PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala s 4 ml vsebuje 40 mg nivolumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg nivolumaba.
Ena viala z 12 ml vsebuje 120 mg nivolumaba.
Ena viala s 24 ml vsebuje 240 mg nivolumaba.

Nivolumab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml koncentrata vsebuje 0,1 mmol (ali 2,5 mg) natrija.

Ena 4-ml viala s koncentratom vsebuje 0,94 mg polisorbata 80.

Ena 10-ml viala s koncentratom vsebuje 2,14 mg polisorbata 80.

Ena 12-ml viala s koncentratom vsebuje 2,6 mg polisorbata 80.

Ena 24-ml viala s koncentratom vsebuje 5,0 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje nekaj svetlih delcev. pH vrednost raztopine je približno 6,0, osmolalnost pa približno 340 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let in starejših, z melanomom v stadiju IIB ali IIC ali melanomom, ki se je razširil na bezgavke, ali z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših.

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in celokupnega preživetja (OS - overall survival) ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC - non-small cell lung cancer)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih bolnikih, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (za merila za izbiro glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je kot neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji, indicirano za zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih bolnikih, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (za merila za izbiro glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK.

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka po predhodni kemoterapiji pri odraslih.

Maligni mezoteliom plevre (MPM – malignant pleural mesothelioma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim malignim mezoteliomom plevre.

Karcinom ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kabozantinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju pri odraslih.

Klasični Hodgkinov limfom (cHL – classical Hodgkin lymphoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom (AVD) indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, s predhodno nezdravljenim klasičnim Hodgkinovim limfomom v stadiju III ali IV.

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z brentuksimab vedotinom indicirano za zdravljenje otrok, starih 5 let in starejših, mladostnikov in odraslih, starih do 30 let, s ponovljenim ali z neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom po eni predhodni liniji zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT – autologous stem cell transplant) in zdravljenju z brentuksimab vedotinom.

Ploščatocelični karcinom glave in vratu (SCCHN – squamous cell cancer of the head and neck)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu pri odraslih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Urotelijski karcinom (UC – urothelial carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z mišično invazivnim urotelijskim karcinomom (MIUC – muscle invasive urothelial carcinoma) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, pri katerih obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom.

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino.

Rak debelega črevesa in danke (CRC – colorectal cancer) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR – mismatch repair deficient) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H – microsatellite instability-high)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti v naslednjih primerih:
- za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke;
- za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina (glejte poglavje 5.1).

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %.

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %.

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika pri odraslih bolnikih po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine.

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika (OC – oesophageal cancer) ali ezofagogastričnega stika (GEJC – gastro-oesophageal junction cancer)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji (glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ – gastro-oesophageal junction) ali požiralnika

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov s HER2-negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombinirano pozitivno oceno (CPS – combined positive score) ≥ 5.

Hepatocelularni karcinom (HCC – hepatocellular carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim ali napredovalim hepatocelularnim karcinomom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Testiranje PD-L1

Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom OPDIVO temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba oceniti z in vitro diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE. Če in vitro diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Testiranje MSI/MMR

Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom OPDIVO temeljiti na statusu MSI-H/dMMR tumorja, kar je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo OPDIVO v monoterapiji
Priporočeni odmerek zdravila OPDIVO je bodisi 240 mg nivolumaba vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne, odvisno od indikacije in populacije (glejte poglavji 5.1 in 5.2), kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek in čas infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v monoterapiji

Indikacija*	**Priporočeni odmerek in čas infundiranja**
Melanom (napredovali melanom ali adjuvantno** zdravljenje)	Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso najmanj 50 kg): 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne ali 30-minutne i.v. infuzije (adjuvantno zdravljeni melanom, glejte poglavje 5.1)
	Mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso manj kot 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije
Karcinom ledvičnih celic Mišično invazivni urotelijski karcinom (MIUC) (adjuvantno** zdravljenje)	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije
Rak požiralnika ali ezofagogastričnega stika (adjuvantno** zdravljenje)	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije prvih 16 tednov in nato 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Nedrobnocelični pljučni rak Ponovljeni ali neodzivni klasični Hodgkinov limfom Ploščatocelični karcinom glave in vratu Urotelijski karcinom Ploščatocelični karcinom požiralnika	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije

*V skladu z indikacijo za uporabo v monoterapiji v poglavju 4.1.
**Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom OPDIVO trajati največ 12 mesecev.

