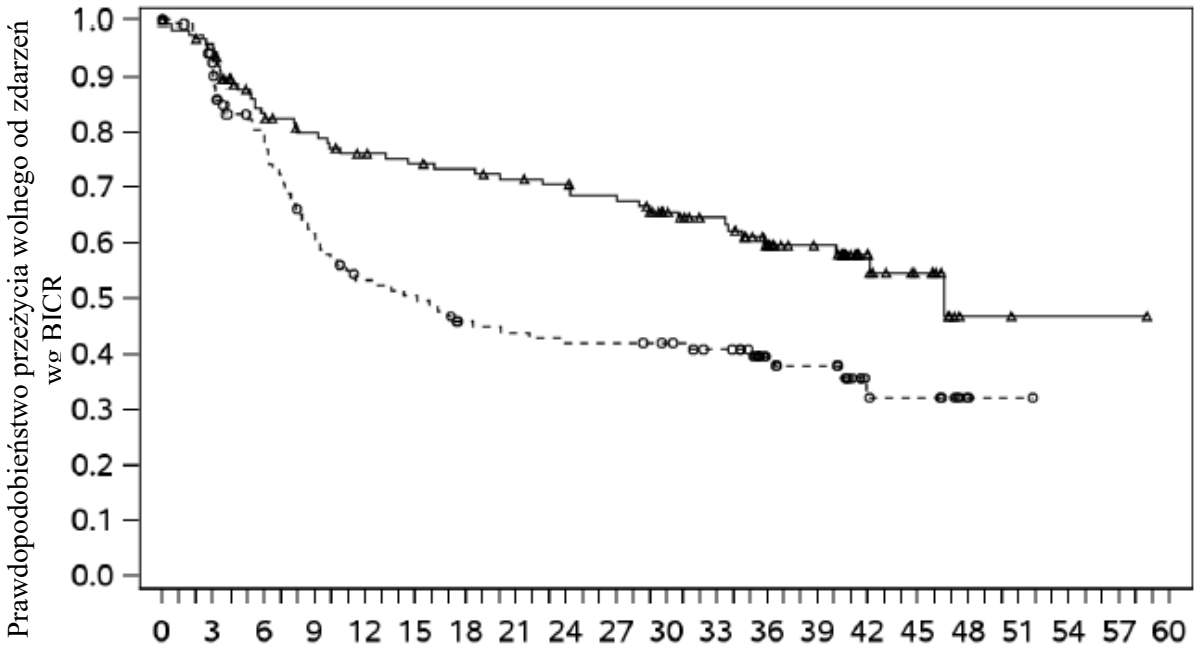
Analiza eksploracyjna podgrup według ekspresji PD-L1 na komórkach guza
EFS dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza i medianą okresu obserwacji wynoszącą 41 miesięcy (zakres: 31,3–59,8 miesiąca) przedstawiono w tabeli 22. i na rycinie 13.

Tabela 22.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA20977T)

	niwolumab z chemioterapią/ niwolumab (n = 128)	**placebo z chemioterapią/ placebo (n = 128)**
Czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS) wg BICR		
Zdarzenia (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediana (miesiące)[a] (95% CI)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Współczynnik ryzyka[b] (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

NE = nieoznaczalne
Minimalny okres obserwacji EFS wynosił 31,3 miesiąca, dane dostępne na dzień: 11 listopada 2024 r.
[a] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[b] Na podstawie niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Rycina 13.: Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA20977T)



Czas przeżycia wolny od zdarzeń wg BICR (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

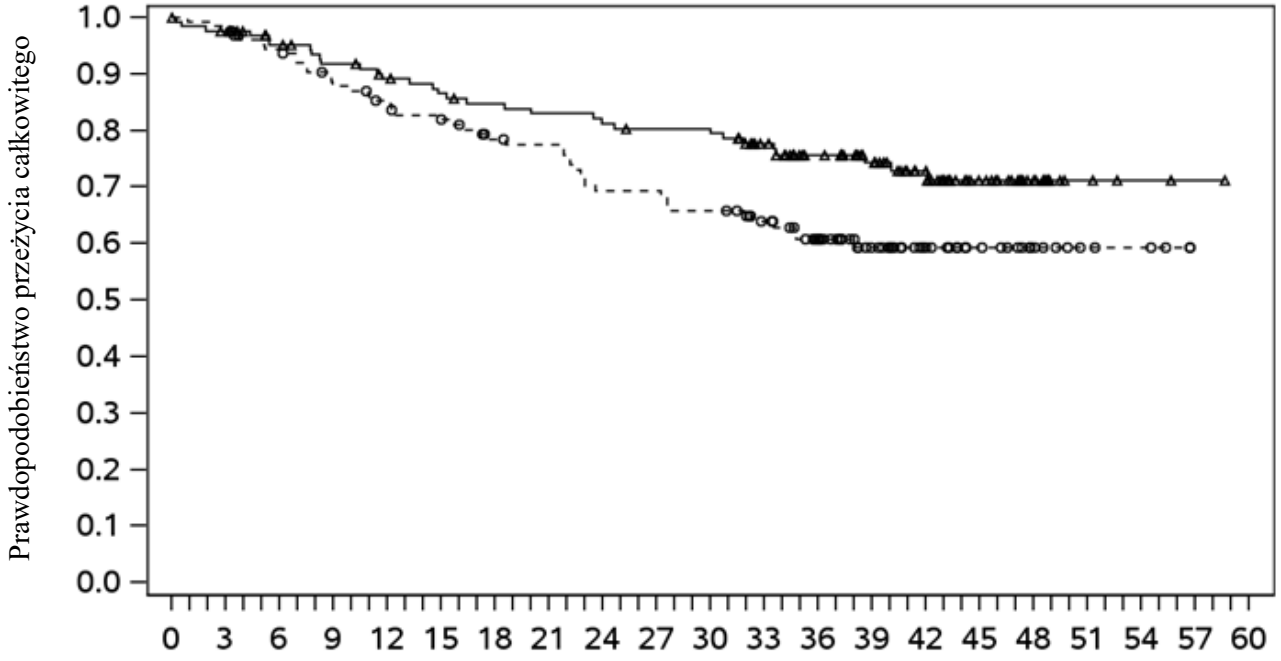
—△—— Niwolumab + chemioterapia/Niwolumab (zdarzenia: 47/128), mediana i 95% CI: 46,55 (35,81; NE)

- - -○- - - Placebo + chemioterapia/Placebo (zdarzenia: 70/128), mediana i 95% CI: 15,08 (9,33; 31,41)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 11 listopada 2024 r., minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca

W czasie aktualizacji analizy EFS przeprowadzono analizę okresową OS (minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca). W eksploracyjnej analizie opisowej HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza wynosił 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) dla grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią/niwolumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią/placebo. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza przedstawiono na rycinie 14.

Rycina 14.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA20977T)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—△—— Niwolumab + chemioterapia/Niwolumab (zdarzenia: 31/128), mediana i 95% CI: NR
- - -❍- - - Placebo + chemioterapia/Placebo (zdarzenia: 46/128), mediana i 95% CI: NR (38,08; NE)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 11 listopada 2024 r., minimalny okres obserwacji 31,3 miesiąca

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii

Płaskonabłonkowy NDRP

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z docetakselem (CA209017)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu 3. fazy (CA209017). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych), u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu dwulekowego schematu chemioterapii na bazie platyny i z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza. Z badania byli wykluczeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, z objawową chorobą śródmiąższową płuc lub z aktywnymi przerzutami do mózgu. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli uzyskano u nich neurologiczny powrót do stanu wyjściowego co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i zakończono u nich leczenie kortykosteroidami, albo stosowano stałą lub zmniejszaną dawkę równoważną < 10 mg prednizonu na dobę.

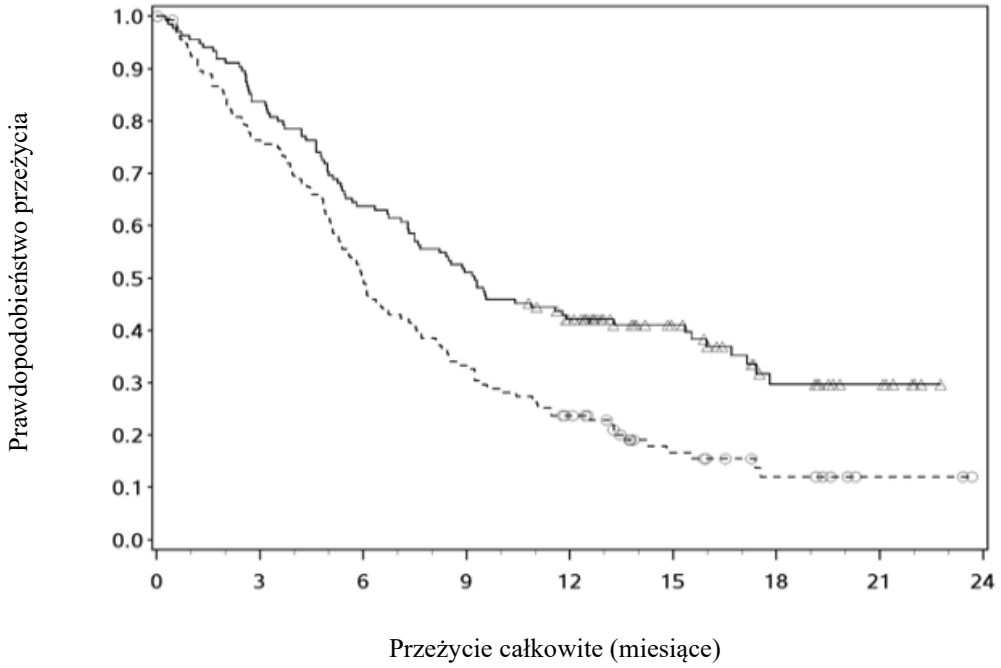
Zrandomizowano łącznie 272 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab (n = 135) w 60 minutowym wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej docetaksel (n = 137) w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co

6 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniane przez badacza PFS i ORR. Dodatkowo poprawę objawów i ogólny stan zdrowia oceniano odpowiednio według wskaźnika przeciętnego obciążenia objawami skali oceny punktowej objawów raka płuc (LCSS) oraz oceny wskaźnika EQ-5D z użyciem wizualnej skali analogowej (EQ-VAS).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona między obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 39–85 lat), przy czym 44% pacjentów było w wieku ≥65 lat, a 11% – w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (93%) i płci męskiej (76%). U trzydziestu jeden procent najlepszą odpowiedzią na ostatni schemat terapeutyczny była progresja choroby, a 45% otrzymało niwolumab w okresie 3 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu leczenia. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (24%) lub 1 (76%).

Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia przedstawiono na rycinie 15.

Rycina 15.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209017)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaksel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

----△---- Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 86/135), mediana i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaksel (zdarzenia: 113/137), mediana i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Zaobserwowane korzyści dotyczące całkowitego przeżycia wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów. Korzyści dotyczące przeżycia zaobserwowano niezależnie od tego, czy u pacjentów występował nowotwór o statusie PD-L1-ujemnym, czy PD-L1-dodatnim (wartość odcięcia dla ekspresji na błonach komórek nowotworowych 1%, 5% lub 10%). Jednak rola tego biomarkera (ekspresja PD-L1 na komórkach guza) nie została w pełni wyjaśniona. W trwającym co najmniej 62,6 miesiące okresie obserwacji zostały wykazane, w sposób spójny w podgrupach pacjentów, korzyści dotyczące OS.

W badaniu CA209017 brała udział ograniczona liczba pacjentów w wieku ≥ 75 lat (11 w grupie niwolumabu i 18 w grupie docetakselu). Niwolumab wykazał mniejszy wpływ na OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76; 4.51), PFS (HR = 1,76; 95%-CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% vs 16,7%). Ze względu na małą liczebność próby nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z tych danych.

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23.: Wyniki skuteczności (CA209017)

	niwolumab (n = 135)		**docetaksel (n = 137)**
	Analiza pierwotna Najkrótszy okres obserwacji: 10,6 miesiąca		
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Współczynnik ryzyka		0,59	
96,85% CI		(0,43; 0,81)	
wartość p		0,0002	
Mediana (95% CI) miesiące	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Iloraz szans (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)	
wartość p		0,0083	
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (0,7%)		0
Odpowiedź częściowa (PR)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Stabilizacja choroby (SD)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta (2,9-20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}-15,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,2 (1,6–11,8)		2,1 (1,8–9,5)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,47; 0,81)	
wartość p		< 0,0004	
Mediana (95% CI) (miesiące)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)

	niwolumab (n = 135)		docetaksel (n = 137)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca			
Przeżycie całkowite[a]			
Zdarzenia	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,47; 0,80)	
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	20,0%		8,8%
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	25,2 (2,9–30,4)		8,4 (1,4^{+}–18,0^{+})
Przeżycie bez progresji			
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	15,6 (9,7, 22,7)		Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 62,6 miesiąca			
Przeżycie całkowite[a]			
Zdarzenia	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Współczynnik ryzyka		0,62	
95% CI		(0,48; 0,79)	
Wartość (95% CI) w 60. miesiącu	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	20,0%		8,8%
(95% CI)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	25,2 (2,9–70,6^{+})		7,5 (0,0^{+}–18,0^{+})
Przeżycie bez progresji			
Wartość (95% CI) w 60. miesiącu	9,4 (4,8, 15,8)		Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.

[a] Sześciu pacjentów (4%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.

"+" Oznacza obserwację cenzorowaną.

Wskaźniki poprawy objawów związanych z chorobą mierzonej wg skali LCSS były podobne w grupie niwolumabu (18,5%) i w grupie docetakselu (21,2%). Średni wskaźnik EQ-VAS zwiększył się z czasem w obu grupach terapeutycznych, co wskazywało na poprawę ogólnego stanu zdrowia u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie.

Postać dożylna

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209063)
Badanie CA209063 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem u 117 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP, u których zastosowano wcześniej dwa lub więcej schematy leczenia przeciwnowotworowego; poza tym kryteria włączenia były podobne jak w badaniu CA209017. Niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. wykazał ORR 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), z medianą OS 8,21 miesiąca (95% CI: 6,05-10,9 miesięcy), i z medianą PFS 1,87 miesiąca (95% CI 1,77-3,15 miesięcy). PFS oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1. Oszacowany współczynnik jednorocznego przeżycia wynosił 41%.

Postać dożylna

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209171)
Badanie CA209171 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z wcześniej leczonym, zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 811 leczonych pacjentów, 103 (13%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 686 (85%) miało < 75 lat a 125 (15%) miało ≥ 75 lat. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W tabeli 24. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie ORR ocenianego przez badacza.

Tabela 24.: ORR na podstawie odpowiedzi pacjentów poddawanych ocenie – całkowity i w zależności od podgrupy (CA209171)

Wyniki	Całkowity	Stopień sprawności ECOG 2	< 75 lat	≥ 75 lat
Odpowiadający N/ Poddawani ocenie N[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] obejmuje potwierdzoną i niepotwierdzoną odpowiedź, prześwietlenia były obowiązkowe jedynie w tygodniu 8./9. oraz tygodniu 52.
[b] CR+PR, przedział ufności na podstawie metody Clopper'a i Pearson'a

Niepłaskonabłonkowy NDRP

Postać dożylna

Randomizowane badanie 3. fazy porównujące niwolumab z docetakselem (CA209057)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami niepłaskonabłonkowego NDRP oceniono w randomizowanym badaniu 3. fazy prowadzonym metodą otwartej próby (CA209057). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby w ciągu lub po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, który mógł obejmować leczenie podtrzymujące, oraz którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Dodatkowy schemat leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) był dopuszczony u pacjentów ze stwierdzoną mutacją EGFR lub translokacją ALK. Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, objawową chorobą śródmiąższową płuc lub aktywnymi przerzutami do mózgu byli wyłączeni z badania. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu zostali włączeni do badania, jeśli ich stan neurologiczny wrócił do wartości wyjściowych co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i albo nie zażywali kortykosterydów, albo otrzymywali stałą lub zmniejszającą się dawkę < 10 mg odpowiedników prednizonu na dobę.

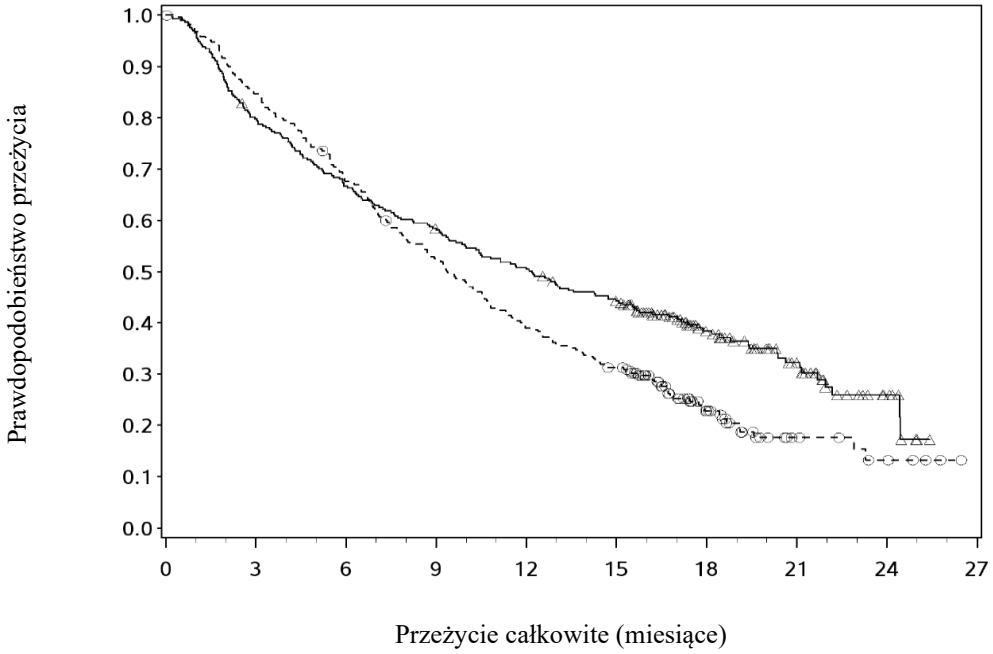
582 pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 292) lub docetakselem w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie (n = 290). Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza wykonywano stosując kryteria RECIST w wersji 1.1. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR oraz PFS. Dodatkowe zaplanowane analizy podgrup przeprowadzono w celu oceny skuteczności ekspresji PD-L1 na wcześniej określonym poziomie 1%, 5% i 10%. Ocena na podstawie poszczególnych przedziałów ekspresji PD-L1 nie była ujęta w planowanej wcześniej analizie ze względu na małą wielkość próbek w przedziałach.

Pobrane przed badaniem wycinki guza zbierano systematycznie przed randomizacją w celu przeprowadzenia zaplanowanych analiz skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy użyciu metody PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 21–85 lat); 34% pacjentów miało ≥65 lat, a 7% miało ≥75 lat. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (92%) oraz mężczyźni (55%). Wyjściowy wynik w skali sprawności ECOG wynosił 0 (31%) lub 1 (69%). Siedemdziesiąt dziewięć procent pacjentów stanowili byli lub obecni palacze.

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego przedstawiono na rycinie 16.

Rycina 16.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA209057)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaksel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

----△---- Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 190/292), mediana i 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - Docetaksel (zdarzenia: 223/290), mediana i 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z docetakselem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 413 zdarzeń (93% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy). Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25.: Wyniki skuteczności (CA209057)

	niwolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Zaplanowana analiza pośrednia Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca		
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,73	
(95,92% CI)	(0,59; 0,89)	
wartość p[b]	0,0015	
Mediana (95% CI) miesiące	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Iloraz szans (95% CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
wartość p	0,0246	
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabilizacja choroby (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,15 (1,8–22,6^{+})	5,55 (1,2^{+}–15,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Współczynnik ryzyka	0,92	
95% CI	(0,77; 1,11)	
wartość p	0,3932	
Mediana (95% CI) (miesiące)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca		
Przeżycie całkowite[c]		
Zdarzenia	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,75	
(95% CI)	(0,63; 0,91)	
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)

	niwolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8-33,7[+])	5,6 (1,2[+]-16,8)
Przeżycie bez progresji		
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Analiza zaktualizowana Najkrótszy okres obserwacji: 62,7 miesiąca		
Przeżycie całkowite[d]		
Zdarzenia	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,70	
(95% CI)	(0,58; 0,83)	
Wartość (95% CI) w 60. miesiącu	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	19,5%	12,4%
(95% CI)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8–70,4[+])	5,6 (0,0[+]–33,4)
Przeżycie bez progresji		
Wartość (95% CI) w 60. miesiącu	7,5 (4,5; 11,4)	Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Wartość p na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego według poprzedniego leczenia podtrzymującego oraz linii leczenia; odpowiadający jej poziom wartości granicznej O'Brien-Fleming wynosi 0,0408.
[c] Szesnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.
[d] Siedemnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.
"[+]" Oznacza obserwację cenzorowaną.

Wymierną ekspresję PD-L1 na komórkach guza zmierzono u 79% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 77% pacjentów z grupy leczonej docetakselem. Ekspresja PD-L1 na komórkach guza była podobna w obu grupach (niwolumab vs docetaksel) na każdym ze zdefiniowanych poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza: ≥ 1% (53% vs 55%), ≥ 5% (41% vs 38%) lub ≥ 10% (37% vs 35%).

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa leczona docetakselem, podczas gdy przeżycie było podobne w obu grupach u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub jej brakiem. Rosnąca ekspresja PD-L1 wiązała się z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie. W porównaniu z całością populacji mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w przypadku niwolumabu niż docetakselu u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1 (18,3 miesiąca vs 5,6 miesiąca) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 (16,0 miesięcy vs 5,6 miesiąca).

Tabela 26. zawiera podsumowanie wyników odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Tabela 26.: Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209057)

Ekspresja PD-L1	niwolumab	docetaksel	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca			
			Iloraz szans (95% CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% do < 10%[a]	6/37 (16,2%) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% do < 50%[a]	5/20 (25,0%) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
Najkrótszy okres obserwacji: 13,2 miesiąca			
	Liczba zdarzeń (liczba pacjentów)		**Niestratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)**
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% do < 10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% do < 50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Analiza zaktualizowana			
Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Analiza zaktualizowana			
Najkrótszy okres obserwacji: 62,7 miesiąca			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

[a] Analizy post-hoc; Wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ rozmiary próbek w podgrupach są niewielkie, a w czasie analizy metoda PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nie była analitycznie zwalidowana dla poziomów ekspresji 10% i 50%.

Zanotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem (59/292, 20,2%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (44/290, 15,2%). Wyniki tej wieloczynnikowej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej post hoc wykazały, że pacjenci leczeni niwolumabem z gorszą prognozą i (lub) agresywną postacią choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (np. < 50%) lub brakiem ekspresji mogą być bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy.

W analizie podgrup nie wykazano korzyści dla przeżycia u pacjentów, którzy nigdy nie byli palaczami lub których guzy zawierały mutację aktywującą w genie EGFR w porównaniu z grupą leczoną docetakselem, jednak z powodu małej liczby pacjentów dane te nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z sunitynibem (CA209214)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209214). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym. Do populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności należeli pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem z co najmniej 1 z 6 rokowniczych czynników ryzyka według kryteriów IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (okres od wstępnego rozpoznania raka nerkowokomórkowego do randomizacji trwający mniej niż rok, stan sprawności w skali Karnofsky'ego < 80%, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowany poziom wapnia powyżej 10 mg/dl, liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy oraz bezwzględna liczba neutrofili powyżej górnej granicy normy). Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego <70% oraz pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badania. Pacjentów stratyfikowano według kryteriów rokowniczych IMDC oraz regionu.

W badaniu poddano randomizacji łącznie 1096 pacjentów, z czego 847 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. (n = 425) dożylnie przez 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie (4 dawki), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub sunitynib doustnie (n = 422) w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa (w każdym cyklu leczenia). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza przeprowadzono 12 tygodni po randomizacji pacjentów i kontynuowano co 6 tygodni w pierwszym roku, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia w zależności od tego, które z nich miało miejsce później. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano w sytuacji, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt zgodnie z oceną badacza był tolerowany. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały OS, ORR i PFS na podstawie BICR u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 21–85 lat); 38% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 8% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73%) i przedstawiciele rasy białej (87%); 31% i 69% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego odpowiednio 70 do 80% oraz 90 do 100%. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 0,4 roku zarówno w grupie niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc., jak i w grupie sunitynibu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,9 miesiąca (zakres: 1 dzień–21,4+ miesiąca) u pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem oraz 7,8 miesiąca (zakres: 1 dzień–20,2+ miesiąca) u pacjentów leczonych sunitynibem. U 29% pacjentów kontynuowano podawanie niwolumabu z ipilimumabem po wystąpieniu progresji.

Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem przedstawiono w tabeli 27. (analiza pierwotna przy minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca i przy minimalnym okresie obserwacji 60 miesięcy) i na rycinie 17. (minimalny okres obserwacji 60 miesięcy).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 60 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z analizą pierwotną.

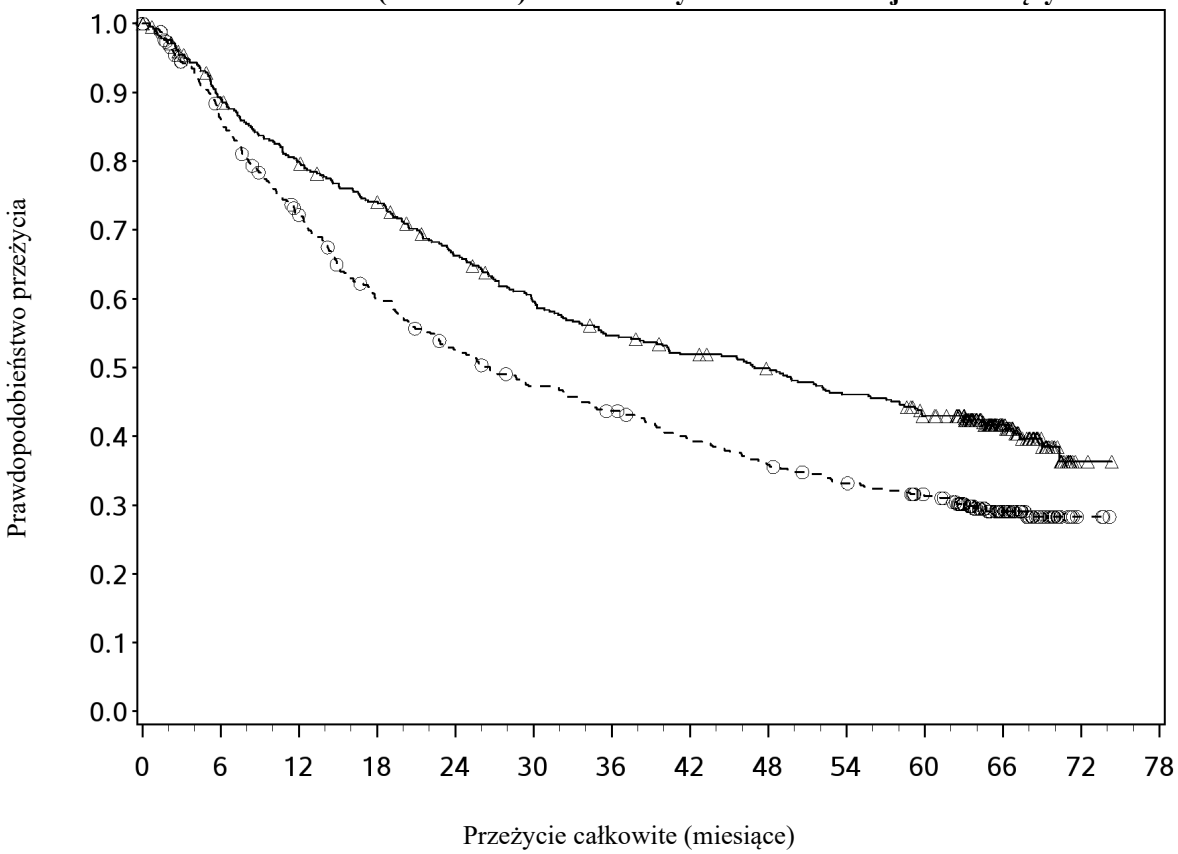
Tabela 27.: Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
Analiza pierwotna minimalny okres obserwacji: 17,5 miesiąca			
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	140 (33%)		188 (45%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,63	
99,8% CI		(0,44; 0,89)	
wartość p[b, c]		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Wartość (95% CI)			
w 6. miesiącu	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
w 12. miesiącu	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,82	
99,1% CI		(0,64; 1,05)	
wartość p[b,h]		0,0331	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Różnica w ORR (95% CI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
wartość p[e,f]		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Stabilizacja choroby (SD)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE ($1,4^{+}$–$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$–$23,6^{+}$)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9–11,3)		3,0 (0,6–15,0)
Analiza zaktualizowana* minimalny okres obserwacji: 60 miesięcy			
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	242 (57%)		282 (67%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,68	
95% CI		(0,58; 0,81)	
Mediana (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Wartość (95% CI)			
w 24. miesiącu	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57;1)
w 36. miesiącu	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
w 48. miesiącu	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
w 60. miesiącu	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,73	
95% CI		(0,61; 0,87)	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Różnica w ORR (95% CI)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Odpowiedź całkowita (CR)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE (50,89–NE)		19,38 (15,38–25,10)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9–35,0)		3,1 (0,6–23,6)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznego rang.
[c] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,002 w celu określenia istotności statystycznej.
[d] Różnica skorygowana na warstwę.
[e] Na podstawie stratyfikowanego testu DerSimonian i Laird.
[f] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,001 w celu określenia istotności statystycznej.
[g] Oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.
[h] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,009 w celu określenia istotności statystycznej.
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NE = nieoznaczalne
***** Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 26 lutego 2021 r.

Rycina 17.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214) - Minimalny okres obserwacji 60 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

----△---- Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 242/425), mediana i 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -❍- - - Sunitynib (zdarzenia: 282/422), mediana i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Uaktualnioną analizę opisową OS wykonano, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 24-miesięczny okres obserwacji. W momencie analizy współczynnik ryzyka wynosił 0,66 (99,8% CI 0,48–0,91) ze 166/425 zdarzeniami w grupie leczenia skojarzonego i 209/422 zdarzeniami w grupie sunitynibu. U pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem korzyść dotycząca OS była obserwowana w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do sunitynibu, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana OS dla ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% nie została osiągnięta dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem a w grupie sunitynibu wynosiła 19,61 miesiąca (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). W przypadku ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1% mediana OS wynosiła 34,7 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 32,2 miesiąca w grupie sunitynibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

W badaniu CA209214 zrandomizowano także 249 pacjentów z korzystnym rokowaniem zgodnie z kryteriami IMDC do grupy niwolumabu z ipilimumabem (n = 125) lub do grupy sunitynibu (n = 124). Pacjentów tych nie ujęto w ocenie skuteczności w podstawowej populacji. W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące współczynnik ryzyka dla OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem otrzymujących niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do otrzymujących sunitynib wynosił 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy HR dla OS wynosił 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów bez komponentu jasnokomórkowego w badaniu histopatologicznym w pierwszej linii leczenia RCC.

W badaniu CA209214 pacjenci ≥ 75. roku życia stanowili 8% wszystkich pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i w minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca skojarzone podawanie niwolumabu z ipilimumabem wykazało wartościowo mniejszy wpływ na OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) w tej podgrupie w porównaniu do całkowitej populacji. Ze względu na mały rozmiar tej podgrupy nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków z tych danych.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem z sunitynibem (CA2099ER)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099ER). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentem jasnokomórkowym, stanem sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) ≥ 70% i mierzalnym nowotworem według kryteriów RECIST w wersji 1.1, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz grupy rokowniczej według IMDC. Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej, leczeni wcześniej przeciwciałem anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4, z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pomimo stosowania leków hipotensyjnych, z aktywnymi przerzutami do mózgu i niekontrolowaną niedoczynnością nadnerczy. Pacjentów stratyfikowano według wyniku w skali rokowniczej IMDC, stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz regionu.

Zrandomizowano łącznie 651 pacjentów do leczenia niwolumabem w dawce 240 mg (n = 323) podawanym dożylnie co 2 tygodnie, w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanym doustnie lub sunitynibem (n = 328) w dawce 50 mg na dobę, podawanym doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub do 24 miesięcy podawania niwolumabu. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 mogło być kontynuowane, jeśli zdaniem badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne i tolerował badany lek. Pierwszą ocenę guza po badaniach wyjściowych wykonywano po 12 tygodniach (± 7 dni) od randomizacji. Kolejne oceny guza wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) do tygodnia 60., a następnie co 12 tygodni (± 14 dni) do czasu wystąpienia progresji radiograficznej potwierdzonej przez BICR. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez BICR. Dodatkowymi, drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i ORR.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 28-90); 38,4% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 9,5% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73,9%) i przedstawiciele rasy białej (81,9%). Osiem procent pacjentów stanowili Azjaci, 23,2% pacjentów miało wyjściowy wynik KPS 70-80%, a 76,5% wynik 90-100%. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych według IMDC wynosił: 22,6% z rokowaniem korzystnym, 57,6% z pośrednim i 19,7% z niekorzystnym. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1% lub nieokreśloną miało 72,5% pacjentów, a u 24,9% pacjentów ekspresja PD-L1 na komórkach guza była ≥ 1%. U 11,5% pacjentów nowotwór miał cechy mięsakowate. Mediana czasu leczenia wyniosła 14,26 miesiąca (zakres: 0,2–27,3 miesiąca) w grupie leczonej niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem i 9,23 miesiąca (zakres: 0,8–27,6 miesiąca) w grupie przyjmującej sunitynib.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla PFS, OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu do grupy sunitynibu. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (minimalny czas obserwacji 10,6 miesiąca; mediana czasu obserwacji 18,1 miesiąca) przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28.: Wyniki skuteczności (CA2099ER)

	niwolumab + kabozantynib (n = 323)	sunitynib (n = 328)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
wartość p[b, c]	< 0,0001	
Mediana (95% CI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
wartość p[b,c,e]	0,0010	
Mediana (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Wartość (95% CI)		
w 6. miesiącu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Różnica w ORR (95% CI)[g]	28,6 (21,7; 35,6)	
wartość p[h]	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[d]		
Miesiące (zakres)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu i kabozantynibu dzielony przez sunitynib.
[b] Test logarytmicznych rang stratyfikowany względem wyniku w skali rokowniczej IMDC (0, 1–2, 3–6), stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% wobec < 1% lub nieokreślony) i regionu (Stany Zjednoczone/Kanada/Europa Zach./Europa Płn., reszta świata) według informacji w IRT.
[c] Dwustronne wartości p na podstawie stratyfikowanego regularnego testu logarytmicznych rang.
[d] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.
[e] Próg istotności statystycznej wartości p < 0,0111.
[f] CI metodą Cloppera-Pearsona.
[g] Różnica w odsetkach odpowiedzi obiektywnych z poprawką na warstwy stratyfikacji (niwolumab + kabozantynib - sunitynib) metodą DerSimoniana i Lairda.
[h] Dwustronna wartość p na podstawie testu CMH.
NE = nieoznaczalne

Analiza pierwotna PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (tabela 28.). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

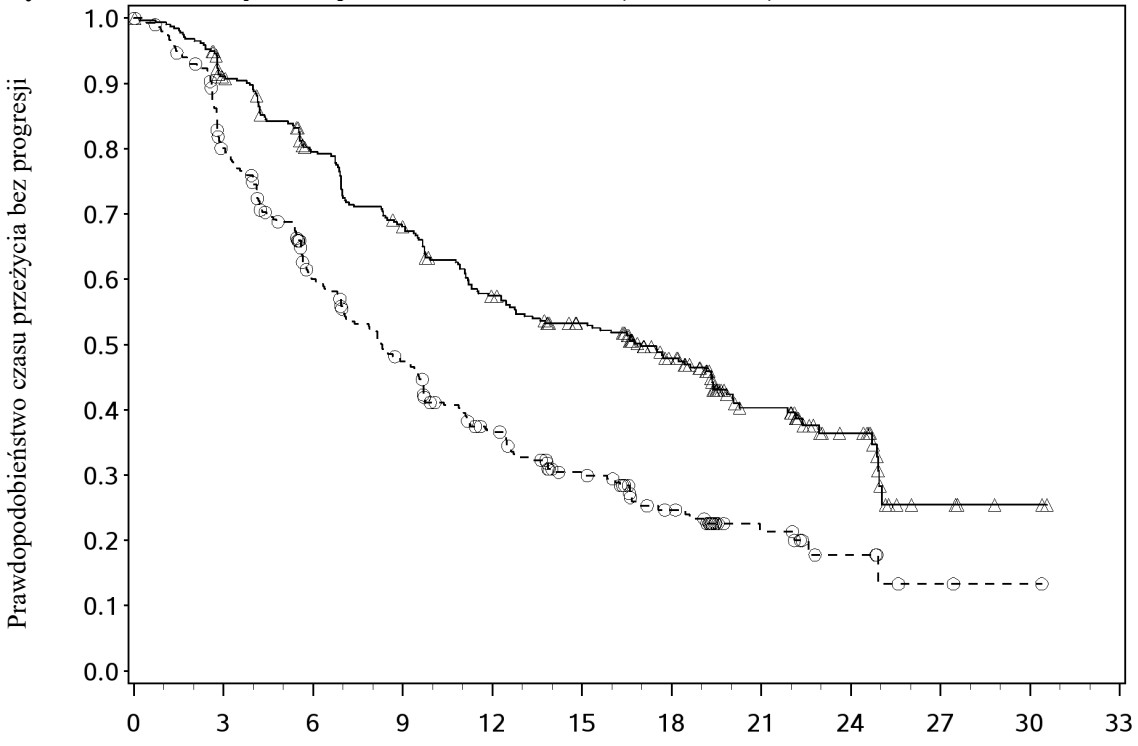
Przewagę PFS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od kategorii rokowniczej IMDC. Mediana PFS w grupie z korzystnym rokowaniem nie została osiągnięta dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 12,81 miesiąca (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Mediana PFS w grupie z pośrednim rokowaniem wyniosła 17,71 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla

sunitynibu wyniosła 8,38 miesiąca (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Mediana PFS w grupie z niekorzystnym rokowaniem wyniosła 12,29 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 4,21 miesiąca (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Przewagę PFS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% wyniosła 13,08 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 4,67 miesiąca (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% wyniosła 19,84 miesiąca dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 9,26 miesiąca (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Kolejną analizę PFS i OS wykonano po osiągnięciu przez wszystkich pacjentów minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 16,0 miesięcy i mediany czasu obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca (patrz ryciny 18. i 19.). Współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności (PFS i OS) w podgrupach wyróżnionych według kategorii rokowniczych IMDC i stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza potwierdziły wcześniejsze wyniki. W zaktualizowanej analizie mediana PFS została osiągnięta w grupie z korzystnym rokowaniem.

Rycina 18.: Krzywe Kaplana Meiera dla PFS (CA2099ER)

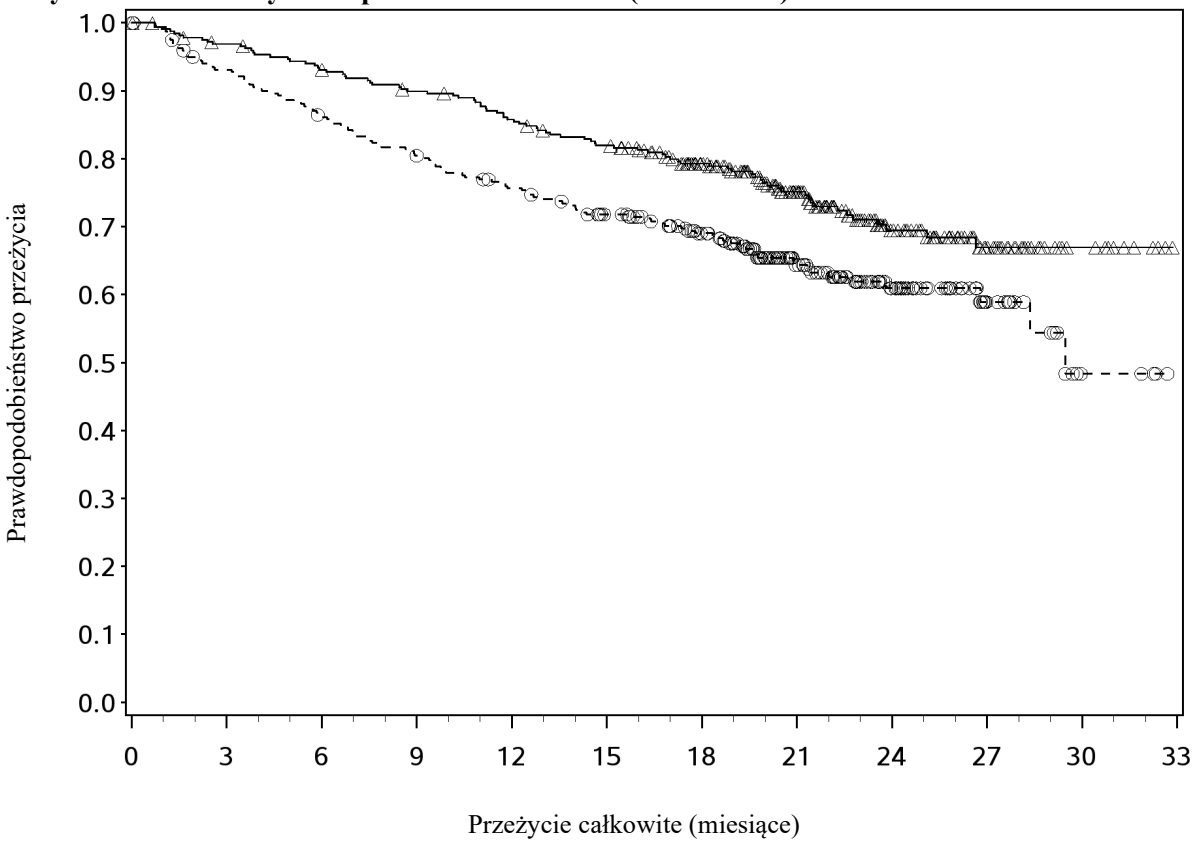


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitynib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

----△---- Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 175/323), mediana i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -❍- - - Sunitynib (zdarzenia: 206/328), mediana i 95,0% CI:8,31 (6,93; 9,69)

Rycina 19.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA2099ER)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib										
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitynib										
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

----△---- Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 86/323), mediana i 95% CI: NE
- - -❍- - - Sunitynib (zdarzenia: 116/328), mediana i 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

Postać podskórna

Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 3. porównujące niwolumab podawany podskórnie z niwolumabem podawanym dożylnie (CA20967T)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w postaci podskórnej oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z udziałem pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym jasnokomórkowym RCC (CA20967T). Pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentem jasnokomórkowym, w tym z cechami mięsakowatymi, którzy otrzymali wcześniej maksymalnie 2 schematy leczenia układowego, zrandomizowano do otrzymywania niwolumabu w dawce 1200 mg co 4 tygodnie podskórnie lub niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie dożylnie. Pacjenci z nieleczonymi, objawowymi przerzutami do OUN; przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych; współistniejącymi nowotworami złośliwymi wymagającymi leczenia lub nowotworem złośliwym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; czynną, stwierdzoną lub podejrzewaną chorobą autoimmunologiczną; lub którzy otrzymali wcześniej leczenie inhibitorem punktu kontrolnego, zostali wykluczeni z badania. Pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do OUN, którzy nie wymagali natychmiastowego leczenia, kwalifikowali się, o ile nie wystąpiły u nich objawy progresji w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.

Czynnikami stratyfikacji randomizacji były masa ciała (< 80 kg vs ≥ 80 kg) oraz klasyfikacja ryzyka według IMDC (ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) (rokowanie korzystne vs pośrednie vs niekorzystne).

Głównym celem badania było wykazanie równoważności stężenia niwolumabu C_{avgd28} i C_{minss} w surowicy w przypadku podskórnego podawania niwolumabu względem dożylnego podawania niwolumabu (patrz punkt 5.2). Kluczowym drugorzędowym celem badania było wykazanie porównywalności ORR w przypadku podskórnego podawania niwolumabu z dożylnym podawaniem niwolumabu na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) Dodatkowe cele drugorzędowe obejmowały ocenę czasu trwania odpowiedzi (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS).

Zrandomizowano łącznie 495 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab podskórnie (n = 248) lub niwolumab dożylnie (n = 247). Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 20 do 93 lat), 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 14% miało ≥ 75 lat, 85% pacjentów było rasy białej, 0,8% stanowili Azjaci, 0,4% pacjentów było rasy czarnej, 68% stanowili mężczyźni. Pięćdziesiąt siedem procent pacjentów miało masę ciała < 80 kg, a 43% ≥ 80 kg. Wyjściowy stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynosił 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) lub 100 (39%). Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych według IMDC wynosił: 21% z rokowaniem korzystnym, 62% z pośrednim i 17% z niekorzystnym.

W badaniu wykazano równoważność niwolumabu w dawce 1200 mg podawanego podskórnie z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie (patrz punkt 5.2). W analizie pierwotnej (minimalny okres obserwacji 8 miesięcy) ORR wynosił 24,2% (95% CI: 19,0; 30,0) dla niwolumabu podawanego podskórnie i 18,2% (95% CI: 13,6; 23,6) dla niwolumabu podawanego dożylnie. Szacowany obiektywny współczynnik ryzyka odpowiedzi wynosił 1,33 (95% CI: 0,94; 1,88). Aby stwierdzić równoważność, dolna granica dwustronnego przedziału 95% CI obiektywnego współczynnika ryzyka odpowiedzi musiała wynosić ≥ 0,60. Zaktualizowane wyniki skuteczności z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 14,9 miesiąca (dane dostępne na dzień: 21 lutego 2024 r.) przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29.: Wyniki skuteczności – CA20967T

	Niwolumab podawany podskórnie	**Niwolumab podawany dożylnie**
ORR[a] wg BICR % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
95% CI[b]	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Szacowany obiektywny współczynnik ryzyka odpowiedzi (95% CI)[c, d]	1,28 (0,93, 1,77)	
DORa wg BICR Mediana, miesiące (95% CI)[e]	13,57 (8,57; NE)	NR (15,7; NE)

NR = nieosiągnięta, NE = nieocenialne

[a] Analiza opisowa

[b] Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona.

[c] Stratyfikowany według masy ciała (< 80 kg vs ≥ 80 kg) i grupy ryzyka IMDC (rokowanie korzystne vs pośrednie vs niekorzystne).

[d] Współczynnik ryzyka z poprawką na warstwy stratyfikacji (niwolumab podawany podskórnie dzielony przez niwolumab podawany dożylnie) według metody Mantela-Haenszela.

[e] Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera.

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w monoterapii z ewerolimusem (CA209025)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii zaawansowanego RCC z komponentem jasnokomórkowym oceniono w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą otwartej próby (CA209025). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby w trakcie lub po 1 lub 2 schematach leczenia przeciwangiogennego i którzy przeszli do tej pory maksymalnie 3 schematy leczenia układowego. Pacjenci musieli zostać ocenieni w skali sprawności Karnofsky'ego na co najmniej ≥ 70%. Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Z

badania wyłączeni zostali pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, leczeni uprzednio inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*), z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej.