Če je pri bolnikih z melanomom, karcinomom ledvičnih celic, rakom požiralnika, ezofagogastričnega stika ali mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (adjuvantno zdravljenje) shemo zdravljenja z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne, je prvi 480-mg odmerek treba aplicirati dva tedna po zadnjem 240-mg odmerku. Če je shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna, je prvi 240-mg odmerek treba aplicirati štiri tedne po zadnjem 480-mg odmerku.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom

Melanom

Preglednica 2: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom, pri zdravljenju melanoma (glejte poglavji 5.1 in 5.2)

	Faza kombiniranega zdravljenja, 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji**
Nivolumab	Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši: (ne glede na telesno maso): 1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso najmanj 50 kg): 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek je treba aplicirati: • 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali • 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne Mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso manj kot 50 kg): 3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 6 mg/kg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek je treba aplicirati: • 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 3 mg/kg vsaka 2 tedna; ali • 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 6 mg/kg vsake 4 tedne
Ipilimumab	Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši (ne glede na telesno maso): 3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Maligni mezoteliom plevre (MPM)

Preglednica 3: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju MPM

	Kombinirano zdravljenje*
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Ipilimumab	1 mg/kg vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije

*Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev.

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Preglednica 4: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom, pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic

	Faza kombiniranega zdravljenja, 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji**
Nivolumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek je treba aplicirati: • 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali • 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne.
Ipilimumab	1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Rak debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Preglednica 5: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom, pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H

		Faza kombiniranega zdravljenja, do 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji**
Nivolumab	prva linija zdravljenja	240 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.
	zdravljenje po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek nivolumaba je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba.
Ipilimumab		1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC)

Preglednica 6: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju OSCC

	Kombinirano zdravljenje*
Nivolumab	3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Ipilimumab	1 mg/kg vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije

*Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Preglednica 7: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom, pri zdravljenju HCC (glejte poglavji 5.1 in 5.2)

	Faza kombiniranega zdravljenja, do 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji***
Nivolumab	1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije Prvi odmerek je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba.
Ipilimumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Preglednica 8: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s peroralno uporabo kabozantiniba pri zdravljenju RCC

	Kombinirano zdravljenje*
Nivolumab	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije
Kabozantinib	40 mg enkrat na dan, peroralno

*Pri zdravljenju z zdravilom OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z zdravilom OPDIVO trajati, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za kabozantinib.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)

Preglednica 9: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, pri zdravljenju NSCLC

	Faza kombiniranega zdravljenja pri 2 ciklih kemoterapije na osnovi platine	**Faza kombiniranega zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom***
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Ipilimumab	1 mg/kg vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije	1 mg/kg vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Kemoterapija na osnovi platine	vsake 3 tedne	-

*Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC

Preglednica 10: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri neoadjuvantnem zdravljenju NSCLC (glejte poglavje 5.1)

	Kombinirano zdravljenje v 3 ciklih
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Kemoterapija na osnovi platine	vsake 3 tedne

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje NSCLC

Preglednica 11: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za neoadjuvantno zdravljenje, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom za adjuvantno zdravljenje NSCLC

	Faza kombiniranega zdravljenja Faza neoadjuvantnega zdravljenja, 4 cikli	**Faza zdravljenja v monoterapiji* Faza adjuvantnega zdravljenja**
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Kemoterapija na osnovi platine	vsake 3 tedne	-

*Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje ali se ponovi, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 13 ciklov (glejte poglavje 5.1).

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC)

Preglednica 12: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine pri zdravljenju OSCC (glejte poglavje 5.1)*

	Kombinirano zdravljenje
Nivolumab	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in platine	vsake 4 tedne

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ) ali požiralnika

Preglednica 13: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine pri zdravljenju adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika (glejte poglavje 5.1)*

	Kombinirano zdravljenje
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in platine	vsaka 2 tedna ali vsake 3 tedne, odvisno od režima

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Urotelijski karcinom (UC – urothelial carcinoma)

Preglednica 14: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom, pri zdravljenju UC (glejte poglavje 5.1)

	Faza kombiniranega zdravljenja, do 6 ciklov	**Faza zdravljenja v monoterapiji***
Nivolumab	360 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Cisplatin in gemcitabin	vsake 3 tedne	-

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev od prvega odmerka, kar od tega je prej.

Predhodno nezdravljeni klasični Hodgkinov limfom (cHL) v stadiju III ali IV

Preglednica 15: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo z AVD pri zdravljenju predhodno nezdravljenega cHL (glejte poglavje 5.1)

		Faza kombiniranega zdravljenja, 6 ciklov odmerjanja*
Nivolumab	Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso najmanj 80 kg)	240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije
Nivolumab	Mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso manj kot 80 kg)	3 mg/kg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije

		Faza kombiniranega zdravljenja, 6 ciklov odmerjanja*
Doksorubicin, vinblastin in dakarbazin (AVD)		vsaka 2 tedna

*En cikel odmerjanja nivolumaba v kombinaciji z AVD traja 28 dni.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji z brentuksimab vedotinom

Ponovljeni ali neodzivni cHL

Preglednica 16: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri intravenski aplikaciji nivolumaba v kombinaciji z brentuksimab vedotinom pri zdravljenju ponovljenega ali neodzivnega cHL

	Kombinirano zdravljenje*
Nivolumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije Samo v 1. ciklu je treba 8. dan cikla aplicirati nivolumab. V 2.–6. ciklu je treba nivolumab aplicirati isti dan 30 minut po končani aplikaciji brentuksimab vedotina.
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg do največ 180 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije V 1.–6. ciklu je treba brentuksimab vedotin aplicirati 1. dan cikla.

*Zdravljenje temelji na oceni tveganja in se prilagaja odzivu. Za informacije o stratifikaciji glede na tveganje glejte poglavje 5.1. Tumor pri bolnikih je treba ovrednotiti po vsakih 2 ciklih in v primeru, da se med katerim koli vrednotenjem ugotovi napredovanje bolezni, ukiniti zdravljenje:

- nizko tveganje za ponovitev: do 6 ciklov kombiniranega zdravljenja in nato konsolidacijsko zdravljenje, če se doseže popolni odziv;
- običajno tveganje za ponovitev: do 4 cikli kombiniranega zdravljenja in nato konsolidacijsko zdravljenje, če se doseže popolni odziv.

V primeru neoptimalnega odziva na 4 cikle kombiniranega zdravljenja morajo bolniki najprej prejeti intenzivirano zdravljenje in šele po doseženem popolnem odzivu konsolidacijsko zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja
Zdravljenje z zdravilom OPDIVO, bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z ipilimumabom ali z drugimi zdravili, mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden).

Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi.

Povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila OPDIVO pri zdravljenju v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Smernice za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka so navedene v preglednici 17. Podrobne smernice za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov so navedene v poglavju 4.4. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Preglednica 17: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom OPDIVO ali zdravljenja z zdravilom OPDIVO v kombinaciji