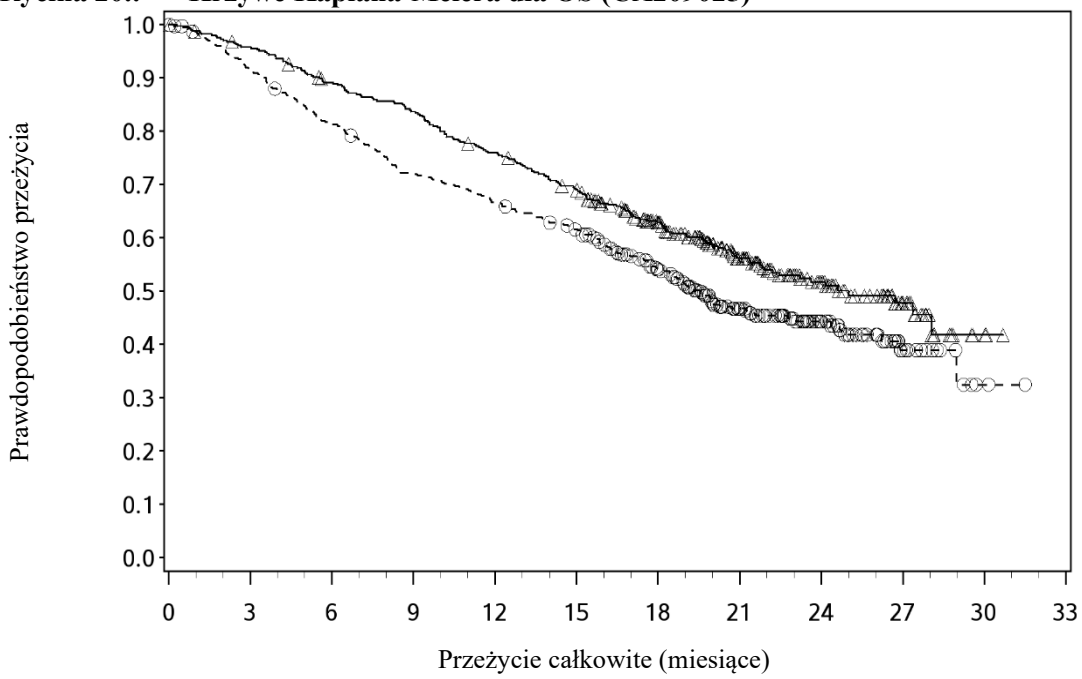
Osiemset dwudziestu jeden pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. (n = 410) podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie lub ewerolimusem (n = 411) w dawce 10 mg/dobę, podawanym doustnie. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza przeprowadzono 8 tygodni po randomizacji pacjentów i kontynuowano co 8 tygodni w pierwszym roku, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia w zależności od tego, które z nich miało miejsce później. Ocenę guza kontynuowano po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR oraz PFS.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-88 lat); 40% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 9% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75%) i przedstawiciele rasy białej (88%), reprezentowane były wszystkie grupy ryzyka Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 34% i 66% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego rzędu odpowiednio 70–80% oraz 90–100%. Większość pacjentów (72%) leczono uprzednio przy użyciu jednej terapii przeciwangiogenetycznej. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 2,6 roku w grupie z niwolumabu i ewerolimusu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0–29,6+ miesiąca) u pacjentów leczonych niwolumabem oraz 3,7 miesiąca (zakres: 6 dni–25,7+ miesiąca) u pacjentów leczonym ewerolimusem.

Podawanie niwolumabu kontynuowano po wystąpieniu progresji u 44% pacjentów.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 20.

Rycina 20.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209025)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

----△---- Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 183/410), mediana i 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)
- - -❍- - - Ewerolimus 10 mg (zdarzenia: 215/411), mediana i 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 398 zdarzeń (70% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy) (tabela 30. i rycina 20.). Poprawę przeżycia całkowitego obserwowano bez względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30.: Wyniki skuteczności (CA209025)

	niwolumab (n = 410)	**ewerolimus (n = 411)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	183 (45%)	215 (52%)
Współczynnik ryzyka	0,73	
98,52% CI	(0,57; 0,93)	
wartość p	0,0018	
Mediana (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Wartość (95% CI)		
w 6. miesiącu	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
w 12. miesiącu	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)

	niwolumab (n = 410)		ewerolimus (n = 411)
Odpowiedź obiektywna	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Iloraz szans (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)	
wartość p		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Odpowiedź częściowa (PR)	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Stabilizacja choroby (SD)	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	11,99 (0,0–27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	3,5 (1,4–24,8)		3,7 (1,5–11,2)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Współczynnik ryzyka		0,88	
95% CI		(0,75; 1,03)	
wartość p		0,1135	
Mediana (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)

"$^{+}$" oznacza obserwację cenzorowaną.
NE = nieoznaczalne

Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 1,4-24,8 miesiąca) po rozpoczęciu leczenia niwolumabem. U czterdziestu dziewięciu (47,6%) pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano odpowiedzi utrzymujące się przez 0,0–27,6^{+} miesiąca.

Przeżyciu całkowitemu może towarzyszyć następująca z biegiem czasu poprawa dotycząca objawów zależnych od choroby oraz QoL niezwiązanej z chorobą, ocenianych przy użyciu odpowiednich i wiarygodnych skal FKSI-DRS (czynnościowa ocena leczenia raka, objawy nerkowe, objawy zależne od choroby) oraz EuroQoL EQ-5D. Znacząca poprawa dotycząca objawów (minimalna istotna różnica MID = 2-punktowa zmiana w skali FKSI-DRS; $p < 0,001$) oraz czas do wystąpienia poprawy (współczynnik ryzyka = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) były istotnie większe u pacjentów leczonych niwolumabem. Chociaż obie grupy poddano czynnemu leczeniu, dane na temat oceny jakości życia należy interpretować w kontekście badania prowadzonego metodą otwartej próby i dlatego przyjmować z ostrożnością.

Postać dożylna

Badanie fazy 3b/4. dotyczące bezpieczeństwa (CA209374)
Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa i opisowe dane dotyczące skuteczności pochodzą z badania CA209374; otwartego badania fazy 3b/4. dotyczącego bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami RCC (n = 142) leczonych dawką 240 mg co 2 tygodnie, obejmującego 44 pacjentów o histologii niejasnokomórkowej.

U pacjentów o histologii niejasnokomórkowej, z co najmniej 16,7 miesięcznym okresem obserwacji, ORR i mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiły odpowiednio 13,6% i 10,2 miesiąca. Skuteczność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

Postać dożylna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii przerzutowego lub nawrotowego SCCHN oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209141). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub z przerzutami SCCHN (jama ustna, gardło, krtań), stopnia III/IV i nienadających się do miejscowej terapii z zamiarem wyleczenia (zabieg chirurgiczny lub radioterapia z chemioterapią lub bez chemioterapii), i u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania schematu terapii opartej na pochodnych platyny, i którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. Wcześniejszą terapię opartą na pochodnych platyny stosowano w ramach leczenia adiuwantowego lub neoadiuwantowego, w chorobie pierwotnej, nawrotowej lub przerzutowej. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 i statusu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus, HPV). Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, stanami medycznymi wymagającymi immunosupresji, nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardzieli, rakiem płaskonabłonkowym o nieznanym podstawowym, wywodzącym się ze ślinianek lub o typie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy (np. czerniak błon śluzowych) lub aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych byli wyłączeni z badania. Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu zostali włączeni do badania, jeśli ich stan neurologiczny powrócił do wartości wyjściowych co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i albo nie zażywali kortykosteroidów, albo otrzymywali stałą lub zmniejszającą się dawkę równoważną <10 mg prednizonu na dobę.

Trzystu sześćdziesięciu jeden pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 240) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów leczenia wybranych przez badacza: cetuksymab w dawce nasycającej 400 mg/m^2 pc., a następnie 250 mg/m^2 pc. (n = 15) co tydzień lub metotreksat w dawce od 40 do 60 mg/m^2 pc. co tydzień (n = 52), lub docetaksel w dawce od 30 do 40 mg/m^2 pc. co tydzień (n = 54). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego leczenia cetuksymabem. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, a następnie co 6 tygodni. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza PFS i ORR. Przeprowadzono też dodatkowe zaplanowane analizy podgrup w celu oceny skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza na określonym wcześniej poziomie 1%, 5% i 10%.

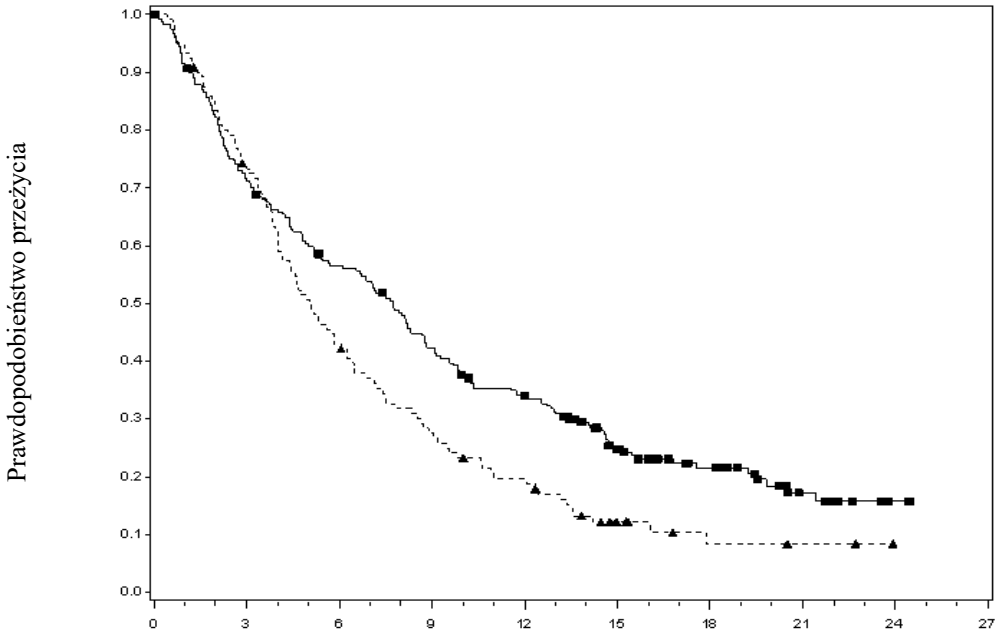
Pobrane przed badaniem wycinki guza zbierano systematycznie przed randomizacją w celu wykonania zaplanowanych analiz skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano stosując metodę PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 28–83 lata); 31% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat, mężczyźni stanowili 83% a osoby rasy białej 83%. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (20%) lub 1 (78%), 77% stanowiły osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości, u 90% występowała choroba w stadium zaawansowania IV, u 66% występowały dwie lub więcej zmian, 45%, 34% i 20% otrzymało wcześniej odpowiednio 1, 2 lub 3 bądź więcej linii leczenia, a 25% miało dodatni wynik HPV-16.

W trwającym co najmniej 11,4 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z leczeniem

wybranym przez badacza. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na rycinie 21. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 31.

Rycina 21.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA209141)



Przeżycie całkowite (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Wybór badacza								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 184/240), mediana i 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - Wybór badacza (zdarzenia: 105/121), mediana i 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabela 31.: Wyniki skuteczności (CA209141)

	niwolumab (n = 240)	**wybór badacza (n = 121)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Współczynnik ryzyka[a]	0,71	
(95% CI)	(0,55; 0,90)	
wartość p[b]	0,0048	
Mediana (95% CI) (miesiące)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Wartość (95% CI) w 18. miesiącu	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Współczynnik ryzyka	0,87	
95% CI	(0,69; 1,11)	
wartość p	0,2597	

	niwolumab (n = 240)	wybór badacza (n = 121)
Mediana (95% CI) (miesiące)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Iloraz szans (95% CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Odpowiedź całkowita (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Odpowiedź częściowa (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Wartość p na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego według poprzedniego leczenia cetuksymabem; odpowiadający jej poziom wartości granicznej O'Brien-Fleming dla skuteczności wynosi 0,0227.
[c] W grupie niwolumabu CR wystąpiła u dwóch pacjentów, a PR u siedmiu pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1% na komórkach guza.

Wymierną ekspresję PD-L1 na komórkach guza zmierzono u 67% pacjentów z grupy niwolumabu oraz u 82% pacjentów z grupy otrzymującej leczenie wybrane przez badacza. Ekspresja PD-L1 na komórkach guza była podobna w obu grupach (niwolumab vs wybór badacza) na każdym ze zdefiniowanych poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza: ≥ 1% (55% vs 62%), ≥ 5% (34% vs 43%) oraz ≥ 10% (27% vs 34%).

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa otrzymująca leczenie wybrane przez badacza. Skala korzyści dotyczących OS była spójna dla poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, ≥ 5% i ≥ 10% (patrz tabela 32.).

Tabela 32.: Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209141)

Ekspresja PD-L1	niwolumab	wybór badacza	
Przeżycie całkowite w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
	Liczba zdarzeń (liczba pacjentów)		**Niestratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)**
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

W eksploracyjnej analizie post hoc z użyciem niezwalidowanego testu przeanalizowano zarówno poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, jak i poziom ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych związanych z guzem (ang. tumor-associated immune cell, TAIC) w odniesieniu do skali efektu leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza. Analiza ta wykazała, że nie tylko poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, ale również poziom ekspresji PD-L1 w TAIC wydaje się być związany z korzyściami z leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza (patrz tabela 33.). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach oraz eksploracyjną charakterystykę tej analizy nie można wyciągać ostatecznych wniosków z tych danych.

Tabela 33.: Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza i TAIC (CA209141)

	Mediana OS[a] (miesiące) HR[b] (95% CI)		Mediana PFS[a] (miesiące) HR[b] (95% CI)		ORR (%) (95% CI)[c]	
	Niwolumab	wybór badacza	niwolumab	wybór badacza	niwolumab	wybór badacza
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC występujące licznie[d] (61 niwolumab, 47 wybór badacza)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)		(10,6; 31,8)	(0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC mała liczba[d] (27 niwolumab, 14 wybór badacza)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)		(2,4; 29,2)	(0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC występujące licznie[d] (43 niwolumab, 25 wybór badacza)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)		(8,4; 33,4)	(2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC mała liczba[d] (27 niwolumab, 10 wybór badacza)	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 i PFS oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.
[b] Współczynnik ryzyka w poszczególnych podgrupach określono na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z leczeniem jako jedyną współzmienną.
[c] Przedział ufności dla ORR obliczany metodą Cloppera-Pearsona.
[d] Liczbę TAIC PD-L1+ w mikrośrodowisku guza określano jakościowo na podstawie badań histopatologicznych, stosując następujące kategorie: „duża liczba", „pośrednia liczba", „mała liczba". Grupy „duża liczba" i „pośrednia liczba" połączono, tworząc kategorię „występujące licznie".

U pacjentów, u których badacz uznał, że pierwotne ognisko raka jest zlokalizowane w obrębie nosogardzieli, wykonywano badania w kierunku zakażenia HPV (metodą immunohistochemiczną [IHC] p16). Korzyści dotyczące OS obserwowano niezależnie od statusu zakażenia HPV (dodatni wynik HPV: HR = 0,63; 95% CI: 0,38, 1,04; ujemny wynik HPV: HR = 0,64; 95% CI: 0,40, 1,03; nieznany status HPV: HR = 0,78; 95% CI: 0,55, 1,10).

Parametry określane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) określano przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 oraz EQ-5D na 3 poziomach. W okresie 15 tygodni obserwacji u pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano stabilne wartości PRO, podczas gdy w grupie leczenia wybranego przez badacza odnotowano istotne pogorszenie funkcjonowania (np. fizycznego, związanego z rolą, społecznego) i stanu zdrowia, jak też nasilenie objawów (np. uczucie zmęczenia, duszność, utrata łaknienia, dolegliwości bólowe, problemy czuciowe, problemy w kontaktach społecznych). Dane dotyczące PRO należy interpretować w kontekście otwartej konstrukcji badania i w związku z tym należy traktować z ostrożnością.

Rak urotelialny

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia uzupełniającego niwolumabem w porównaniu do placebo (CA209274)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209274). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), poddanych radykalnej resekcji raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (MIUC) pęcherza moczowego lub górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej lub moczowodu) i z wysokim ryzykiem nawrotu. Stopień zaawansowania MIUC, który określa pacjentów o wysokim ryzyku, był następujący ypT2-ypT4a lub ypN^+ u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadiuwantową cisplatyną oraz pT3-pT4a lub pN^+ u dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną i nie kwalifikowali się lub odmówili przyjęcia chemioterapii adiuwantowej cisplatyną. Do badania włączono pacjentów niezależnie od statusu PD-L1, z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG (ECOG PS 2 był dozwolony u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną). Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacjenci z czynną, znaną chorobą autoimmunologiczną albo z podejrzewaniem choroby autoimmunologicznej, pacjenci leczeni jakimkolwiek schematem chemioterapii, radioterapii, lekami biologicznymi z powodu raka, terapią dopęcherzową lub terapią eksperymentalną w okresie 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego byli wyłączeni z badania.

Zrandomizowano łącznie 709 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg (n = 353) co 2 tygodnie lub placebo (n = 356) co 2 tygodnie do nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, przez maksymalnie 1 rok leczenia. Spośród nich, 282 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%; 140 pacjentów w ramieniu niwolumabu i 142 pacjentów w ramieniu placebo. Randomizacja była stratyfikowana według stanu węzłów chłonnych ze zmianami nowotworowymi (N+ vs N0/x z < 10 wyciętych węzłów vs N0 z ≥ 10 wyciętych węzłów), ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub nie do oszacowania) oraz stosowania chemioterapii neoadiuwantowej cisplatyną. Badania obrazowe guza miały być wykonywane co 12 tygodni począwszy od daty podania pierwszej dawki aż do 96. tygodnia, następnie co 16 tygodni od 96. tygodnia aż do 160. tygodnia, potem co 24 tygodnie do nawrotu raka o innej charakterystyce niż urotelialna lub odstawienia leczenia (cokolwiek wystąpiło później) przez maksymalnie 5 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów i DFS u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. DFS zdefiniowane jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego udokumentowanego nawrotu ocenianego przez badacza (miejscowy nawrót raka urotelialnego, miejscowy nawrót raka o charakterystyce innej niż urotelialna lub nawrót odległy) albo zgon (z dowolnej przyczyny), cokolwiek wystąpiło wcześniej. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS).

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w grupach leczonych. W grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: 34–92 lata), 76% pacjentów stanowili mężczyźni i 76% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów miało raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC), 18% miało raka górnych dróg moczowych (ang. *upper tract urothelial carcinoma*, UTUC) (miedniczki nerkowej lub moczowodu), 42% pacjentów otrzymało wcześniej cisplatynę w leczeniu neoadiuwantowym, 45% pacjentów z cechą N+ w radykalnej resekcji, pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG 0 (61%), 1 (37%) lub 2 (2%) oraz 7% pacjentów ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl.

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (minimalny okres obserwacji 6,3 miesiąca i mediana czasu obserwacji 22,1 miesiąca w ramieniu niwolumabu), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów zrandomizowanych do niwolumabu w porównaniu z placebo. Mediana DFS zgodnie z oceną badacza nie została osiągnięta (95% CI: 21,19; NR) dla niwolumabu w porównaniu z 8,41 miesiąca (95% CI: 5,59; 21,19) dla placebo, HR wynosił 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), wartość p = 0,0005. Analiza pierwotna DFS obejmowała cenzorowanie dla nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące DFS z cenzorowaniem dla nowego leczenia przeciwnowotworowego lub bez były spójne.

W uaktualnionej analizie opisowej DFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca i mediana okresu obserwacji 25,5 miesiąca w ramieniu niwolumabu) potwierdzono poprawę DFS.

Wyniki skuteczności z tej uaktualnionej analizy opisowej przedstawiono w tabeli 34. oraz na rycinie 22.

Tabela 34.: Wyniki skuteczności u pacjentów z PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209274)

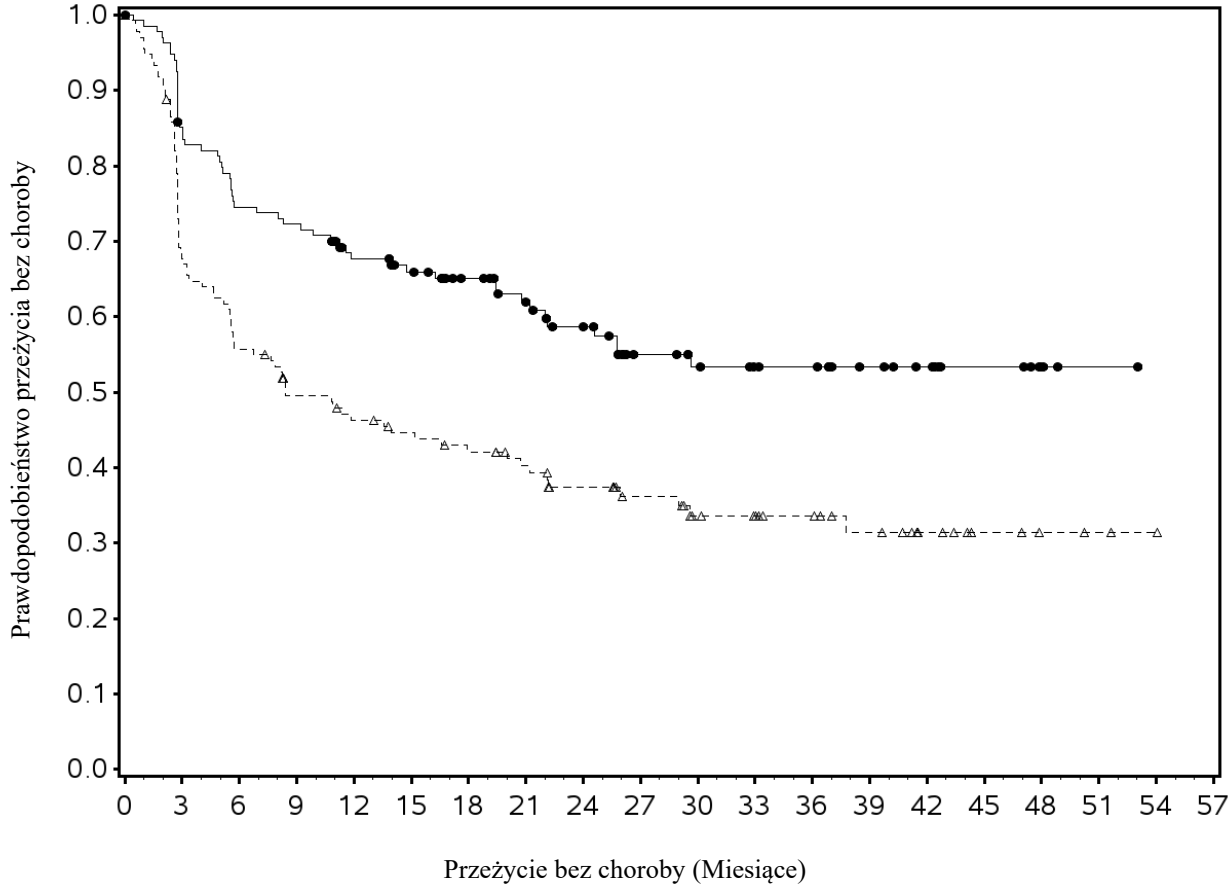
	niwolumab (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Przeżycie bez choroby	Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca	
Zdarzenia (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[b]	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: nieosiągnięta, NE: nieoznaczalne.

[a] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu dzielony przez placebo.

[b] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Rycina 22.: Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209274)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Placebo (zdarzenia: 85/142), mediana i 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)
——●—— Niwolumab (zdarzenia: 56/140), mediana i 95% CI: NA (22,11; NA)

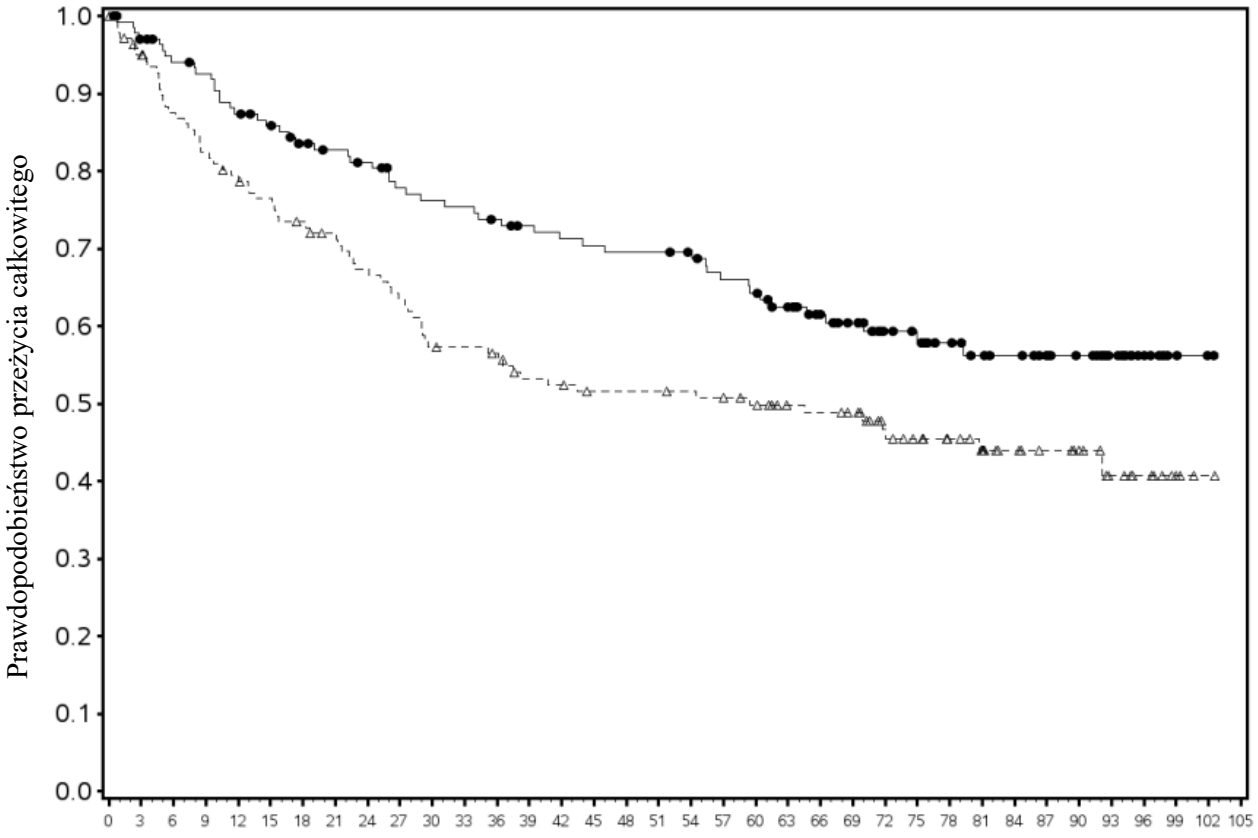
Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca

W analizie okresowej OS dane dotyczące OS były niedojrzałe, z HR = 0,63; (99,26% CI: od 0,38 do 1,02; wartość p = 0,0099). W grupie otrzymującej niwolumab nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie kontrolnej mediana OS wynosiła 59,43 miesiąca (95% CI: 29,14; NA) (patrz rycina 23).

Na podstawie wcześniejszego leczenia neoadiuwantowego cisplatyną pacjentów przeprowadzono uprzednio zdefiniowaną, eksploracyjną analizę opisową podgrup.

W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, którzy otrzymali wcześniej cisplatynę w leczeniu neoadiuwantowym (n = 118), HR dla DFS wynosił 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) z medianą DFS nieosiągniętą i wynoszącą 8,41 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo. W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, którzy nie otrzymali wcześniej cisplatyny w leczeniu neoadiuwantowym (n = 164), HR dla DFS wynosił 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) z medianą DFS wynoszącą 29,67 i 11,37 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo.

Rycina 23.: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1% (CA209274)



Minimalny okres obserwacji 52,9 miesiąca

Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią (CA209901)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, a następnie niwolumabu w monoterapii oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu CA209901 u kwalifikujących się do leczenia cisplatyną pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym. Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznymi lub cytologicznymi dowodami przerzutów lub nieoperacyjnego raka przejściowokomórkowego (ang. transitional cell carcinoma, TCC) nabłonka urotelialnego obejmującego miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną i gemcytabiną. Dopuszczalne były pomniejsze warianty histologiczne (< 50% całości) (dominującym typem histologicznym musiał być TCC). Wymagano, aby u wszystkich uczestników choroba była mierzalna w ocenie z użyciem tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Niedozwolona

była wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego. Wcześniejsza chemioterapia neoadiuwantowa lub wcześniejsza chemioterapia adiuwantowa oparta na pochodnych platyny po cystektomii radykalnej były dozwolone, o ile nawrót choroby miał miejsce ≥ 12 miesięcy od zakończenia leczenia. Wcześniejsza terapia dopęcherzowa była dozwolona, o ile została zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Radioterapia (z chemioterapią lub bez) z zamiarem wyleczenia była dozwolona, o ile leczenie zostało zakończone ≥ 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Radioterapia paliatywna była dozwolona pod warunkiem, że została zakończona co najmniej 2 tygodnie przed terapią.

Zrandomizowano łącznie 608 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (n = 304) lub cisplatyną i gemcytabiną (n = 304). Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony) i przerzutów do wątroby (tak vs nie). Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 32 do 86 lat); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 12% miało ≥ 75 lat; 23% pacjentów było Azjatami, 72% było rasy białej, a 0,3% rasy czarnej; 77% stanowili mężczyźni, a 23% kobiety. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (53%) lub 1 (46%). Pacjenci w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną byli leczeni niwolumabem w dawce 360 mg co trzy tygodnie w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną aż do 6 cykli, po czym pacjenci otrzymywali niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez łączny okres aż do 24 miesięcy. Pacjenci otrzymywali gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m^2 pc. dożylnie przez 30 minut w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia oraz cisplatynę w dawce 70 mg/m^2 pc. dożylnie przez 30 do 120 minut w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia. Łącznie u 92 pacjentów (49 w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz 43 w grupie otrzymującej cisplatynę i gemcytabinę) zamieniono cisplatynę na karboplatynę po co najmniej jednym cyklu podawania cisplatyny.

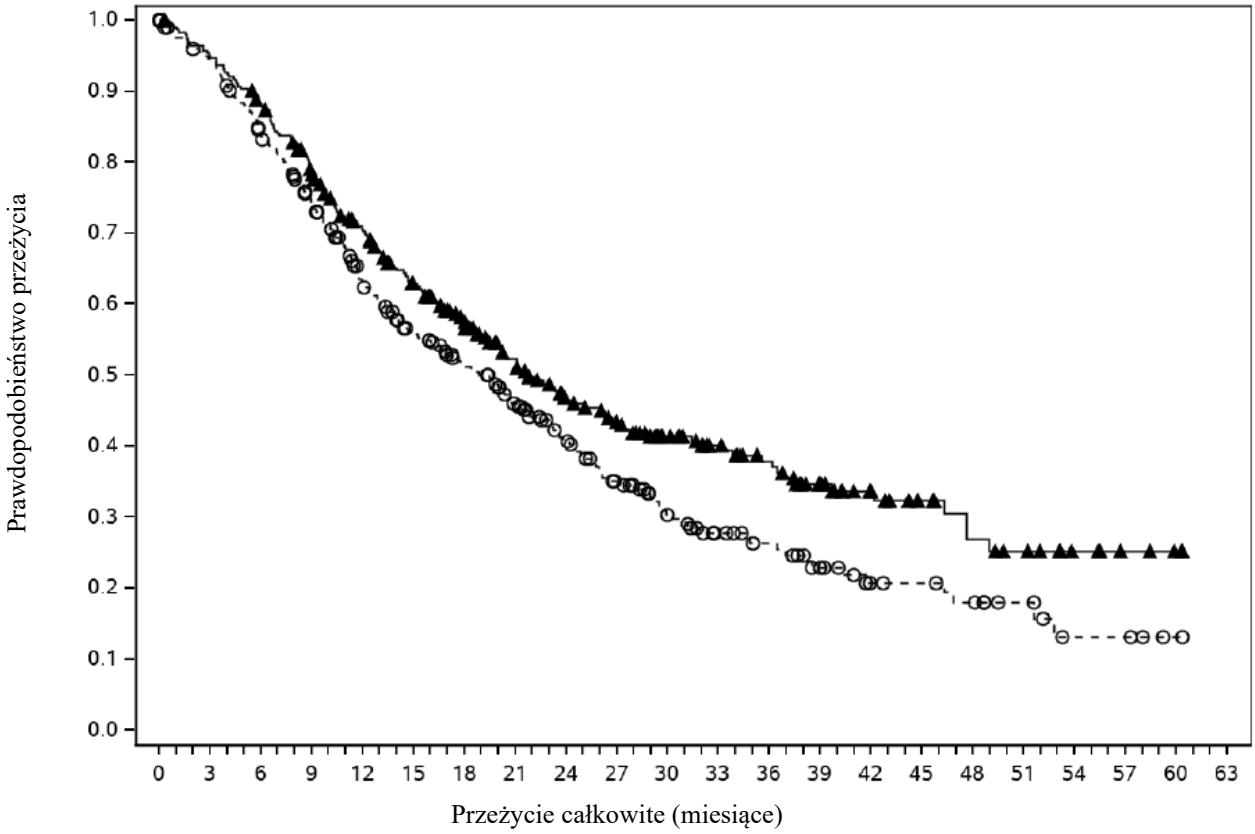
W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS i PFS u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do grupy samej cisplatyny i gemcytabiny. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 35. oraz na rycinach 24. i 25.

Tabela 35.: Wyniki skuteczności (CA209901)

	niwolumab i chemioterapia cisplatyną i gemcytabiną (n = 304)	**chemioterapia cisplatyną i gemcytabiną (n = 304)**
Przeżycie całkowite[a]		
Zdarzenia	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (miesiące) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
wartość p[c]	0,0171	
Przeżycie bez progresji[a]		
Zdarzenia	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (miesiące) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
wartość p[c]	0,0012	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych		
Odpowiadający	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% CI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera
[b] Stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa.
[c] Dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang.

Rycina 24.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209901)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

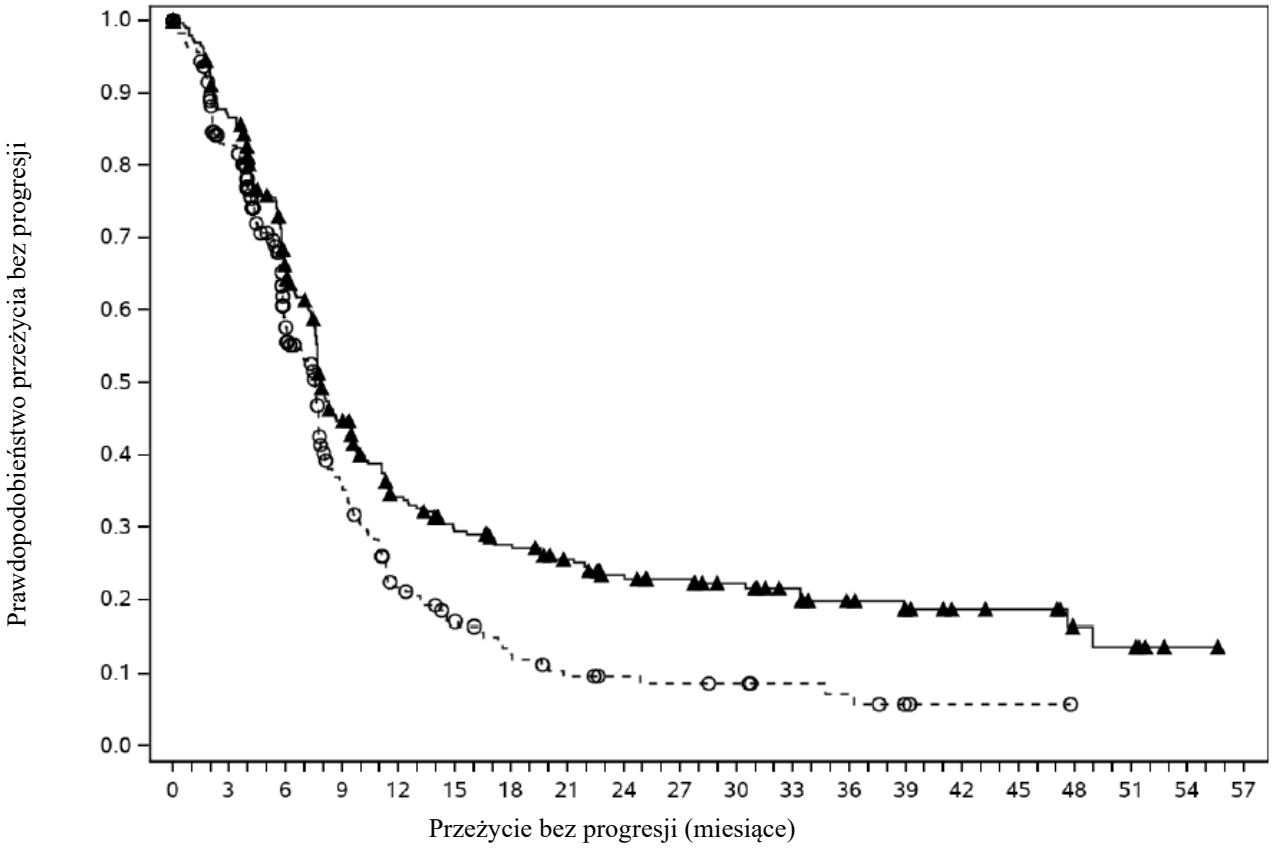
Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną																				
304	286	264	228	196	167	142	119	97	84	69	58	48	36	25	20	15	12	7	4	2	0
Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną																				
304	277	242	208	166	140	122	102	82	65	49	39	33	24	17	16	13	9	4	4	1	0

—▲—— Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 172/304), mediana i 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

- - -❍- - - Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 193/304), mediana i 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 9 maja 2023 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 7,4 miesiąca

Rycina 25.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (CA209901)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

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

Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną

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

—▲—— Niwolumab + chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 211/304), mediana i 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)

- - -○- - - Chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (zdarzenia: 191/304), mediana i 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 9 maja 2023 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 7,4 miesiąca

Analiza pierwotna PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej przed progresją choroby (tabela 33.). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez przed progresją choroby były zgodne.

Postać dożylna

Badanie fazy 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209275)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209275).

Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby.

Do oceny skuteczności kwalifikowało się 270 pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawany dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i poddani obserwacji co najmniej przez 8,3 miesiąca. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza wykonywano 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i następnie co 8 tygodni do tygodnia 48., a potem co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia, w zależności od tego, które zdarzenie miało miejsce później. Ocenę guza kontynuowano po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przerwali leczenie z innych powodów niż progresja choroby. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, nie występowała u niego szybka progresja choroby, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ORR określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR). Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi, PFS i OS (patrz tabela 36).

Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres: 38–90 lat); 55% pacjentów miało ≥65 lat, a 14% miało ≥75 lat. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (86%) oraz mężczyźni (78%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (54%) lub 1 (46%).

Tabela 36.: Wyniki skuteczności (CA209275)[a]

	niwolumab (n = 270)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (3,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	46 (17,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	60 (22,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[b]	
Miesiące (zakres)	10,4 ($1,9^{+}$-$12,0^{+}$)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi	
Miesiące (zakres)	1,9 (1,6; 7,2)
Przeżycie bez progresji	
Zdarzenia (%)	216 (80)
Mediana (95% CI) miesiące	2,0 (1,9; 2,6)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	26,1 (20,9; 31,5)
Przeżycie całkowite[c]	
Zdarzenia (%)	154 (57)
Mediana (95% CI) miesiące	8,6 (6,05; 11,27)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	41,0 (34,8; 47,1)

	niwolumab (n = 270)	
	Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza	
	< 1%	**≥ 1%**
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)		
	16% (10.3, 22.7) n = 146	25% (17.7, 33.6) n = 124
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące (zakres)		
	10,4 (3,7; 12,0^{+})	Nieosiągnięta (1,9^{+}; 12,0^{+})
Przeżycie bez progresji		
Mediana (95% CI) miesiące	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Przeżycie całkowite		
Mediana (95% CI) miesiące	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"$^{+}$" oznacza obserwację cenzorowaną.

[a] mediana czasu obserwacji: 11,5 miesiąca

[b] Dane niestabilne ze względu na ograniczony czas trwania odpowiedzi.

[c] w tym 4 zgony związane z lekiem: 1 zapalenie płuc, 1 ostra niewydolność oddechowa, 1 niewydolność oddechowa i 1 niewydolność układu krążenia.

NE = nieoznaczalne

Wyniki analiz eksploracyjnych przeprowadzonych post hoc wskazują, że u pacjentów z małą (np. < 1%) lub bez ekspresji PD-L1 na komórkach guza inne cechy pacjentów (np. przerzuty do wątroby, przerzuty do narządów trzewnych, wyjściowe stężenie hemoglobiny < 10 g/dl oraz stan sprawności w skali ECOG = 1) mogą wpływać na wyniki kliniczne.

Postać dożylna

Badanie fazy 1. i 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209032)

Badanie CA209032 było wielokohortowym badaniem fazy 1. i 2., prowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym kohortę 78 pacjentów (w tym 18 pacjentów, którzy w ramach schematu krzyżowanego planowo otrzymali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc.) spełniających podobne kryteria włączenia jak uczestnicy badania CA209275, leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. z powodu raka urotelialnego. Po minimalnym okresie obserwacji trwającym 9 miesięcy oceniony przez badacza potwierdzony ORR wynosił 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 4,4–16,6^{+} miesiąca). Mediana OS wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 7,26; 16,16), a szacunkowe wartości OS wynosiły 69,2% (CI: 57,7; 78,2) w 6 miesiącu i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) w 12 miesiącu.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H

Postać dożylna

Prowadzone metodą otwartej próby badanie porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią u nieleczonych pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H z przerzutami

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnego lub z przerzutami CRC ze znanym statusem MSI-H lub dMMR oceniano w randomizowanym, wieloramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2098HW). Badane grupy leczenia obejmowały niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapię wybraną przez badacza. Status MSI-H lub dMMR w tkankach nowotworowych

określono zgodnie z lokalnymi standardami praktyki za pomocą testów PCR, NGS lub IHC. Centralna ocena statusu MSI-H za pomocą testu PCR (Idylla MSI) i statusu dMMR za pomocą testu IHC (Omnis MMR) została przeprowadzona retrospektywnie na próbkach guzów pacjentów wykorzystanych do lokalnego określenia statusu MSI-H/dMMR. Pacjenci z potwierdzonym statusem MSI-H/dMMR za pomocą jednego z testów centralnej oceny stanowili pierwotną populację poddawaną analizie skuteczności. Pacjenci z przerzutami do mózgu, które były objawowe, mieli aktywną chorobę autoimmunologiczną, stosowali ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne, lub byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych, zostali wykluczeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji guza (prawostronna vs lewostronna). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię mogli otrzymywać niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem po wystąpieniu progresji według oceny BICR.

Do badania zrandomizowano łącznie 303 wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami, w tym 202 pacjentów do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 101 pacjentów do chemioterapii. Spośród nich 255 pacjentów miało potwierdzony w ocenie centralnej status MSI-H/dMMR, 171 w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 84 w grupie chemioterapii. Pacjenci w grupie niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie chemioterapii otrzymywali: mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Oksaliplatyna 85 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie, a następnie fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed mFOLFOX6 co 2 tygodnie; lub FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Irynotekan 180 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie i fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed FOLFIRI co 2 tygodnie. Leczenie prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1 przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, następnie co 8 tygodni do 96. tygodnia, następnie co 16 tygodni do 146. tygodnia, a następnie co 24 tygodnie.

Charakterystyka wyjściowa wszystkich zrandomizowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą przerzutową była następująca: mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: od 21 do 87 lat), przy czym 46% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 18% pacjentów miało ≥ 75 lat; 46% stanowili mężczyźni, a 86% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (54%) i ≥ 1 (46%); umiejscowienie guza było prawostronne lub lewostronne odpowiednio u 68% i 32% pacjentów; a spośród 223 pacjentów o znanym statusie 39 pacjentów miało potwierdzony zespół Lyncha. Charakterystyka wyjściowa pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu choroby przerzutowej, z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR, była zgodna ze wszystkimi zrandomizowanymi pacjentami nieleczonymi wcześniej. Spośród 101 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii, 88 otrzymało chemioterapię zgodnie z protokołem, w tym schematy zawierające oksaliplatynę (58%) i schematy zawierające irynotekan (42%). Dodatkowo 66 pacjentów otrzymało lek celowany – bewacyzumab (64%) lub cetuksymab (11%).

W badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS według oceny BICR zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały ORR według oceny BICR, OS i czas trwania odpowiedzi.

Badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy w planowanej analizie pośredniej, wykazując statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS według oceny BICR u pacjentów z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z grupą chemioterapii. Wyniki dotyczące PFS według oceny BICR przedstawiono w tabeli 37. i na rycinie 26. W czasie przeprowadzania tej analizy pośredniej inne punkty końcowe, w

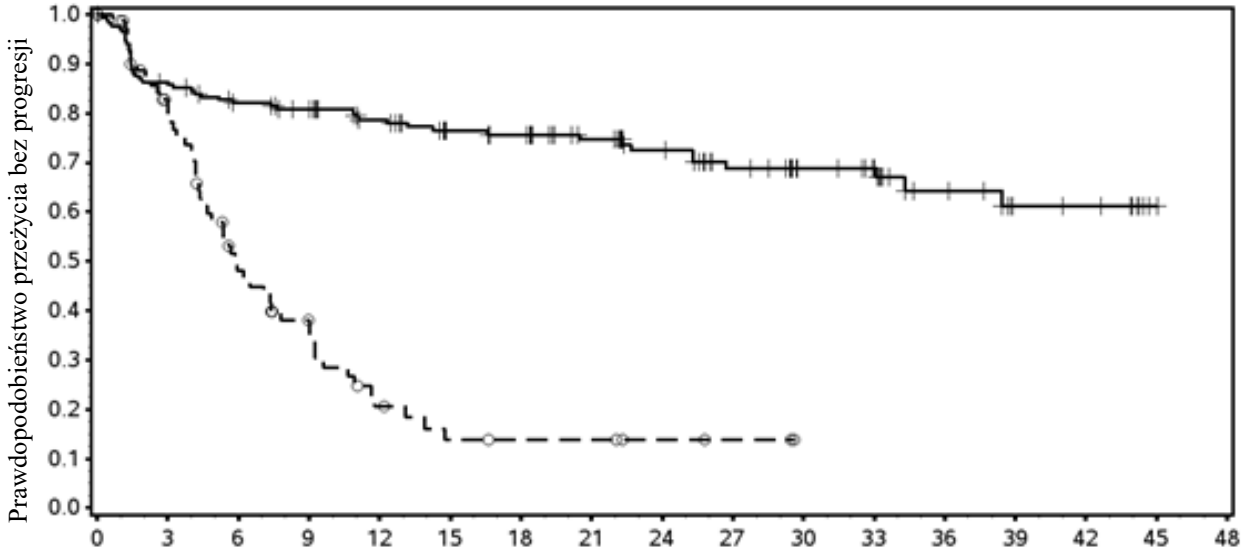
tym dane z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii, nie były badane ze względu na hierarchię badań.