Imunsko pogojeni neželeni učinek	**Resnost**	**Prilagoditev zdravljenja**
Imunsko pogojeni pnevmonitis	Pnevmonitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo, radiografsko ugotovljene nepravilnosti ne izboljšajo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Pnevmonitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni kolitis	Driska ali kolitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Driska ali kolitis stopnje 3 - Zdravilo OPDIVO v monoterapiji	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	- Zdravilo OPDIVO+ipilimumab[a]	Zdravljenje trajno ukinite.
	Driska ali kolitis stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis brez HCC **OPOMBA:** pri bolnikih z RCC, ki se zdravijo z zdravilom **OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom** in imajo zvišane vrednosti jetrnih encimov, glejte smernice za odmerjanje, ki sledijo tej preglednici.	Zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ali celokupnega bilirubina stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Zvišanje vrednosti AST, ALT ali celokupnega bilirubina stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis s HCC	Če je vrednost AST/ALT ob izhodišču v okviru normalnih vrednosti in se poveča na > 3-krat in ≤ 10-krat ZMN ali če je vrednost AST/ALT ob izhodišču > 1-krat in ≤ 3-krat ZMN in se poveča na > 5-krat in ≤ 10-krat ZMN ali če je vrednost AST/ALT ob izhodišču > 3-krat in ≤ 5-krat ZMN in se poveča na > 8-krat in ≤ 10-krat ZMN	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Vrednost AST/ALT se poveča na > 10-krat ZMN ali celokupni bilirubin se poveča na > 3-krat ZMN	Zdravljenje trajno ukinite.

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 2 ali 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se vrednost kreatinina ne povrne do izhodiščne vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojene endokrinopatije	Simptomatski hipotiroidizem, hipertiroidizem ali hipofizitis stopnje 2 ali 3 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 Diabetes stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi (če je bilo potrebno za zdravljenje simptomov akutnega vnetja) ni končano. Če med hormonskim nadomestnim zdravljenjem[b] simptomi niso prisotni, je treba zdravljenje nadaljevati.
	Hipotiroidizem stopnje 4 Hipertiroidizem stopnje 4 Hipofizitis stopnje 4 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 3 ali 4 Diabetes stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo	Izpuščaj stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Izpuščaj stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Zdravljenje trajno ukinite (glejte poglavje 4.4).
Imunsko pogojeni miokarditis	Miokarditis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano[c].
	Miokarditis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnje 3 (prvi pojav)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite.
	Stopnje 4 ali ponovitev stopnje 3, vztrajanje stopnje 2 ali 3 kljub prilagoditvi zdravljenja, nezmožnost zmanjšanja odmerka kortikosteroida na 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan	Zdravljenje trajno ukinite.
Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[d]	Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0).

[a] Med drugo fazo zdravljenja (zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji) po kombiniranem zdravljenju je treba zdravljenje trajno ukiniti, če se pojavita driska ali kolitis stopnje 3.

[b] Priporočila za hormonsko nadomestno zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

[c] Pri bolnikih s predhodnim pojavom imunsko pogojenega miokarditisa varnost ponovne uvedbe zdravljenja z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni znana.

[d] Zanj je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj. Pri oceni priporočene prilagoditve zdravljenja je treba upoštevati najvišjo stopnjo v skladu s kriteriji CTCAE med posameznimi neželenimi učinki.

Zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je treba trajno ukiniti v primeru:

- neželenih učinkov stopnje 4 ali ponavljajočih se neželenih učinkov stopnje 3
- neželenih učinkov stopnje 2 ali 3, ki kljub zdravljenju ne minejo.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom OPDIVO, morajo prejeti kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom OPDIVO (glejte tudi navodilo za uporabo).

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje ali zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku.

Kadar se zdravilo OPDIVO uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, za odmerjanje drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Če se zdravljenje s katerim koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje, zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji ali zdravljenje samo s kemoterapijo nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC
Če se zdravilo OPDIVO uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja, navedene v preglednici 17, nanašajo tudi na zdravilo OPDIVO. Poleg tega pa je pri bolnikih z RCC, ki se zdravijo z zdravilom OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom, v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov treba upoštevati še naslednje:

- če je vrednost ALT ali AST > 3-krat zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] vendar ≤ 10-krat ZMN, vrednost celokupnega bilirubina pa sočasno ni ≥ 2-krat ZMN, je treba tako zdravilo OPDIVO kot kabozantinib zadržati, dokler se ti neželeni učinki ne ublažijo do stopnje 0-1. Morda bo treba razmisliti o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi. Po izboljšanju se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja z enim zdravilom ali obema. Za ponovno uvedbo zdravljenja s kabozantinibom glejte SmPC za kabozantinib.
- če je vrednost ALT ali AST > 10-krat ZMN ali > 3-krat ZMN ob sočasni vrednosti celokupnega bilirubina ≥ 2-krat ZMN, je treba zdravljenje z obema zdraviloma, z zdravilom OPDIVO in kabozantinibom, trajno ukiniti in razmisliti o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi.

Posebne populacije

Starostniki
Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic
Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti.

Okvara jeter
Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Pri bolnikih s hudo (vrednost celokupnega bilirubina > 3 × ZMN in katera koli vrednost AST) okvaro jeter je treba zdravilo OPDIVO uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila OPDIVO pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani, razen pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, z melanomom ali predhodno nezdravljenim cHL ter pediatričnih bolnikih, starih 5 let in starejših, s ponovljenim ali neodzivnim cHL. Trenutno dostopni podatki o uporabi zdravila OPDIVO v monoterapiji, v kombinaciji z ipilimumabom, v kombinaciji z brentuksimab vedotinom ali v kombinaciji z AVD so opisani v poglavjih 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo OPDIVO je namenjeno le za intravensko uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 60-minutne intravenske infuzije, odvisno od odmerka (glejte preglednice od 1 do 16). Zdravilo je treba infundirati preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por od 0,2 do 1,2 μm.

Zdravila OPDIVO se ne sme aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije.

Celotni potrebni odmerek zdravila OPDIVO se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

Pri uporabi zdravila v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo je treba najprej aplicirati zdravilo OPDIVO, sledi aplikacija ipilimumaba (če je predvidena), nato pa še kemoterapija na isti dan, razen pri uporabi zdravila v kombinaciji z AVD pri bolnikih s predhodno nezdravljenim cHL. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z AVD je treba najprej aplicirati doksorubicin, vinblastin in dakarbazin, nato pa sledi še aplikacija zdravila OPDIVO na isti dan. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z brentuksimab vedotinom je treba v 1. ciklu 1. dan aplicirati brentuksimab vedotin, 8. dan pa zdravilo OPDIVO. V 2.–6. ciklu je treba zdravilo OPDIVO aplicirati isti dan vsaj 30 minut po končanem infundiranju brentuksimab vedotina. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter.

Za navodila glede priprave in ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Vrednotenje statusa PD-L1

Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Vrednotenje statusa MSI/MMR

Pri vrednotenju statusa MSI-H in dMMR tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom, v kombinaciji z brentuksimab vedotinom ali v kombinaciji z AVD je bila pogostnost imunsko pogojenih neželenih učinkov podobna kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov, navedene v nadaljevanju, tako veljajo tudi pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja (glejte poglavje 4.2).
Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem.

Pri kombiniranem zdravljenju so poročali tudi o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje.

Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da je pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko večje kot pri bolnikih brez že obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili izbruhi osnovne avtoimunske bolezni pogosti, vendar so bili večinoma blagi in obvladljivi.

Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb.

Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni pnevmonitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudi pljučnici ali bolezni pljučnega intersticija, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe (npr. fokalni vzorci mlečnega stekla, krpasti infiltrati), dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru pljučnice stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru pljučnice stopnje 2 (simptomatska) je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni kolitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudi driski ali kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom (CMV). Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. V primeru potrditve imunsko pogojenega kolitisa, neodzivnega na kortikosteroide, je treba razmisliti o dodatku alternativnega zaviralca imunske odzivnosti k zdravljenju s kortikosteroidi ali o zamenjavi kortikosteroidnega zdravljenja.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji trajno ukiniti. V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom je treba zdravljenje trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati. Če driska ali kolitis ne mineta, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni hepatitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudem hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in celokupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali celokupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali celokupnega bilirubina stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati. Če se te laboratorijske

vrednosti ne znižajo, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudem nefritisu in okvari delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojene endokrinopatije
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene.