Tabela 37.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)[a]

	niwolumab + ipilimumab (n = 171)	chemioterapia (n = 84)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	48 (28%)	52 (62%)
Współczynnik ryzyka	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
wartość p[b]	< 0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Mediana okresu obserwacji wyniosła 31,5 miesiąca (zakres: od 6,1 do 48,4 miesiąca).
[b] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang

Rycina 26.: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Przeżycie bez progresji (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—+—— Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 48/171), mediana i 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)
- - -O- - - Chemioterapia (zdarzenia: 52/84), mediana i 95% CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Prowadzone metodą otwartej próby badanie dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209142).

Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z określonym lokalnie statusem dMMR lub z MSI-H, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie, po lub nietolerancja wcześniejszej terapii z zastosowaniem fluoropirymidyny oraz oksaliplatyny lub irynotekanu. U pacjentów, u których ostatnio zastosowano leczenie uzupełniające, powinna wystąpić progresja podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania chemioterapii uzupełniającej. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania.

Łącznie 119 pacjentów leczono niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie dla 4 dawek, a następnie niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany przez badacza. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ORR według oceny BICR i wskaźnik kontroli choroby. Analiza ORR obejmowała czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi. Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały PFS i OS.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 21-88 lat), 32% pacjentów miało ≥ 65 lat a 9% miało ≥ 75 lat, 59% stanowili mężczyźni a 92% pacjentów było przedstawicielami rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45%) lub 1 (55%), 25% pacjentów miało mutacje BRAF, 37% miało mutacje KRAS a 12% miało nieznany status mutacji. Spośród 119 leczonych pacjentów, 109 otrzymywało wcześniejszą chemioterapię opartą na fluoropirymidynie w leczeniu raka z przerzutami a 9 w leczeniu uzupełniającym. Przed włączeniem do badania, spośród 119 leczonych pacjentów, 118 (99%) otrzymywało fluorouracyl, 111 (93%) otrzymywało oksaliplatynę, 87 (73%) otrzymywało irynotekan jako część wcześniejszych terapii; 82 (69%) otrzymało wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu. Dwadzieścia trzy procent, 36%, 24% i 16% otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 lub 4 albo więcej wcześniejszych terapii, a 29% pacjentów otrzymało inhibitor EGFR.

W tabeli 38. przedstawiono wyniki skuteczności (minimalny okres obserwacji 46,9 miesiąca; mediana okresu obserwacji 51,1 miesiąca).

Tabela 38.: Wyniki skuteczności (CA209142)*

	niwolumab + ipilimumab (n = 119)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	15 (12,6)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilizacja choroby (SD), n (%)	25 (21,0)
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana (zakres) miesiące	NR (1,4; 58,0+)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi	
Miesiące (zakres)	2,8 (1,1; 37,1)

* zgodnie z oceną badacza
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NR = nie osiągnięta

ORR według oceny BICR wynosił 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), w tym wskaźnik CR 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), wskaźnik PR 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) a stabilizację choroby odnotowano u 22,7%. Oceny BICR były na ogół zgodne z oceną badacza. Potwierdzone odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub KRAS oraz poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Spośród 119 pacjentów 11 (9,2%) pacjentów miało ≥ 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat ORR oceniany przez badacza wynosił 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii w pierwszej linii leczenia (CA209648)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu (CA209648). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub z przerzutami OSCC. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, a ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacjentów kwalifikowano, jeśli mieli płaskonabłonkowego lub głuczołowo-płaskonabłonkowego raka przełyku, nienadającego się do chemioradioterapii i (lub) leczenia chirurgicznego. Wcześniejsze stosowanie adiuwantowej, neoadiuwantowej lub definitywnej chemioterapii, radioterapii albo chemioradioterapii było dozwolone, jeśli odbywało się to w ramach schematu leczenia radykalnego przed włączeniem do badania. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, z objawowymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną, stosujący kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub leki immunosupresyjne, lub pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia albo przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony), regionu (wschodnia Azja vs pozostała część Azji vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i liczby organów z przerzutami (≤1 vs ≥2).

Zrandomizowano łącznie 970 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 325), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (n = 321) lub chemioterapię (n = 324). Spośród nich, 473 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 157 pacjentów w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni, a pacjenci w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie w 1. i 15. dniu, fluorouracyl 800 mg/m^2 pc. na dobę dożylnie w 1. dniu i aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Pacjenci w ramieniu chemioterapii otrzymywali fluorouracyl 800 mg/m^2 pc. na dobę dożylnie w 1. dniu aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem, u których przerwano stosowanie terapii skojarzonej z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z chemioterapią, u których przerwano stosowanie fluorouracylu i (lub) cisplatyny, dozwolone było podawanie pozostałych składników schematu leczenia.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 26-85 lat), 8,2% pacjentów miało ≥ 75 lat, 81,8% pacjentów stanowili mężczyźni, 73,1% pacjentów stanowili Azjaci a 23,3% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Pacjenci mieli potwierdzony histologicznie płaskonabłonkowy rak przełyku (98,9%) lub gruczołowo-płaskonabłonkowy (1,1%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45,2%) lub 1 (54,8%).

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną

analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS, PFS (według oceny BICR) oraz ORR (według oceny BICR) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni aż do 48. tygodnia włącznie a następnie co 12 tygodni.

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 12,9 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 39.

Tabela 39.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% (CA209648)

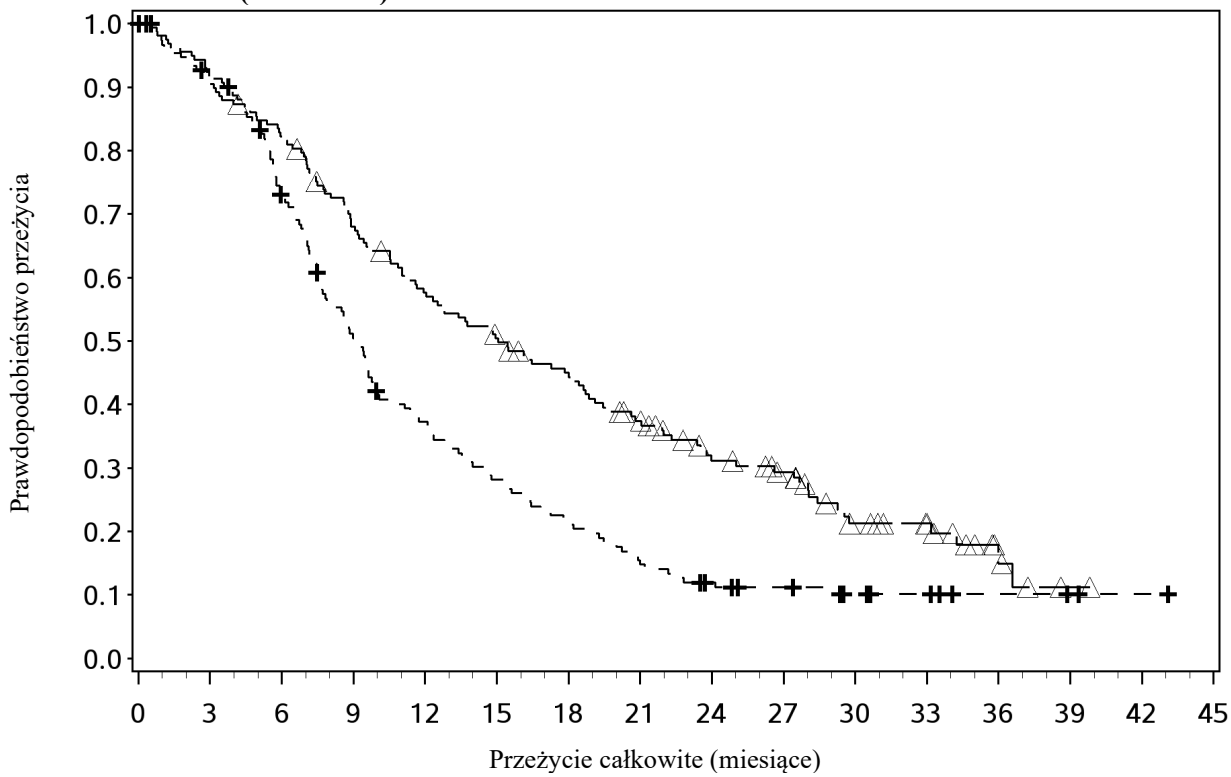
	niwolumab + chemioterapia (n = 158)	**chemioterapia[a] (n = 157)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Współczynnik ryzyka (99,5% CI)[b]	0,54 (0,37; 0,80)	
wartość p[c]	< 0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Przeżycie bez progresji[e]		
Zdarzenia	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Współczynnik ryzyka (98,5% CI)[b]	0,65 (0,46; 0,92)	
wartość p[c]	0,0023	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% CI)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Odpowiedź całkowita	26 (16,5)	8 (5,1)
Odpowiedź częściowa	58 (36,7)	23 (14,6)
Czas trwania odpowiedzi[e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Zakres	1,4+; 34,6	1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracyl i cisplatyna.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang.
[d] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.
[e] Według oceny BICR.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Mediana OS wynosiła 15,05 miesiąca (95% CI: 11,93; 18,63) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 9,07 miesiąca (95% CI: 7,69; 10,02) dla chemioterapii (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Mediana PFS wynosiła 6,93 miesiąca (95% CI: 5,68; 8,35) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 4,44 miesiąca (95% CI: 2,89; 5,82) dla chemioterapii (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). Wartość ORR wynosiła 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) dla chemioterapii.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na rycinach 27. i 28.

Rycina 27.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



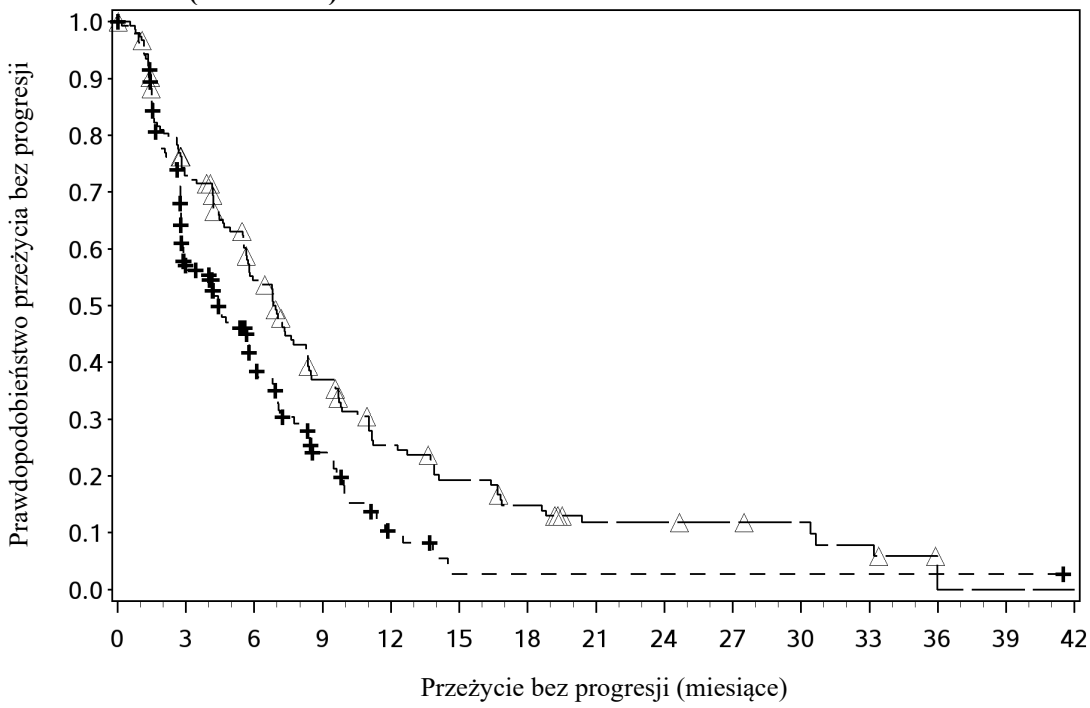
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -△- - - Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 118/158), mediana i 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021 r., minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Rycina 28.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Chemioterapia														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 123/158), mediana i 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)
- - -┼- - - Chemioterapia (zdarzenia: 101/157), mediana i 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021 r., minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Postać dożylna

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące monoterapii niwolumabem u wcześniej leczonych pacjentów (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w monoterapii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (OSCC) oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu fazy 3. (ONO-4538-24/CA209473). Badaniem objęto dorosłych pacjentów (w wieku 20 lat i starszych), którzy byli oporni lub nietolerowali przynajmniej jednego schematu leczenia skojarzonego opartego na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1. Pacjenci, którzy byli oporni lub nietolerowali leczenia taksanami, mieli objawowe lub wymagające leczenia przerzuty do mózgu, mieli czynną chorobę autoimmunologiczną, choroby wymagające immunosupresji układowej, oraz pacjenci widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), byli wyłączeni z badania.

Czterystu dziewiętnastu pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do leczenia niwolumabem w dawce 240 mg podawanym dożylnie przez 30 minut co 2 tygodnie (n = 210) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na taksanach, wybrany przez badacza: docetaksel w dawce 75 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (n = 65), lub paklitaksel w dawce 100 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co tydzień przez 6 tygodni po których następowała jednotygodniowa przerwa (n = 144). Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji (Japonia vs reszta świata), liczby narządów z przerzutami (≤1 vs ≥2) i ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥1% vs <1% lub nieoznaczone). Leczenie kontynuowano do progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny

guza wykonywano co 6 tygodni przez jeden rok, a następnie co 12 tygodni. Leczenie po wstępnym stwierdzeniu przez badacza progresji dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, którzy nie mieli szybkiego postępu choroby, jeśli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne, leczenie było tolerowane, pacjenci mieli stabilny stan sprawności i dla których leczenie wykraczające poza progresję nie opóźniłoby nieuchronnej interwencji w celu zapobieżenia poważnym powikłaniom związanym z postępem choroby (np. przerzutom do mózgu). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR i PFS. Przeprowadzono też dodatkowe zaplanowane analizy podgrup w celu oceny skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza na określonym wcześniej poziomie 1%. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 33-87 lat); 53% pacjentów miało ≥65 lat, 10% miało ≥75 lat, 87% stanowili mężczyźni, 96% pacjentów było przedstawicielami rasy żółtej, a 4% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (50%) lub 1 (50%).

W trwającym co najmniej 17,6 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią opartą na taksanach. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 40. i na rycinie 29.

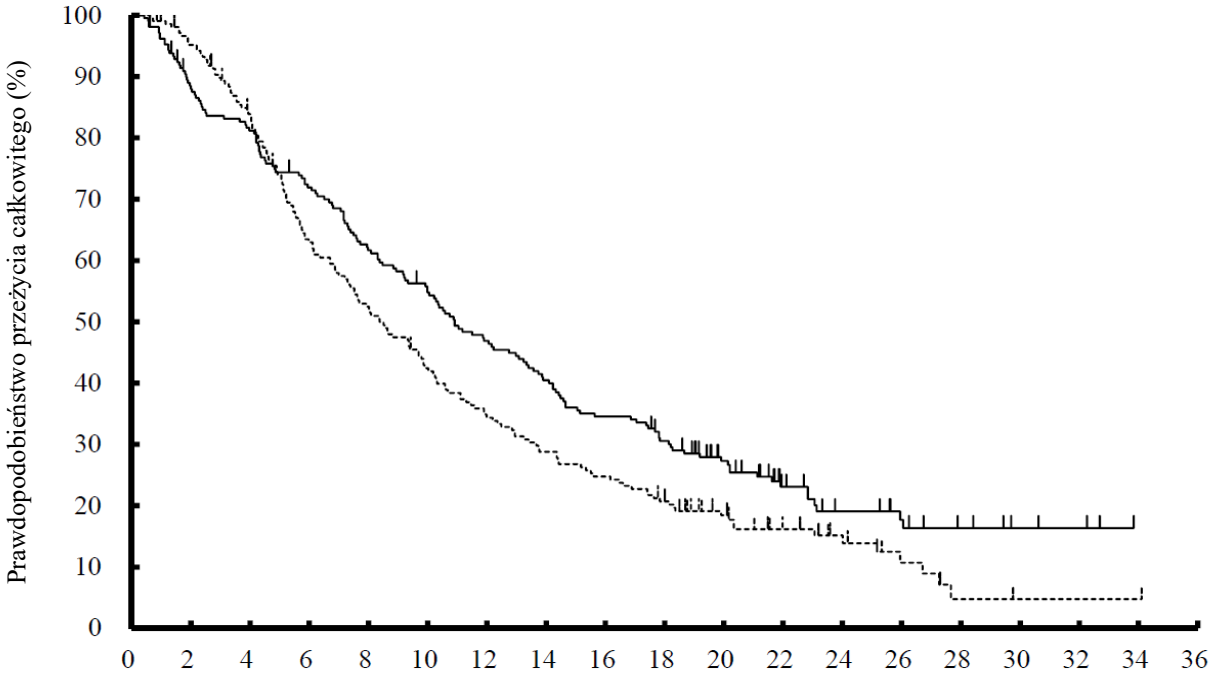
Zanotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 2,5 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem (32/210; 15,2%) w porównaniu z grupą chemioterapii (15/209; 7,2%). Nie udało się zidentyfikować żadnego konkretnego czynnika(ów) związanego z przedwczesnymi zgonami.

Tabela 40.: Wyniki skuteczności (ONO-4538-24/CA209473)

	niwolumab (n = 210)	**wybór badacza (n = 209)**
Przeżycie całkowite[a]		
Zdarzenia	160 (76%)	173 (83%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
wartość p[c]	0,0189	
Mediana (95% CI) (miesiące)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych[d, e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Odpowiedź całkowita	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Odpowiedź częściowa	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilizacja choroby	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) (miesiące)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Przeżycie bez progresji[a]		
Zdarzenia	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (95% CI) (miesiące)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Na podstawie analizy ITT.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[c] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang.
[d] Na podstawie analizy zbioru możliwych do oceny odpowiedzi (ang. *Response Evaluable Set*, RES), n = 171 w grupie niwolumabu i n = 158 w grupie wyboru badacza.
[e] Nieistotne, wartość p 0,6323.

Rycina 29.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (ONO-4538-24/CA209473)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab																		
210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Wybór badacza																		
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

———— Niwolumab - - - - - - Wybór badacza

Wśród 419 pacjentów 48% miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥1%. Pozostałe 52% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1%. W podgrupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 8,1 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię opartą na taksanie wybranym przez badacza. W podgrupie OSCC bez ekspresji PD-L1 na komórkach guza HR dla OS wynosił 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 9,3 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Postać dożylna
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209577). Do badania włączono dorosłych pacjentów, którzy otrzymali CRT, a następnie poddani byli całkowitej resekcji raka w ciągu 16 tygodni przed randomizacją, z chorobą resztkową potwierdzoną przez badacza, z co najmniej ypN1 lub ypT1. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, którzy nie otrzymali jednoczesnej CRT przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Zrandomizowano w stosunku 2:1 łącznie 794 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg (n = 532) lub placebo (n = 262). Niwolumab podawano pacjentom dożylnie w ciągu 30 minut

co 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie 480 mg podawane w infuzji w ciągu 30 minut co 4 tygodnie, począwszy od 17. tygodnia. Placebo podawano pacjentom w ciągu 30 minut w tym samym schemacie dawkowania co niwolumab. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony albo nie do oszacowania), stanu węzłów chłonnych ze zmianami nowotworowymi (pozytywny ≥ypN1 vs ujemny ypN0) oraz histologii (płaskonabłonkowy vs gruczolakorak). Leczenie kontynuowano do nawrotu choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 1 roku całkowitego czasu trwania leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS) oceniane przez badacza, zdefiniowane jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub oddalonego od pierwotnego miejsca resekcji) albo zgon z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej. U pacjentów poddawanych leczeniu wykonywano badania obrazowe w kierunku wznowy co 12 tygodni przez 2 lata i minimum jedno obrazowanie co 6 do 12 miesięcy przez okres 3 do 5 lat.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w dwóch grupach. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 26–86 lat), 36% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (82%) i mężczyźni (85%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (58%) lub 1 (42%).

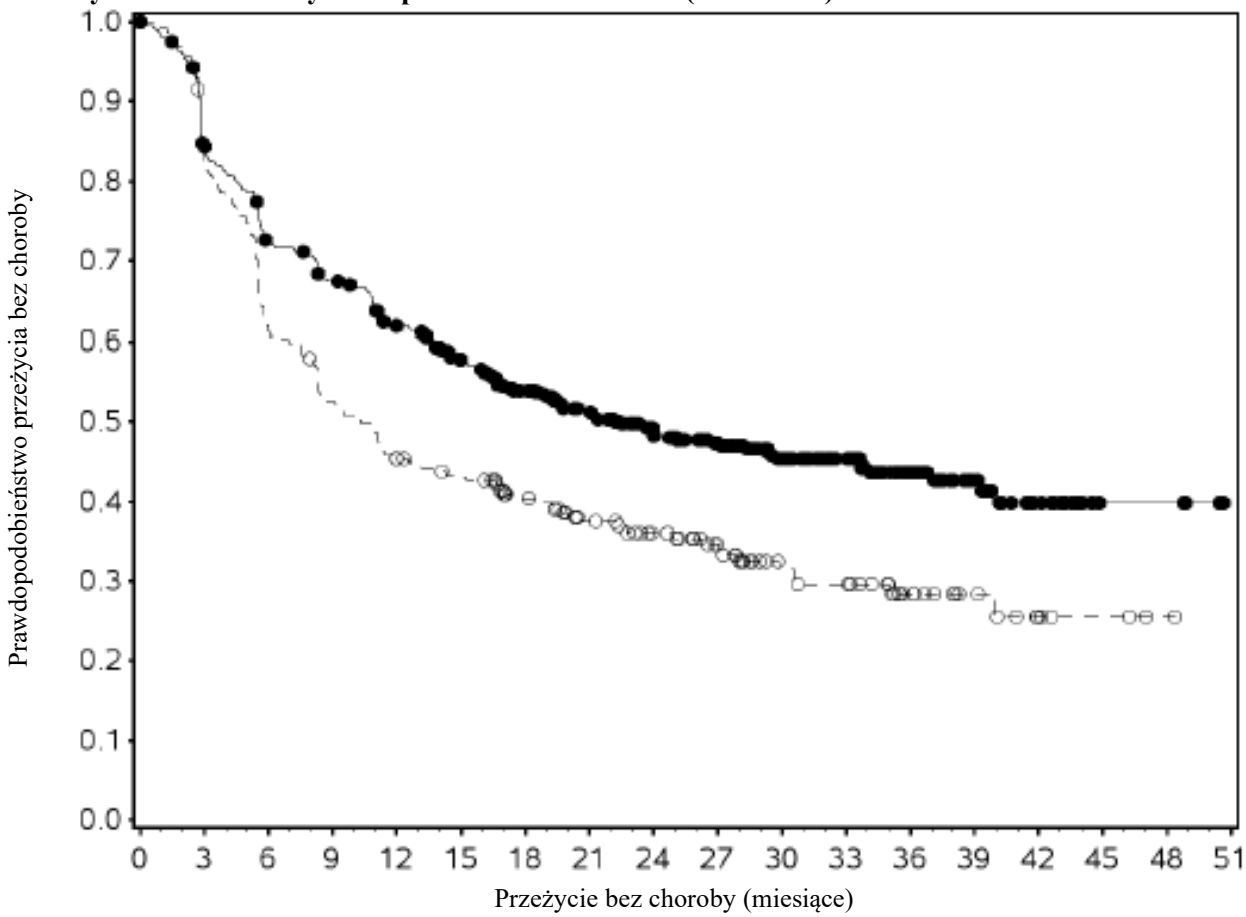
W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 6,2 miesiąca a mediana 24,4 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów zrandomizowanych do niwolumabu w porównaniu z placebo. Mediana DFS oceniana przez badacza wynosiła 22,41 miesiąca (95% CI: 16,62; 34,00) dla niwolumabu w porównaniu z 11,04 miesiąca (95% CI: 8,34; 14,32) dla placebo, HR wynosił 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), wartość p < 0,0003. Analiza pierwotna DFS obejmowała cenzorowanie dla nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące DFS z cenzorowaniem dla nowego leczenia przeciwnowotworowego lub bez były spójne. W uaktualnionej analizie opisowej DFS z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy i medianą okresu obserwacji 32,2 miesiące potwierdzono poprawę DFS. Wyniki skuteczności z tej wtórnej analizy opisowej przedstawiono w tabeli 41. oraz na rycinie 30.