V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnega hormona. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti antitiroidno zdravljenje. V primeru suma na akutno vnetje ščitnice je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je hormonsko nadomestno zdravljenje ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje ščitnice. V primeru življenje ogrožajočega hipertiroidizma ali hipotiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje s fiziološkim nadomeščanjem kortikosteroidov. V primeru hude (stopnja 3) ali življenje ogrožajoče (stopnja 4)

insuficience nadledvičnih žlez je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem kortikosteroidov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje nadledvičnih žlez in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega hipofizitisa stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem hormonov. V primeru suma na akutni hipofizitis je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. V primeru življenje ogrožajočega (stopnja 4) hipofizitisa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem hormonov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega diabetesa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z insulinom. Za zagotovitev, da je zdravljenje z insulinom ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati vrednosti krvnega sladkorja. V primeru življenje ogrožajočega diabetesa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, redkeje pa tudi pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, so poročali o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunsko pogojen (glejte poglavje 4.8). V primeru izpuščaja stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati, v primeru izpuščaja stopnje 4 pa zdravljenje ukiniti. V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z visokim odmerkom kortikosteroidov v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava simptomov ali znakov SJS ali TEN je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ukiniti, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Če se med zdravljenjem z nivolumabom pri bolniku pojavi SJS ali TEN, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe nivolumaba previdno pretehtati.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki
O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z nivolumabom v monoterapiji ali z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rabdomioliza in mielitis. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidizma in neinfektivnega cistitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko

pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Pri zdravljenju z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava znakov in simptomov toksičnosti za mišice je treba bolnika skrbno nadzirati in ga brez odlašanja napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Na osnovi resnosti toksičnosti za mišice je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2) in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri diagnostiki miokarditisa je potrebna velika mera previdnosti. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V primeru suma na miokarditis je treba takoj uvesti zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan), se nemudoma posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostične preiskave v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Če se diagnoza miokarditisa potrdi, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom. Ključnega pomena za obvladovanje povezane obolevnosti in tveganja za smrt sta zgodnje prepoznavanje in agresivno zdravljenje.

Če se pojavi sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Uvesti je treba zdravljenje s kortikosteroidi, kot je klinično indicirano.

Če se pojavi sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 2, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2). Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z nivolumabom. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida prilagoditi, kot je klinično indicirano, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov solidnih organov. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z nivolumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa.

Hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH) so opazili pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji in v kombinaciji z ipilimumabom. Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom prekiniti in uvesti zdravljenje za HLH.

Infuzijske reakcije

V kliničnih preskušanjih nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom ali drugimi zdravili so poročali o pojavu infuzijskih reakcij, vključno s hudimi infuzijskimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom ali drugim zdravilom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolniki z blago ali zmerno infuzijsko reakcijo se lahko zdravijo z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ali drugimi zdravili, vendar pa jih je treba skrbno

nadzirati, za preprečevanje infuzijskih reakcij pa uporabiti premedikacijo v skladu z lokalnimi smernicami.