Tabela 41.: Wyniki skuteczności (CA209577)

	niwolumab (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Przeżycie bez choroby[a] z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy[c]		
Zdarzenia (%)	268 (50)	171 (65)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Na podstawie wszystkich zrandomizowanych pacjentów.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021 r.

Rycina 30.: Krzywe Kaplana Meiera dla DFS (CA209577)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab																	
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

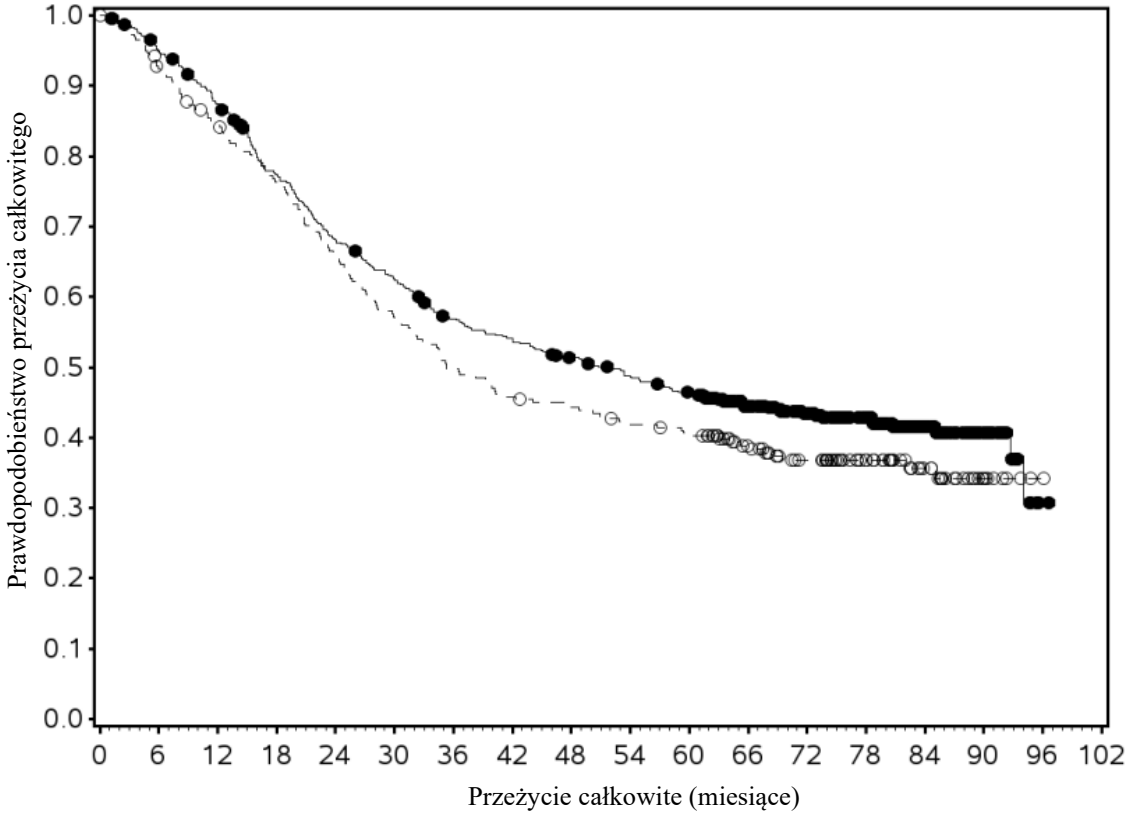
—●—— Niwolumab (zdarzenia: 268/532), mediana i 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

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

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021 r., minimalny okres obserwacji 14 miesięcy

W końcowej analizie OS z minimalnym okresem obserwacji 60 miesięcy HR dla OS wyniósł 0,85 (95,87% CI: 0,70; 1,04), wartość p = 0,1064. Mediana OS wyniosła 51,71 miesiąca (95% CI: 41,03; 61,63) w grupie niwolumabu w porównaniu z 35,25 miesiąca (95% CI: 30,72; 48,76) w grupie placebo. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z minimalnym okresem obserwacji 60 miesięcy przedstawiono na rycinie 31.

Rycina 31.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209577)



Niwolumab
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

—●—— Niwolumab (zdarzenia: 299/532), mediana i 95% CI: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -❍- - - Placebo (zdarzenia: 162/262), mediana i 95% CI: 35,25 (30,72; 48,76)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 17 grudnia 2024 r., minimalny okres obserwacji 60 miesięcy

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Postać dożylna
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (dawka i schemat podawania niwolumabu wybrany w zależności od stosowanego schematu chemioterapii, patrz poniżej) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209649). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starsi) z uprzednio nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku, bez wcześniejszego leczenia układowego (w tym inhibitorami HER2), z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Status PD-L1 na komórkach guza z CPS oceniano u pacjentów retrospektywnie przy pomocy próbek pochodzących z guza, wybarwionych pozytywnie dla PD-L1, używanych przy randomizacji. Pacjenci ze znaną, dodatnią ekspresją HER-2 na komórkach guza, wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2, nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub czynną, znaną albo spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Ogółem 643 pacjentów z nieokreślonym statusem HER2 (40,3% populacji badania) zostało włączonych do badania. Randomizacja była stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony), regionu (Azja vs USA vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i

schematu chemioterapii. Chemioterapia obejmowała FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) lub CapeOX (kapecytabina i oksaliplatyna).

Zrandomizowano łącznie 1581 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię. Spośród nich, 955 pacjentów miało PD-L1 z CPS ≥ 5; 473 w ramieniu niwolumabu z chemioterapią oraz 482 w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg w infuzji dożylnej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z FOLFOX (oksaliplatyna 85 mg/m^2 pc., leukoworyna 400 mg/m^2 pc. i fluorouracyl 400 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu oraz fluorouracyl 1200 mg/m^2 pc. w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny na dobę lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi w 1. i 2. dniu) co 2 tygodnie lub niwolumab w dawce 360 mg w infuzji dożylnej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z CapeOX (oksaliplatyna 130 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu i kapecytabina 1000 mg/m^2 pc. doustnie dwa razy na dobę w dniach 1.-14.) co 3 tygodnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy tylko dla niwolumabu. U pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z chemioterapią i u których przerwano stosowania chemioterapii, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii w dawce 240 mg co 2 tygodnie, 360 mg co 3 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie aż do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ocen guza dokonywano co 6 tygodni do 48 tygodnia włącznie, a następnie co 12 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-90 lat), 11% pacjentów miało ≥ 75 lat, 71% pacjentów stanowili mężczyźni, 25% pacjentów stanowili Azjaci a 69% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (42%) lub 1 (58%). Lokalizacja nowotworu była następująca: żołądek (70%), GEJ (18%) i przełyk (12%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącym skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS oceniane u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 stwierdzonym za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Dalsze punkty końcowe obejmowały ORR (BICR) u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W uprzednio zdefiniowanej analizie głównej z minimalnym okresem obserwacji 12,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5. Mediana OS wynosiła 14,4 miesiąca (95% CI: 13,1; 16,2) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 11,1 miesiąca (95% CI: 10,0; 12,1) dla chemioterapii (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; wartość p < 0,0001). Mediana PFS wynosiła 7,69 miesiąca (95% CI: 7,03; 9,17) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 6,05 miesiąca (95% CI: 5,55; 6,90) dla chemioterapii (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; wartość p < 0,0001). Odsetek ORR wynosił 60% (95% CI: 55; 65) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 45% (95% CI: 40; 50) dla chemioterapii.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 19,4 miesiąca wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 42. oraz na rycinach 32. i 33.

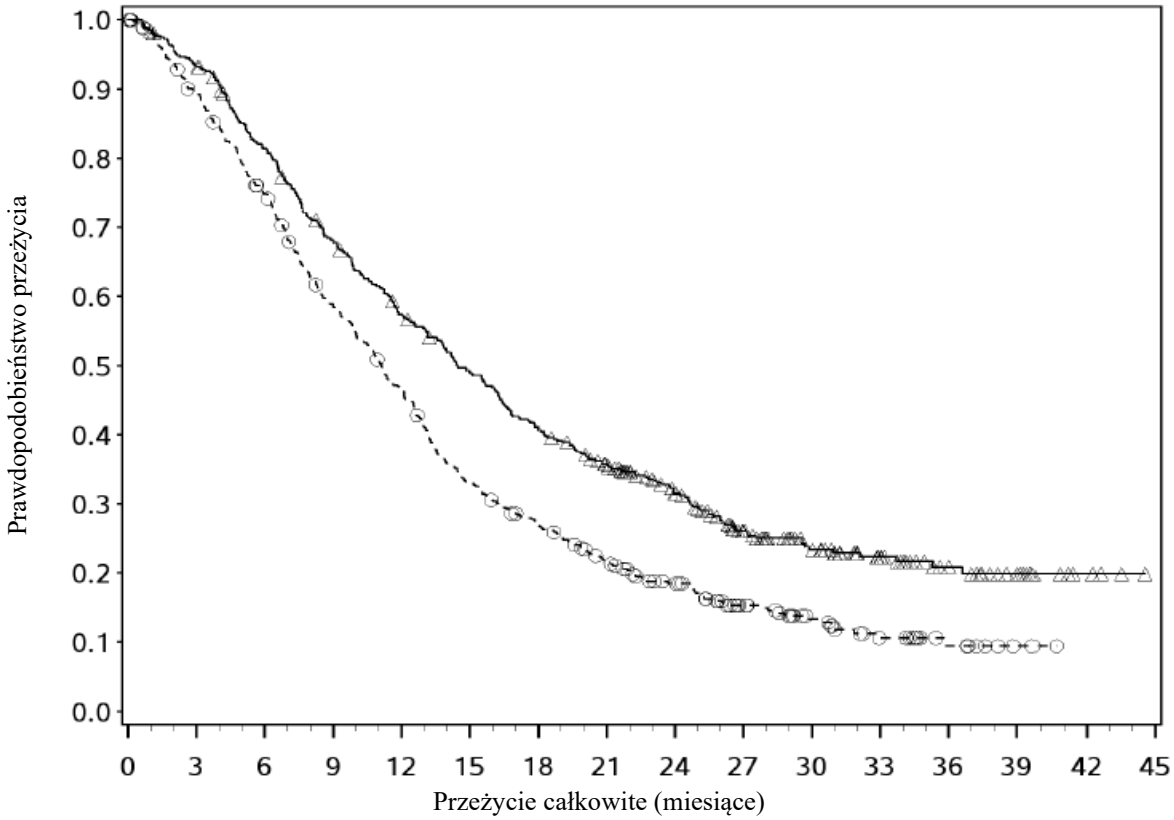
Tabela 42.: Wyniki skuteczności PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	**chemioterapia (n = 482)**
	Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca[a]	
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	344 (73%)	397 (82%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	chemioterapia (n = 482)
Przeżycie bez progresji[d]		
Zdarzenia	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych, n[d,e]	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Odpowiedź całkowita	12,2%	6,7%
Odpowiedź częściowa	47,9%	38,5%
Czas trwania odpowiedzi[d,e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 4 stycznia 2021 r.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[d] Potwierdzone przez BICR.
[e] Na podstawie pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania.

Rycina 32.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

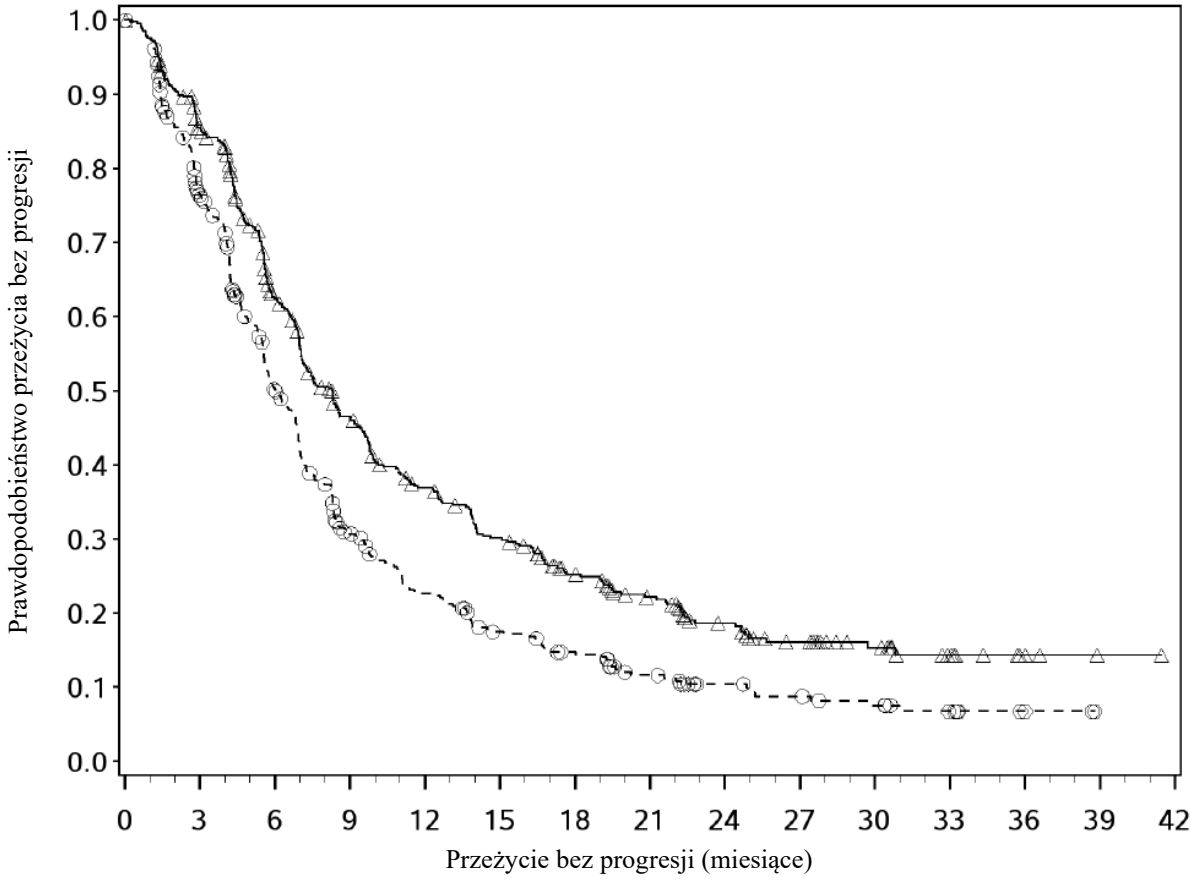


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia															
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0
Chemioterapia															
482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

—△—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 344/473), mediana i 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)
- - -○- - - Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)
Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Rycina 33.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Chemioterapia														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 342/473), mediana i 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)
- - -❍- - - Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)
Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Rak wątrobowokomórkowy

Postać dożylna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu fazy 3. (CA2099DW). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznie potwierdzonym HCC w stadium A według klasyfikacji Childa-Pugha, w stanie sprawności ECOG wynoszącym 0 lub 1 i bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu zaawansowanej choroby. Nie wymagano esofagogastroduodenoskopii przed włączeniem do badania. Do badania włączono dorosłych, u których choroba nie nadawała się do leczenia chirurgicznego i (lub) lokoregionalnego, lub postępowała po ich zastosowaniu. Dozwolone było wcześniejsze neoadiuwantowe lub adiuwantowe leczenie ogólnoustrojowe. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, wcześniejszym przeszczepieniem wątroby, encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), klinicznie istotnym wodobrzuszem, schorzeniami wymagającymi ogólnoustrojowej

immunosupresji, zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), zostali wykluczeni z badania. Randomizację stratyfikowano według etiologii (HBV vs. HCV vs. zakażenie inne niż wirusowe), naciekania dużych naczyń i (lub) rozsiewu pozawątrobowego (obecny lub nieobecny) oraz stężenia alfa-fetoproteiny (≥ 400 lub < 400 ng/ml).

Zrandomizowano łącznie 668 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 335) lub wybranego przez badacza (n = 333) leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. W grupie leczenia wybranego przez badacza 85% i 15% leczonych pacjentów otrzymywało odpowiednio lenwatynib lub sorafenib. Pacjenci w grupie niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie leczenia wybranego przez badacza otrzymywali lenwatynib albo w dawce 8 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała < 60 kg) albo w dawce 12 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała ≥ 60 kg), lub sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę doustnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza dokonywano na początku badania, po randomizacji w 9. i 16. tygodniu, następnie co 8 tygodni do 48. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby, przerwania leczenia lub rozpoczęcia kolejnej terapii.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 20 do 89 lat); 53% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 16% miało ≥ 75 lat; 53% pacjentów było rasy białej, 44% stanowili Azjaci, 2,2% pacjentów było rasy czarnej, 82% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (71%) lub 1 (29%). Trzydzieści cztery procent (34%) pacjentów miało zakażenie HBV, 28% miało zakażenie HCV, a u 36% pacjentów nie było dowodów na zakażenie HBV ani HCV. Dziewiętnaście procent (19%) pacjentów miało alkoholową chorobę wątroby, a 11% na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Większość pacjentów miała chorobę w stadium C według klasyfikacji BCLC (73%) na początku badania, 19% w stadium B, a 6% w stadium A. Pacjenci z punktacją w skali Childa-Pugha wynoszącą 5, 6 i ≥ 7 stanowili odpowiednio 77%, 20% i 3%. Łącznie u 54% pacjentów wystąpił rozsiew pozawątrobowy, u 25% naciekanie dużych naczyń, a u 33% stężenie AFP ≥ 400 µg/l.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do wybranego przez badacza leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 43. i na rycinie 34.

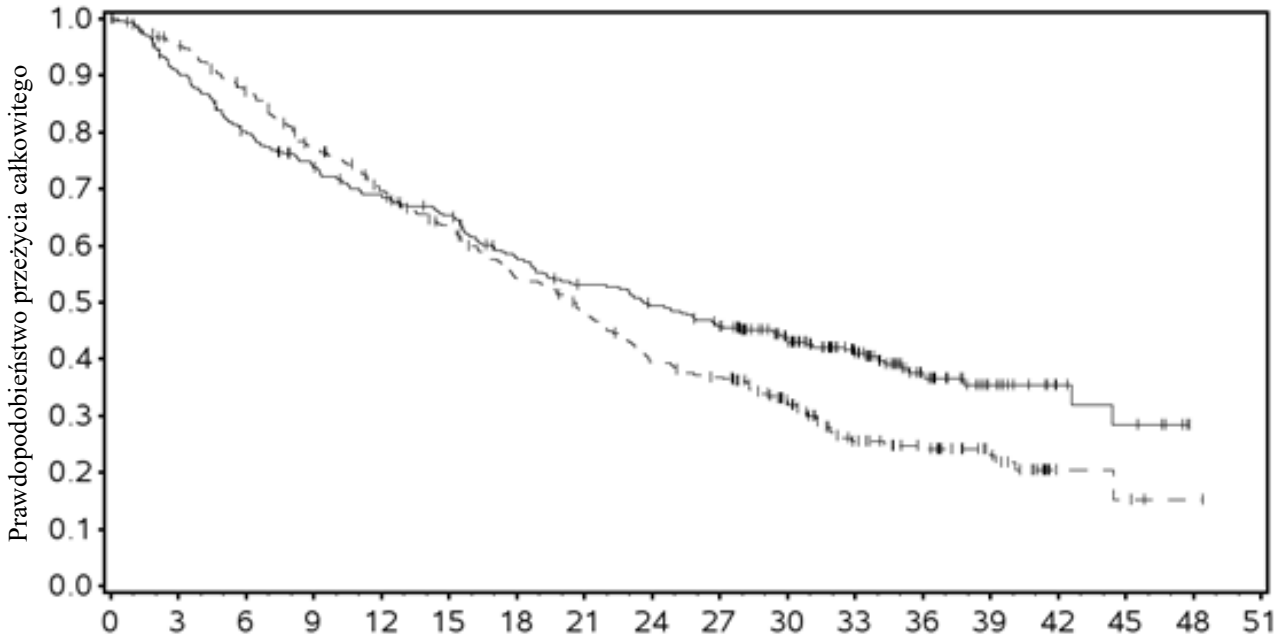
Tabela 43.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)[a]

	niwolumab + ipilimumab (n = 335)	**lenwatynib lub sorafenib (n = 333)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
Wartość p[c]	0,0180	
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Wartość p[e]	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Odpowiedź częściowa (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	niwolumab + ipilimumab (n = 335)	lenwatynib lub sorafenib (n = 333)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)[d]		
Mediana	30,4	12,9
(95% CI)	(21,2; NA)	(10,2; 31,2)

[a] Minimalny okres obserwacji 26,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji 35,2 miesiąca.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu logarytmicznych rang. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,0257.
[d] Według oceny BICR z użyciem kryteriów RECIST w wersji 1.1.
[e] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,025.

Rycina 34.: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Wybór badacza																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 194/335), mediana i 95% CI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - Lenwatynib lub sorafenib (zdarzenia: 228/333), mediana i 95% CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Dzieci i młodzież

Postać podskórna
Nie przeprowadzono badań dotyczących produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań z udziałem dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań do stosowania podskórnego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej innych niż chłoniak Hodgkina) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) niwolumabu w roztworze do wstrzykiwań oceniano stosując farmakokinetykę populacyjną. PK badano dla dawki 1200 mg podawanej w wielokrotnych dawkach co 4 tygodnie.

Uśrednione w czasie stężenie niwolumabu w surowicy w ciągu 28 dni (Cavgd28) wykazało równoważność niwolumabu podawanego podskórnie (77,4 µg/ml) względem niwolumabu podawanego dożylnie (36,9 µg/ml), przy stosunku średniej geometrycznej wynoszącym 2,098 (90% CI: 2,001; 2,200). Minimalne stężenie niwolumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (C_{minss}) wykazało równoważność niwolumabu podawanego podskórnie (122,2 µg/ml) względem niwolumabu podawanego dożylnie (68,9 µg/ml), przy stosunku średniej geometrycznej wynoszącym 1,774 (90% CI: 1,633; 1,927).

Wchłanianie

Średnia stała szybkości wchłaniania (Ka) i biodostępność (F) roztworu niwolumabu w roztworze do wstrzykiwań wynoszą odpowiednio 0,0123 h-1 (lub 0,295 dzień-1) i 78,8%. Maksymalnie stężenia występowały po około 6 dniach.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (CV%) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi 6,32 l (21,3%).

Eliminacja

Klirens (CL) niwolumabu w roztworze do wstrzykiwań u ludzi maleje z upływem czasu, ze średnim maksymalnym zmniejszeniem w stosunku do wartości wyjściowych (CV%) wynoszącym 24,6% (15,8%), co skutkuje średnią geometryczną (CV%) klirensu w stanie stacjonarnym (CLss) wynoszącą 7,18 ml/h (52,3%) u pacjentów z RCC; obniżenie CLss nie jest uważane za istotne klinicznie.

Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w fazie eliminacji (t1/2) wynosi 26,5 dnia (32,1%).

Szczególne populacje

Następujące czynniki nie miały klinicznie istotnego wpływu na biodostępność niwolumabu w roztworze do wstrzykiwań: płeć i stan sprawności. Następujące czynniki nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens niwolumabu w roztworze do wstrzykiwań: masa ciała (35 do 153 kg), płeć, eGFR (24 do 124 ml/min/1,73 m^2) oraz stan sprawności.

Zaburzenia czynności nerek
W analizach populacyjnych PK dotyczących niwolumabu podawanego dożylnie wpływ zaburzeń czynności nerek na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi (GFR < 90 i ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), umiarkowanymi (GFR < 60 i ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) lub ciężkimi (GFR < 30 i ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane

uzyskane od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
W analizach populacyjnych PK dotyczących niwolumabu podawanego dożylnie wpływ zaburzeń czynności wątroby na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z różnymi typami nowotworów (NDRP, DRP, czerniak, RCC, SCCHN, UC, GC i cHL) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej 1,0 × do 1,5 × GGN lub aktywność AspAT > GGN, zgodnie z definicją zaburzeń czynności wątroby określoną przez Narodowy Instytut Onkologiczny; n = 351) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5 × do 3 × GGN i dowolna aktywność AspAT; n = 10) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT ≤ GGN; n = 3096). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z HCC (łagodne zaburzenia czynności wątroby: n = 152; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: n = 13). Nie badano niwolumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny całkowitej > 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach mysich ciąży wykazano, że zablokowanie sygnalizacji PD-L1 jest związane z przerwaniem tolerancji wobec płodu oraz ze wzrostem ryzyka utraty płodu. Wpływ niwolumabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy oceniano u małp, które otrzymywały niwolumab dwa razy w tygodniu, od czasu rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze ciąży do chwili porodu, po ekspozycji 8 lub 35 razy większej niż obserwowana po zastosowaniu dawki klinicznej 3 mg/kg mc. niwolumabu (na podstawie AUC). Zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka utraconych płodów oraz zwiększoną śmiertelność noworodków, rozpoczynając od trzeciego trymestru.

Pozostałe potomstwo samic leczonych niwolumabem przeżywało do zaplanowanego terminu porodu, bez objawów klinicznych związanych z leczeniem, zaburzeń normalnego rozwoju, wpływu na masę narządów, a także bez jakichkolwiek makroskopowych i mikroskopowych zmian patologicznych. Wyniki oceny wskaźników wzrostu, jak również parametrów teratogennych, neurobehawioralnych, immunologicznych i dotyczących patologii klinicznej w okresie 6 miesięcy po urodzeniu były porównywalne z grupą kontrolną. Jednak na podstawie mechanizmu działania można przewidywać, że narażenie płodu na niwolumab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń pochodzenia immunologicznego lub zmian normalnej odpowiedzi immunologicznej, a u myszy pozbawionych PD-1 zaobserwowano zaburzenia pochodzenia immunologicznego.

Nie badano wpływu niwolumabu na płodność.

Postać podskórna

Hialuronidaza występuje w większości tkanek ludzkiego organizmu. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. Badania toksyczności reprodukcyjnej rHuPH20 wykazały toksyczność dla zarodka i płodu u myszy przy dużej ekspozycji ogólnoustrojowej, ale nie wykazały potencjału teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Kwas pentetowy
Polisorbat 80 (E433)
Metionina
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności farmaceutycznej, omawianego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

3 lata

Przechowywanie w strzykawce

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po przeniesieniu z fiolki do strzykawki, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast, ponieważ nie zawiera on żadnych przeciwdrobnoustrojowych środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań przeniesiony do strzykawki można przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem przez okres do 7 dni i (lub) w temperaturze pokojowej 20°C do 25°C i oświetleniu pokojowym przez okres do 8 godzin. Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy podane limity. W czasie przygotowywania strzykawki do wstrzykiwań należy zapewnić warunki aseptyczne.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu strzykawki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

OPDIVO 300 mg roztwór do wstrzykiwań: Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym uszczelnieniem, z plastikowym fioletowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 2,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

OPDIVO 600 mg roztwór do wstrzykiwań: Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym uszczelnieniem, z plastikowym pomarańczowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie strzykawki

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i jest gotowy do użycia.

Produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań NIE należy rozcieńczać ani mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest zgodny z polipropylenem, poliwęglanem, polietylenem, poliuretanem, polichlorkiem winylu, fluorowanym kopolimerem etylenu i propylenu oraz stalą nierdzewną.

Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań powinien być przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego roztworem. Przed użyciem należy sprawdzić wzrokowo i wyrzucić produkt, jeśli zmienił kolor lub zawiera obce cząstki inne niż kilka cząstek przezroczystych do białych.

Nie wstrząsać fiolką.

Obliczyć odpowiednią liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego OPDIVO roztwór do wstrzykiwań na podstawie przepisanej dawki.

Przed pobraniem dawki należy odczekać do osiągnięcia przez fiolkę(fiolki) temperatury pokojowej.

Do pobrania produktu leczniczego z fiolki potrzebne są strzykawka i igła do przenoszenia. Produkt leczniczy OPDIVO roztwór do wstrzykiwań można podawać podskórnie za pomocą igły do wstrzyknięć podskórnych o rozmiarze 23–25G lub zestawu do podawania podskórnego (np. typu motylkowego).

Pobrać wymaganą objętość 5 ml (600 mg), 7,5 ml (900 mg) lub 10 ml (1200 mg), zgodnie z zalecaną dawką.

Igłę do wstrzyknięć podskórnych należy przymocować do strzykawki bezpośrednio przed podaniem, aby uniknąć jej zatkania.

Zalecane jest natychmiastowe podanie przygotowanej dawki.

Jeśli wymagane jest przechowywanie (patrz punkt 6.3), należy wcześniej założyć osłonkę na końcówkę strzykawki.

Jeżeli roztwór jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową.

Usuwanie
Należy usunąć niewykorzystany roztwór pozostały w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/005
EU/1/15/1014/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt OPDIVO jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci/opiekunowie, którzy mogą zlecać i stosować ten produkt, mają dostęp lub otrzymają kartę pacjenta.

- **Karta pacjenta** będzie zawierać następujące podstawowe informacje:

- Leczenie produktem OPDIVO może zwiększać ryzyko wystąpienia:
  - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
  - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
  - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
  - zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego
  - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
  - działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
  - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

- Objawy podmiotowe i przedmiotowe zagrożenia bezpieczeństwa i kiedy należy zasięgnąć porady pracownika opieki zdrowotnej

- Dane kontaktowe osoby zlecającej produkt OPDIVO

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
1. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszej oceny wpływu ipilimumabu na skuteczności i toksyczność skojarzonego schematu stosowania niwolumabu z ipilimumabem, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i złożyć wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania niwolumabu z ipilimumabem wobec monoterapii niwolumabem u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i z właściwym spektrum poziomu ekspresji PD-L1. Badanie należy przeprowadzić zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	Do 28 lutego 2027 r.
2. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z 2. analizy IA (ang. interim analysis, IA) oraz końcową analizę OS dla badania fazy 3. CA209274 w populacji z PD-L1 ≥1%.	Do 31 grudnia 2027 r.
3. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z 5-letniej analizy OS dla badania fazy 3. CA20976K.	Do 31 maja 2027 r.

Opis	Termin
4. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności stosowania produktu OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenia neoadiuwantowego, a następnie stosowania produktu OPDIVO w monoterapii jako leczenia adiuwantowego, w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów z ekspresją PD L1 ≥ 1% na komórkach guza, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć wyniki analizy końcowej OS dla badania CA20977T, randomizowanego badania fazy 3. prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.	Do 30 czerwca 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.
Każda fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.
Każda fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.
Każda fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/001 fiolka 40 mg
EU/1/15/1014/002 fiolka 100 mg
EU/1/15/1014/003 fiolka 240 mg
EU/1/15/1014/004 fiolka 120 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 300 mg roztwór do wstrzykiwań
Niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 300 mg niwolumabu w 2,5 ml roztworu.
Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, kwas pentetowy, polisorbat 80, metionina, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

300 mg/2,5 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do podania podskórnego.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIEC

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 600 mg roztwór do wstrzykiwań
Niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 600 mg niwolumabu w 5 ml roztworu.
Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, kwas pentetowy, polisorbat 80, metionina, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

600 mg/5 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do podania podskórnego.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat jałowy
niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.
Każda fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat jałowy

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie iv.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIEC

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/003 fiolka 240 mg
EU/1/15/1014/004 fiolka 120 mg

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat jałowy
niwolumab
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. SPOSÓB PODAWANIA

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OPDIVO 300 mg roztwór do wstrzykiwań
Niwolumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

300 mg/2,5 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OPDIVO 600 mg roztwór do wstrzykiwań
Niwolumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

600 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
niwolumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę pacjenta" w czasie leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO
3. Jak stosować lek OPDIVO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OPDIVO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje

OPDIVO jest lekiem stosowanym w leczeniu:
- zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej
- czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitym usunięciu (leczenie po operacji nazywane jest leczeniem uzupełniającym)
- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) u dorosłych
- niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) przed resekcją lub przed resekcją i po resekcji u dorosłych (leczenie przed zabiegiem chirurgicznym jest nazywane terapią neoadiuwantową; leczenie po zabiegu chirurgicznym jest nazywane terapią adiuwantową)
- złośliwego międzybłoniaka opłucnej (rodzaj nowotworu, który atakuje błonę pokrywającą płuca) u dorosłych
- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rodzaj nowotworu nerki) u dorosłych
- zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej
- klasycznego chłoniaka Hodgkina, który nawrócił po poprzednich terapiach lub nie odpowiedział na poprzednie terapie, w tym autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (przeczepienie własnych komórek krwiotwórczych pacjenta) u dorosłych
- klasycznego chłoniaka Hodgkina, który nawrócił po poprzednich terapiach lub nie odpowiedział na poprzednie terapie u dzieci w wieku 5 lat i powyżej, młodzieży oraz dorosłych w wieku do 30 lat
- zaawansowanego raka głowy i szyi u dorosłych
- zaawansowanego raka urotelialnego (rak pęcherza lub rak dróg moczowych) u dorosłych
- raka urotelialnego po całkowitej resekcji u dorosłych
- zaawansowanego raka jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) u dorosłych
- zaawansowanego raka przełyku u dorosłych
- raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z chorobą resztkową po chemioradioterapii, a następnie operacji
- zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (rak żołądka lub przełyku) u dorosłych
- nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (raka wątroby) u dorosłych.

Substancją czynną jest niwolumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało zaprojektowane aby rozpoznawać i przyłączać się do specyficznych, określonych substancji w organizmie.

Niwolumab przyłącza się do docelowego białka zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), które może wyłączyć aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu odpornościowego i stanowiących naturalną ochronę organizmu). Przyłączając się do PD-1, niwolumab blokuje jego działanie i zapobiega wyłączeniu limfocytów T. Pomaga to zwiększyć ich aktywność przeciwko komórkom czerniaka, raka płuc, nerki, komórkom nowotworowym układu limfatycznego, raka głowy i szyi, pęcherza, okrężnicy, odbytnicy, żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

OPDIVO może być podawane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jest ważne, aby pacjent przeczytał także ulotki tych leków. W przypadku pytań, dotyczących tych leków, należy porozumieć się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO

Kiedy nie stosować leku OPDIVO
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku OPDIVO należy omówić to z lekarzem, ponieważ leczenie może powodować:
- **Problemy dotyczące serca**, takie jak: zmiany rytmu lub częstości bicia serca, lub nieprawidłowy rytm serca.
- **Problemy dotyczące płuc**, takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).
- **Biegunkę** (wodniste, luźne lub miękkie stolce) bądź jakiekolwiek objawy **zapalenia jelit** (zapalenia jelita grubego), takie jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.
- **Zapalenie wątroby.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zapalenia wątroby mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczkę), bóle w nadbrzuszu po prawej stronie lub męczliwość.
- **Zapalenie nerek lub inne problemy z nerkami.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszoną objętość moczu.
- **Problemy z gruczołami wytwarzającymi hormony** (w tym przysadką, tarczycą, przytarczycami i nadnerczami), które mogą wpływać na funkcjonowanie tych gruczołów. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zaburzeń funkcjonowania tych gruczołów mogą obejmować uczucie zmęczenia (nadmierną męczliwość), zmiany masy ciała lub bóle głowy, zmniejszone stężenie wapnia we krwi i zaburzenia widzenia.
- **Cukrzycę,** w tym ciężkie, czasami zagrażające życiu zaburzenie wywołane obecnością ciał ketonowych we krwi spowodowane cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa). Objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzebę częstszego oddawania moczu, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z koncentracją, słodki lub owocowy zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, albo nietypowy lub słodki zapach moczu, złe samopoczucie lub chorobę, ból brzucha i głęboki lub szybki oddech.
- **Zapalenie skóry,** które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (znanych jako toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy ciężkich reakcji skórnych mogą obejmować wysypkę, świąd i złuszczenie skóry (które może mieć przebieg śmiertelny).
- **Zapalenie mięśni,** takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni szkieletowych i rabdomioliza (sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni). Obserwowane przez lekarza i przez

pacjenta objawy mogą obejmować ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból klatki piersiowej lub uczucie ciężkiego zmęczenia.
- **Odrzucenie przeszczepionego narządu litego.**
- **Chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.**
- **Limfohistiocytozę hemofagocytarną**. Jest to rzadka choroba, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo, skądinąd prawidłowych, komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększenie wątroby lub śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia dotyczące serca.
- **Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej:** nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, które może powodować ból w klatce piersiowej, duszność, nieregularne i (lub) szybkie bicie serca, zapalenia mięśni, które może powodować ból mięśni, oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia).

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi**. **Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może
- zlecić podawanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku OPDIVO,
- lub całkowicie zaprzestać stosowania leku OPDIVO.

Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania krwi**.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku OPDIVO, jeśli:
- u pacjenta występuje **choroba autoimmunologiczna** (stan, w którym organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występuje **czerniak oka**;
- pacjent otrzymywał wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i wystąpiły **poważne działania niepożądane** spowodowane podaniem tego leku;
- pacjent dowiedział się, że jego **nowotwór zajął mózg**;
- pacjent przebył w przeszłości **zapalenie płuc**;
- pacjent przyjmował **leki hamujące czynność układu odpornościowego**;
- u pacjenta występuje rodzaj chłoniaka zwany **guzkowym chłoniakiem Hodgkina z przewagą limfocytów** (NLPHL).

Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy. Może to powodować stany zapalne w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częstsze zaostrzenia istniejącej choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają nasilenie łagodne.

Powikłania przeszczepienia komórek macierzystych, w którym zastosowano komórki macierzyste od dawcy (allogeniczne) po leczeniu lekiem OPDIVO. Te powikłania mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu. Jeżeli u pacjenta zostanie wykonane przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych, lekarz będzie go obserwować w celu wykrycia objawów ewentualnych powikłań.

Dzieci i młodzież
Leku OPDIVO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem lub wcześniej nieleczonym klasycznym chłoniakiem Hodgkina oraz u dzieci w wieku 5 lat i powyżej i młodzieży z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Lek OPDIVO a inne leki
Przed otrzymaniem leku OPDIVO należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki hamujące układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku OPDIVO. Jednak gdy pacjent otrzymuje już lek OPDIVO, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia i nie ma to wpływu na działanie tego leku.
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, gdy planuje mieć dziecko lub karmi piersią, **powinna powiedzieć o tym lekarzowi**.

Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku OPDIVO, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Skutki stosowania leku OPDIVO u kobiet w ciąży nie są znane, ale istnieje możliwość, że substancja czynna, niwolumab, może mieć niekorzystny wpływ na nienarodzone dziecko.
- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować **skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem OPDIVO i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku OPDIVO.
- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku OPDIVO należy **poinformować o tym swojego lekarza**.

Nie wiadomo, czy lek OPDIVO przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. **Należy zapytać lekarza**, czy można karmić piersią podczas leczenia lekiem OPDIVO lub po zakończeniu tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek OPDIVO lub OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi lekami przeciwnowotworowymi może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn; należy jednak zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, dopóki pacjent nie upewni się, że lek OPDIVO nie powoduje u niego niekorzystnych działań.

Lek OPDIVO zawiera sód
Przed podaniem leku OPDIVO, **należy powiedzieć lekarzowi**, że pacjent jest na diecie niskosodowej (o ograniczonej zawartości soli). Lek zawiera 2,5 mg sodu (głównego składnika soli stosowanej do gotowania/soli kuchennej) w każdym ml koncentratu. Lek OPDIVO zawiera 10 mg sodu w fiolce zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)
Ten produkt leczniczy zawiera 0,94 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 4 ml, 2,14 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 10 ml, 2,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 12 ml i 5,0 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 24 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli występowały lub występują znane reakcje alergiczne.

Pacjent znajdzie podstawowe informacje zawarte w tej ulotce dla pacjenta również w "Karcie pacjenta", którą otrzyma od lekarza prowadzącego. Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę pacjenta" w czasie leczenia i pokazał ją swojemu opiekunowi.

3. Jak stosować lek OPDIVO

Stosowana dawka leku OPDIVO
W przypadku podawania tylko leku OPDIVO zalecana dawka, w zależności od wskazania, wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania tylko leku OPDIVO w leczeniu raka skóry u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg zalecana dawka wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie albo 6 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 1 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO (faza jednolekowa) wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg, albo 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie lub 6 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 4 tygodnie u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała lub 240 mg w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie lub 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg podawane co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną) w leczeniu zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 80 kg) zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawana co 2 tygodnie przez 6 cykli. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 80 kg zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie przez 6 cykli.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 1 mg niwolumabu na kilogram masy ciała maksymalnie do 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie lub 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg podawane co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg podawane co 3 tygodnie przed resekcją i 480 mg co 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie lub 480 mg podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg podawane co 3 tygodnie lub 240 mg podawane co 2 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka urotelialnego, zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie aż do 6 cykli, po których lek OPDIVOw monoterapii podawany jest dożylnie albo w dawce 240 mg podawane co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii lek OPDIVO będzie podawany w skojarzeniu z ipilimumabem; zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg podawane co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie przez 4 do 6 cykli leczenia.

Przed podaniem, w zależności od dawki, odpowiednia ilość leku OPDIVO będzie rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki leku OPDIVO.

Jak podawać lek OPDIVO
Lek OPDIVO będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek OPDIVO będzie podawany w postaci infuzji (wlewu) do żyły (dożylnie) przez okres 30 lub 60 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent. Lekarz będzie kontynuował podawanie leku OPDIVO tak długo, dopóki pacjent będzie odnosił korzyści z jego stosowania lub dopóki pacjent będzie tolerował leczenie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry, zaawansowanego raka nerki, zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy, albo nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie maksymalnie do 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie lek będzie podawany w infuzji przez okres 30 lub 60 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2 lub 3 tygodnie w zależności od dawki podawanej pacjentowi.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie. W przypadku podawania leku OPDIVO po zabiegu chirurgicznym w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną) w leczeniu zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie lub co 2 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka urotelialnego, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2, 3 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem infuzja będzie podawana przez okres 30 minut lub 60 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie. W 1. cyklu, w 1. dniu zostanie podany brentuksymab z wedotyną, a w 8. dniu lek OPDIVO. W cyklach 2.–6. najpierw zostanie podany brentuksymab z wedotyną, a następnie lek OPDIVO tego samego dnia, co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu brentuksymabu z wedotyną.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną najpierw należy podać chemioterapię, a następnie lek OPDIVO tego samego dnia.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, najpierw podawany będzie lek OPDIVO, a następnie inne leki.

Pominięcie zastosowania leku OPDIVO
Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek OPDIVO. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę, należy zapytać lekarza, kiedy zostanie zaplanowane podanie następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku OPDIVO
Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem OPDIVO bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia lub stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

Należy zapoznać się z ulotkami dla tych innych leków, aby zrozumieć zastosowanie tych leków. W przypadku pytań ich dotyczących, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia leku OPDIVO.

Dla samego leku OPDIVO zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Ból głowy
- Duszność, kaszel
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd
- Ból mięśni, kości (ból mięśniowo-szkieletowy) i stawów
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)
- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli
- Reakcje związane z infuzją leku, reakcja alergiczna (w tym reakcja alergiczna zagrażająca życiu)
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała), obrzęk tarczycy
- Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), zawroty głowy
- Niewyraźne widzenie, suchość oczu
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), suchość w ustach
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Zapalenie stawów
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk (opuchnięcie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)
- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek
- Przewlekłe choroby związane z rozrostem komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej w płucach (sarkoidoza)
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, cukrzyca
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi (kwasica metaboliczna)

- Uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego)
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia), zmiany rytmu lub częstości bicia serca
- Obecność płynu w płucach
- Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
- Zapalenie wątroby, zablokowanie przewodów żółciowych (zastój żółci)
- Choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca), choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli)
- Zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy)
- Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej: nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)
- Chwilowe i przemijające niezakaźne zapalenie błon ochronnych otaczających mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- Choroba powodująca zapalenie lub powiększenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa), osłabienie czynności przytarczyc
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo), utrata osłonek wokół nerwów (demielinizacja), stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie mózgu
- Zapalenie nerwu wzrokowego, które może powodować całkowitą lub częściową utratę wzroku (optic neuritis)
- Choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Owrzodzenie jelita cienkiego
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- Choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjögrena), ból mięśni, tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni (rabdomioliza)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.
- Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- Celiakia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości (nie można oszacować w oparciu o dostępne dane):
- Choroba (zwana limfohistiocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego/poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- Zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy lub inne choroby liszajowe)

Dla leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi zaobserwowano następujące działania niepożądane (częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od otrzymanego połączenia leków przeciwnowotworowych):

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Reakcja alergiczna, reakcje związane z infuzją leku
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała)
- Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie (hiperglikemia) lub zmniejszenie (hipoglikemia) stężenia cukru we krwi
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg), ból głowy, zawroty głowy, zmiany odczuwania smaku
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Skrócony oddech (duszność), kaszel, nieprawidłowe brzmienie głosu (dysfonia)
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), niestrawność (dyspepsja)
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd, ból dłoni lub podeszew stóp: wysypka lub zaczerwienienie skóry, mrowienie i tkliwość przechodząca w symetryczne zaczerwienienie, obrzęk i ból, głównie dłoni i podeszwy stopy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
- Ból stawów, ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy), skurcz mięśni
- Nadmiar białka w moczu
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka, obrzęk (opuchnięcie)

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)
- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli, zapalenie oka (zapalenie spojówek)
- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych z pojawieniem się gorączki
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, cukrzyca
- Odwodnienie, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- Wrażenia czuciowe jak drętwienie i mrowienie (parestezja)
- Słyszenie uporczywego dźwięku w uchu, gdy nie ma dźwięku (szumy uszne)
- Niewyraźne widzenie, suchość oka
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca, choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Tworzenie się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (zakrzepica)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc, zakrzepy krwi, krwawienie z nosa
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, hemoroidy (guzki krwawnicze)

- Zapalenie wątroby
- Przebarwienia skóry (w tym bielactwo), zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów, zmiana zabarwienia włosów, pokrzywka (swędząca wysypka), przebarwienie skóry lub nietypowe ciemnienie (hiperpigmentacja skóry), suchość skóry
- Zapalenie stawów, słabość mięśni, ból mięśni
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze
- Ogólne złe samopoczucie

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)
- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia); opadanie stopy (porażenie nerwu strzałkowego); zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego); słabość mięśni i męczliwość bez zaniku (miastenia lub zespół miasteniczny)
- Zapalenie mózgu
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca, wolny rytm serca, zapalenie mięśnia sercowego
- Perforacja jelit, zapalenie dwunastnicy, pieczenie lub ból języka (glossodynia)
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (zespół Stevensa-Johnsona), choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) okolicy narządów płciowych, które wiążą się z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (inne choroby liszajowe).
- Tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy), uszkodzenie kości szczęki, nieprawidłowy otwór między dwiema częściami ciała, takimi jak: narząd lub naczynie krwionośne a inną strukturą (przetoka)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.
- Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej: nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)
- Nieinfekcyjne, przemijające i odwracalne zapalenie błony ochronnej otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- Przewlekła choroba związana z gromadzeniem się komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej płucach (sarkoidoza)
- Osłabienie czynności przytarczyc
- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Zapalenie nerwu wzrokowego, które może powodować całkowitą lub częściową utratę wzroku (optic neuritis)
- Zapalenie nerwów

- Ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego/poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy)
- Przewlekła choroba stawów (spondyloartropatia), choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjögrena), skurcz mięśni (rabdomioliza)
- Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- Celiakia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Choroba (zwana limfohistiocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu litego
- Zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia)

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań
Lek OPDIVO sam lub w skojarzeniu może powodować zmiany w wynikach badań zlecanych przez lekarza. Należą do nich:
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi; zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi)
- Zwiększona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie wapnia lub potasu
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie magnezu lub sodu we krwi
- Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
- Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi
- Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OPDIVO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25ºC, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OPDIVO
- Substancją czynną jest niwolumab.

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka zawiera 40 mg (w 4 ml), 100 mg (w 10 ml), 120 mg (w 12 ml) lub 240 mg (w 24 ml) niwolumabu.

- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek OPDIVO zawiera sód” i „Lek OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)”).

Jak wygląda lek OPDIVO i co zawiera opakowanie
OPDIVO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 4 ml, 1 fiolkę po 10 ml, 1 fiolkę po 12 ml lub 1 fiolkę po 24 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Irlandia
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku OPDIVO

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Obliczenie dawki
Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

Niwolumab w monoterapii

Dawka przepisana dorosłym, w zależności od wskazania, to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające) u młodzieży. Przepisana dawka dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała co najmniej 50 kg to 240 mg albo 480 mg.
W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg przepisana dawka podawana jest w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana.

- **Całkowita dawka niwolumabu** w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- **Objętość koncentratu OPDIVO** potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka niwolumabu w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Przepisaną pacjentowi **dawkę** podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem w złośliwym międzybłoniaku opłucnej

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w zaawansowanym raku jelita grubego w tym odbytnicy

Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem w zaawansowanym raku przełyku

Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem w nieoperacyjnym lub zaawansowanym raku wątroby

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się na podstawie masy ciała (1 mg/kg mc.).

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w operacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną) w leczeniu zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina

Dawka przepisana dla dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 80 kg) wynosi 240 mg.
Dawka przepisana dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała poniżej 80 kg jest ustalana na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.).

Niwolumab w skojarzeniu chemioterapią w zaawansowanym raku przełyku

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu chemioterapią w gruczolakoraku żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg lub 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem i chemioterapią

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg niwolumabu bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z brentuksymabem z wedotyną

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Przygotowanie wlewu
W czasie przygotowania wlewu **należy zachować warunki aseptyczne**.

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:
- **bez rozcieńczania,** po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki;

lub
- **po rozcieńczeniu** zgodnie z poniższą instrukcją:
  - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml
  - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. U pacjentów ważących mniej niż 40 kg, całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.

- Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:
  - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
  - roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1
- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem. Fiolkę należy wyrzucić, jeżeli roztwór jest mętny, zmienił kolor lub zawiera cząstki inne niż kilka cząstek półprzezroczystych lub białych.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2
- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).
- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie
Nie wolno podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji **dożylnej trwającej 30 lub 60 minut w zależności od dawki i wskazania**.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować:
- Pojemniki z PCV
- Pojemniki poliolefinowe
- Butelki szklane
- Zestawy infuzyjne z PCV
- Wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki niwolumabu przewód infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiolka

OPDIVO należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku OPDIVO nie należy zamrażać. Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25ºC, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Nie stosować leku OPDIVO po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

OPDIVO roztwór do infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	**Stabilność chemiczna i fizyczna produktu**	
	Przechowywanie w temperaturze od 2ºC do 8ºC bez dostępu światła	**Przechowywanie w temperaturze pokojowej (≤ 25°C) i z dostępem światła w pomieszczeniu**
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekroczyć 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub 8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania) w temperaturze pokojowej (≤ 25°C). W czasie przygotowywania infuzji należy zapewnić warunki aseptyczne.

Usuwanie
Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

OPDIVO 300 mg roztwór do wstrzykiwań
OPDIVO 600 mg roztwór do wstrzykiwań
niwolumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę pacjenta" w czasie leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO
3. Jak stosować lek OPDIVO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OPDIVO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje

OPDIVO jest lekiem stosowanym w leczeniu:
- zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych
- czerniaka u dorosłych po całkowitym usunięciu (leczenie po operacji nazywane jest leczeniem uzupełniającym)
- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) u dorosłych
- niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) przed resekcją+ lub przed resekcją i po resekcji u dorosłych (leczenie przed zabiegiem chirurgicznym jest nazywane terapią neoadiuwantową; leczenie po zabiegu chirurgicznym jest nazywane terapią adiuwantową)
- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rodzaj nowotworu nerki) u dorosłych
- zaawansowanego raka głowy i szyi u dorosłych
- zaawansowanego raka urotelialnego (rak pęcherza lub rak dróg moczowych) u dorosłych
- raka urotelialnego po całkowitej resekcji u dorosłych
- zaawansowanego raka jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) u dorosłych
- zaawansowanego raka przełyku u dorosłych
- raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z chorobą resztkową po chemioradioterapii, a następnie operacji
- zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (rak żołądka lub przełyku) u dorosłych
- nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (raka wątroby) u dorosłych.

Substancją czynną jest niwolumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało zaprojektowane aby rozpoznawać i przyłączać się do specyficznych, określonych substancji w organizmie.

Niwolumab przyłącza się do docelowego białka zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), które może wyłączyć aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu odpornościowego i stanowiących naturalną ochronę organizmu). Przyłączając się do PD-1, niwolumab blokuje jego działanie i zapobiega wyłączeniu limfocytów T. Pomaga to zwiększyć ich aktywność przeciwko komórkom czerniaka, raka płuc, nerki, raka głowy i szyi, pęcherza, okrężnicy, odbytnicy, żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

OPDIVO może być podawane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jest ważne, aby pacjent przeczytał także ulotki tych leków. W przypadku pytań, dotyczących tych leków, należy porozumieć się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO

Kiedy nie stosować leku OPDIVO
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje"). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku OPDIVO należy omówić to z lekarzem, ponieważ leczenie może powodować:
- **Problemy dotyczące serca**, takie jak: zmiany rytmu lub częstości bicia serca, lub nieprawidłowy rytm serca.
- **Problemy dotyczące płuc**, takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).
- **Biegunkę** (wodniste, luźne lub miękkie stolce) bądź jakiekolwiek objawy **zapalenia jelit** (zapalenia jelita grubego), takie jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.
- **Zapalenie wątroby.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zapalenia wątroby mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczkę), bóle w nadbrzuszu po prawej stronie lub męczliwość.
- **Zapalenie nerek lub inne problemy z nerkami.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszoną objętość moczu.
- **Problemy z gruczołami wytwarzającymi hormony** (w tym przysadką, tarczycą, przytarczycami i nadnerczami), które mogą wpływać na funkcjonowanie tych gruczołów. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zaburzeń funkcjonowania tych gruczołów mogą obejmować uczucie zmęczenia (nadmierną męczliwość), zmiany masy ciała lub bóle głowy, zmniejszone stężenie wapnia we krwi i zaburzenia widzenia.
- **Cukrzycę,** w tym ciężkie, czasami zagrażające życiu zaburzenie wywołane obecnością ciał ketonowych we krwi spowodowane cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa). Objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzebę częstszego oddawania moczu, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z koncentracją, słodki lub owocowy zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, albo nietypowy lub słodki zapach moczu, złe samopoczucie lub chorobę, ból brzucha i głęboki lub szybki oddech.
- **Zapalenie skóry,** które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (znanych jako toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy ciężkich reakcji skórnych mogą obejmować wysypkę, świąd i złuszczenie skóry (które może mieć przebieg śmiertelny).
- **Zapalenie mięśni,** takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni szkieletowych i rabdomioliza (sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból klatki piersiowej lub uczucie ciężkiego zmęczenia.
- **Odrzucenie przeszczepionego narządu litego.**
- **Chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.**
- **Limfohistiocytozę hemofagocytarną**. Jest to rzadka choroba, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo, skądinąd prawidłowych, komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększenie wątroby lub śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia dotyczące serca.
- **Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej:** nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, które może powodować ból w klatce piersiowej, duszność, nieregularne i (lub)

szybkie bicie serca, zapalenia mięśni, które może powodować ból mięśni, oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia).

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi**. **Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może

- zlecić podawanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku OPDIVO,
- lub całkowicie zaprzestać stosowania leku OPDIVO.

Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania krwi**.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku OPDIVO, jeśli:

- u pacjenta występuje **choroba autoimmunologiczna** (stan, w którym organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występuje **czerniak oka**;
- pacjent otrzymywał wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i wystąpiły **poważne działania niepożądane** spowodowane podaniem tego leku;
- pacjent dowiedział się, że jego **nowotwór zajął mózg**;
- pacjent przebył w przeszłości **zapalenie płuc**;
- pacjent przyjmował **leki hamujące czynność układu odpornościowego**.

Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy. Może to powodować stany zapalne w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częstsze zaostrzenia istniejącej choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają nasilenie łagodne.

Powikłania przeszczepienia komórek macierzystych, w którym zastosowano komórki macierzyste od dawcy (allogeniczne) po leczeniu lekiem OPDIVO. Te powikłania mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu. Jeżeli u pacjenta zostanie wykonane przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych, lekarz będzie go obserwować w celu wykrycia objawów ewentualnych powikłań.

Dzieci i młodzież
Leku OPDIVO roztwór do wstrzykiwań nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek OPDIVO a inne leki
Przed otrzymaniem leku OPDIVO należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki hamujące układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku OPDIVO. Jednak gdy pacjent otrzymuje już lek OPDIVO, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia i nie ma to wpływu na działanie tego leku.
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, gdy planuje mieć dziecko lub karmi piersią, **powinna powiedzieć o tym lekarzowi**.

Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku OPDIVO, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Skutki stosowania leku OPDIVO u kobiet w ciąży nie są znane, ale istnieje możliwość, że substancja czynna, niwolumab, może mieć niekorzystny wpływ na nienarodzone dziecko.

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować **skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem OPDIVO i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku OPDIVO.
- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku OPDIVO należy **poinformować o tym swojego lekarza**.

Nie wiadomo, czy lek OPDIVO przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. **Należy zapytać lekarza**, czy można karmić piersią podczas leczenia lekiem OPDIVO lub po zakończeniu tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek OPDIVO lub OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn; należy jednak zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, dopóki pacjent nie upewni się, że lek OPDIVO nie powoduje u niego niekorzystnych działań.

Lek OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)
Ten lek zawiera 1,25 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 2,5 ml oraz 2,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 5 ml, co odpowiada 5 mg/10 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli występowały lub występują znane reakcje alergiczne.

Pacjent znajdzie podstawowe informacje zawarte w tej ulotce dla pacjenta również w "Karcie pacjenta", którą otrzyma od lekarza prowadzącego. Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę pacjenta" w czasie leczenia i pokazał ją swojemu opiekunowi.

3. Jak stosować lek OPDIVO

Stosowana dawka leku OPDIVO
W przypadku podawania tylko leku OPDIVO we wstrzyknięciu podskórnym zalecana dawka wynosi albo 600 mg podawane co 2 tygodnie albo 1200 mg podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wlewie dożylnym wynosi 1 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 600 mg co 2 tygodnie albo 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wlewie dożylnym wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 600 mg co 2 tygodnie albo 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wlewie dożylnym wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała lub 240 mg w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wlewie dożylnym wynosi 1 mg niwolumabu na kilogram masy ciała, do maksymalnie 4 dawek (faza leczenia

skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 600 mg co 2 tygodnie albo 900 mg co 3 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 900 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 900 mg niwolumabu co 3 tygodnie przez 4 cykle (faza leczenia skojarzonego) przed resekcją oraz wynosi 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa) we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka urotelialnego zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 900 mg niwolumabu co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 6 cykli (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO podawanego we wstrzyknięciu podskórnym wynosi albo 600 mg co 2 tygodnie **albo** 1200 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 600 mg co 2 tygodnie albo 1200 mg co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

Jak podawać lek OPDIVO
Lek OPDIVO będzie podawany pod nadzorem doświadczonego lekarza. Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki leku OPDIVO.

Lek OPDIVO jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda przez okres 3 do 5 minut, co 2 tygodnie, 3 tygodnie lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent. Podawanie leku OPDIVO będzie kontynuowane, dopóki pacjent będzie odnosił korzyści z jego stosowania lub dopóki pacjent będzie tolerował leczenie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry, zaawansowanego raka nerki, zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy, albo nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie aż do 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie lek będzie podawany w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda przez okres 3 do 5 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, lek będzie podawany przez okres 3 do 5 minut, co 3 tygodnie (faza leczenia skojarzonego). W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda po zabiegu chirurgicznym w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, lek będzie podawany przez okres 3 do 5 minut, co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, lek będzie podawany przez okres 3 lub 5 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, lek będzie podawany przez okres 3 do 5 minut, co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego, lek będzie podawany przez okres 3 do 5 minut co 3 tygodnie (faza leczenia skojarzonego), a następnie co 2 lub 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w postaci wstrzyknięcia pod skórę brzucha lub uda w skojarzeniu z kabozantynibem, lek będzie podawany przez okres 3 minut do 5 minut, co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, najpierw podawany będzie lek OPDIVO, a następnie inne leki.

Pominięcie zastosowania leku OPDIVO
Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek OPDIVO. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę, należy zapytać lekarza, kiedy zostanie zaplanowane podanie następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku OPDIVO
Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem OPDIVO bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia lub stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

Należy zapoznać się z ulotkami dla tych innych leków, aby zrozumieć zastosowanie tych leków. W przypadku pytań ich dotyczących, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia leku OPDIVO.

Dla samego leku OPDIVO zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Ból głowy
- Duszność, kaszel
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie

- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd
- Ból mięśni, kości (ból mięśniowo-szkieletowy) i stawów
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)
- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli
- Reakcje związane z infuzją leku, reakcja alergiczna (w tym reakcja alergiczna zagrażająca życiu)
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała), obrzęk tarczycy
- Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), zawroty głowy
- Niewyraźne widzenie, suchość oczu
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), suchość w ustach
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Zapalenie stawów
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk (opuchnięcie)
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)
- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek
- Przewlekłe choroby związane z rozrostem komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej w płucach (sarkoidoza)
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, cukrzyca
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi (kwasica metaboliczna)
- Uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego)
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia), zmiany rytmu lub częstości bicia serca
- Obecność płynu w płucach
- Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
- Zapalenie wątroby, zablokowanie przewodów żółciowych (zastój żółci)
- Choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca), choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli)
- Zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy)
- Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej: nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)
- Chwilowe i przemijające niezakaźne zapalenie błon ochronnych otaczających mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- Choroba powodująca zapalenie lub powiększenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa), osłabienie czynności przytarczyc
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo), utrata osłonek wokół nerwów (demielinizacja), stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie mózgu
- Zapalenie nerwu wzrokowego, które może powodować całkowitą lub częściową utratę wzroku (optic neuritis)
- Choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Owrzodzenie jelita cienkiego
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- Choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjögrena), ból mięśni, tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni (rabdomioliza)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.
- Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- Celiakia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości (nie można oszacować w oparciu o dostępne dane):
- Choroba (zwana limfohistiocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu litego
- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego/poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- Zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy lub inne choroby liszajowe)

Dla leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi zaobserwowano następujące działania niepożądane (częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od otrzymanego połączenia leków przeciwnowotworowych):

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)

- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała)
- Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie (hiperglikemia) lub zmniejszenie (hipoglikemia) stężenia cukru we krwi
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg), ból głowy, zawroty głowy, zmiany odczuwania smaku
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Skrócony oddech (duszność), kaszel, nieprawidłowe brzmienie głosu (dysfonia)
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), niestrawność (dyspepsja)
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd, ból dłoni lub podeszew stóp: wysypka lub zaczerwienienie skóry, mrowienie i tkliwość przechodząca w symetryczne zaczerwienienie, obrzęk i ból, głównie dłoni i podeszwy stopy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)
- Ból stawów, ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy), skurcz mięśni
- Nadmiar białka w moczu
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka, obrzęk (opuchnięcie)

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)
- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli, zapalenie oka (zapalenie spojówek)
- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych z pojawieniem się gorączki
- Reakcja alergiczna, reakcje związane z infuzją leku
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, cukrzyca
- Odwodnienie, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- Wrażenia czuciowe jak drętwienie i mrowienie (parestezja)
- Słyszenie uporczywego dźwięku w uchu, gdy nie ma dźwięku (szumy uszne)
- Niewyraźne widzenie, suchość oka
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca, choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Tworzenie się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (zakrzepica)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc, zakrzepy krwi, krwawienie z nosa
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, hemoroidy (guzki krwawnicze)
- Zapalenie wątroby
- Przebarwienia skóry (w tym bielactwo), zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów, zmiana zabarwienia włosów, pokrzywka (swędząca wysypka), przebarwienie skóry lub nietypowe ciemnienie (hiperpigmentacja skóry), suchość skóry
- Zapalenie stawów, słabość mięśni, ból mięśni
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze
- Ogólne złe samopoczucie

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)
- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia); opadanie stopy (porażenie nerwu strzałkowego); zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego); słabość mięśni i męczliwość bez zaniku (miastenia lub zespół miasteniczny), zapalenie mózgu
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca, wolny rytm serca, zapalenie mięśnia sercowego

- Perforacja jelit, zapalenie dwunastnicy, pieczenie lub ból języka (glossodynia)
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (zespół Stevensa-Johnsona), choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) okolicy narządów płciowych, które wiążą się z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (inne choroby liszajowe).
- Tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy), uszkodzenie kości szczęki, nieprawidłowy otwór między dwiema częściami ciała, takimi jak: narząd lub naczynie krwionośne a inną strukturą (przetoka)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.
- Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i miastenii rzekomoporaźnej: nakładanie się dwóch lub trzech schorzeń, w tym zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni oraz stanu, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)
- Nieinfekcyjne, przemijające i odwracalne zapalenie błony ochronnej otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- Przewlekła choroba związana z gromadzeniem się komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej płucach (sarkoidoza)
- Osłabienie czynności przytarczyc
- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Zapalenie nerwu wzrokowego, które może powodować całkowitą lub częściową utratę wzroku (optic neuritis)
- Zapalenie nerwów
- Ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego/poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- Ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy)
- Przewlekła choroba stawów (spondyloartropatia), choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjögrena), skurcz mięśni (rabdomioliza)
- Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- Celiakia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Choroba (zwana limfohistiocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu litego
- Zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia)

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań
Lek OPDIVO sam lub w skojarzeniu może powodować zmiany w wynikach badań zlecanych przez lekarza. Należą do nich:
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi; zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi)
- Zwiększona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie wapnia lub potasu
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie magnezu lub sodu we krwi
- Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
- Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi
- Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OPDIVO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do wstrzykiwań w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OPDIVO
- Substancją czynną jest niwolumab.

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg niwolumabu.
Każda fiolka 2,5 ml zawiera 300 mg niwolumabu.
Każda fiolka 5 ml zawiera 600 mg niwolumabu.

Pozostałe składniki to rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), metionina i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek OPDIVO zawiera polisorbat 80 (E433)”).

Jak wygląda lek OPDIVO i co zawiera opakowanie
OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających albo 1 szklaną fiolkę 2,5 ml albo 1 szklaną fiolkę 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Irlandia
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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Aby uniknąć błędów związanych z podawaniem leków, ważne jest, aby sprawdzać etykiety fiolek w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (postać dożylna lub podskórna), zgodna z zaleceniami.

Przygotowanie i podanie leku OPDIVO

Lek powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Obliczenie dawki
Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka leku OPDIVO.

Niwolumab w monoterapii
Dawka przepisana pacjentowi to 600 mg lub 1200 mg bez względu na masę ciała pacjenta, w zależności od wskazania.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowym raku płuca
Dawka przepisana pacjentowi to 900 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca
Dawka przepisana pacjentowi to 900 mg bez względu na masę ciała pacjenta, podawana w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (faza leczenia neoadiuwantowego). Następnie, po zabiegu chirurgicznym (faza leczenia adiuwantowego), dawka przepisana pacjentowi to 1200 mg w monoterapii (faza jednolekowa) bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w zaawansowanym raku przełyku
Dawka przepisana pacjentowi to 600 mg lub 1200 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w gruczolakoraku żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku
Dawka przepisana pacjentowi to 600 mg lub 900 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka urotelialnego
Dawka przepisana pacjentowi to 900 mg (faza leczenia skojarzonego) albo 600 mg lub 1200 mg (faza jednolekowa) bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerki
Dawka przepisana pacjentowi to 600 mg lub 1200 mg niwolumabu bez względu na masę ciała pacjenta.

Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia
- Sprawdzić fiolkę z lekiem OPDIVO roztwór do wstrzykiwań, czy nie zawiera cząstek stałych lub przebarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Lek OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem. Fiolkę należy wyrzucić, jeżeli roztwór jest mętny, zmienił kolor lub zawiera cząstki inne niż kilka cząstek półprzezroczystych lub białych.
- Odczekać, aż fiolka lub fiolki (w zależności od przepisanej dawki) osiągną temperaturę pokojową.
- Pobrać wymaganą objętość leku OPDIVO roztwór do wstrzykiwań przy użyciu odpowiedniej sterylnej strzykawki i igły do przenoszenia.

Podawanie
Leku OPDIVO roztwór do wstrzykiwań nie wolno podawać dożylnie.

Lek OPDIVO roztwór do wstrzykiwań należy podawać podskórnie za pomocą igły do wstrzyknięć podskórnych 23–25G lub zestawu do podawania podskórnego (np. typu motylkowego) **przez okres 3 lub 5 minut** w tkankę podskórną brzucha lub uda.

Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest delikatna, zaczerwieniona lub posiniaczona, a także w miejsca, w których znajdują się blizny lub znamiona. Jeśli podawanie zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu.

Nie należy podawać innych leków podskórnie w to samo miejsce, w które podano lek OPDIVO roztwór do wstrzykiwań.

Lek OPDIVO roztwór do wstrzykiwań jest zgodny z:
- polipropylenem
- poliwęglanem
- polietylenem
- poliuretanem
- polichlorkiem winylu
- fluorowanym kopolimerem etylenu
- stalą nierdzewną

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiolka
Lek OPDIVO należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku OPDIVO nie należy zamrażać.

Nie stosować leku OPDIVO po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywanie w strzykawce
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po przeniesieniu z fiolki do strzykawki, lek należy zużyć natychmiast, ponieważ nie zawiera on żadnych przeciwdrobnoustrojowych środków konserwujących ani bakteriostatycznych. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, lek OPDIVO roztwór do wstrzykiwań przeniesiony do strzykawki można przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem przez okres do 7 dni i (lub) w temperaturze pokojowej 20°C do 25°C i oświetleniu pokojowym przez okres do 8 godzin. Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy podane limity. W czasie przygotowywania strzykawki do wstrzykiwań należy zapewnić warunki aseptyczne.

Usuwanie
Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do wstrzykiwań w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.