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Napredovali melanom
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, avtoimunsko boleznijo ter bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz ključnih kliničnih preskušanj nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Bolnike z očesnim/uvealnim melanomom so izključili iz ključnih kliničnih preskušanj pri melanomu. Poleg tega pa so iz študije CA209037 izključili tudi bolnike, pri katerih so se pri predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili neželeni učinki stopnje 4 (glejte poglavje 5.1). Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2, zdravljenimi zasevki v leptomeningah, očesnim/uvealnim melanomom, avtoimunsko boleznijo in bolnike, pri katerih so se pri predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili neželeni učinki stopnje 3-4, so vključili v študijo CA209172 (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in bolnikih z aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, je zaradi pomanjkanja podatkov treba nivolumab uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri bolnikih z visoko ekspresijo PD-L1 tumorja (PD-L1 ≥ 1 %) je bilo izboljšanje OS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podobno kot pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji. Pred uvedbo zdravljenja v kombinaciji mora zdravnik skrbno ovrednotiti posameznega bolnika in lastnosti tumorja, pri čemer mora upoštevati znane koristi in toksične učinke kombinacije v primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba nivolumaba pri bolnikih z melanomom s hitro napredujočo obliko bolezni
Pri bolnikih s hitro napredujočo obliko bolezni je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje melanoma
Pri bolnikih z melanomom z naslednjimi dejavniki tveganja ni podatkov o adjuvantnem zdravljenju (glejte poglavji 4.5 in 5.1):
- bolniki s predhodno avtoimunsko boleznijo in bolniki s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti,
- bolniki s predhodno zdravljenim melanomom (razen bolniki s predhodnim kirurškim posegom, adjuvantno radioterapijo po nevrokirurški odstranitvi sprememb v osrednjem živčevju in predhodnim adjuvantnim zdravljenjem z interferonom, dokončanim ≥ 6 mesecev pred randomizacijo),
- bolniki, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti CTLA-4 protitelesom (vključno z ipilimumabom ali s katerim koli drugim protitelesom ali zdravilom s specifično usmerjenim delovanjem na dodatno stimulacijo celic T ali poti kontrolnih točk),
- osebe, mlajše od 18 let.

Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nedrobnocelični pljučni rak
Prva linija zdravljenja NSCLC
Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, s simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti,

z aktivnimi (nezdravljenimi) zasevki v možganih, ki so se predhodno sistemsko zdravili zaradi napredovale bolezni in bolnike s senzitacijskimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK so iz ključnega preskušanja pri prvi liniji zdravljenja NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri starejših bolnikih (starih ≥ 75 let) je na voljo le malo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Zdravljenje NSCLC po predhodni kemoterapiji
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija in bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz ključnih kliničnih preskušanj pri NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2 so vključili v študijo CA209171 (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, aktivnimi zasevki v možganih in bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, je zaradi pomanjkanja podatkov treba nivolumab uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.
Pri bolnikih s slabšimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. Pri bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC so v 3 mesecih uporabe nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi docetaksela. Dejavniki, povezani z zgodnejšo umrljivostjo, so bili slabši prognostični dejavniki in/ali agresivnejša bolezen v kombinaciji z manjšo ekspresijo PD-L1 tumorja ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivno avtoimunsko boleznijo, s simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, z neoperabilno ali metastatsko boleznijo, ki so predhodno prejemali zdravila za protitumorsko zdravljenje za operabilno bolezen, ali bolnike z znanimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK so iz ključnega preskušanja pri neoadjuvantnem zdravljenju operabilnega NSCLC izključili (glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, aktivno avtoimunsko boleznijo, s simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, z neoperabilno ali metastatsko boleznijo, ki so predhodno prejemali zdravila za protitumorsko zdravljenje za operabilno bolezen, ali bolnike z mutacijami EGFR ali znanimi translokacijami ALK oz. bolnike, ki so imeli metastaze v možganih, so iz ključnega preskušanja pri neoadjuvantnem in adjuvantnem zdravljenju NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Maligni mezoteliom plevre
Bolnike s primitivnim mezoteliomom peritoneja, perikarda, testisov ali vaginalne tunike, z boleznijo pljučnega intersticija, aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in zasevki v možganih (razen v primeru njihove kirurške odstranitve ali zdravljenja s stereotaksično radioterapijo ter brez njihovega pojava v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo) so iz ključnega preskušanja prve linije zdravljenja malignega mezotelioma plevre izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Karcinom ledvičnih celic
Nivolumab ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom
Bolnike s kakršnokoli anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj uporabe nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom
Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih, avtoimunsko boleznijo ali z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj uporabe nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih z napredovalim RCC so pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom poročali o večji pogostnosti zvišanja vrednosti ALT in AST stopnje 3 in 4 kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji (glejte poglavje 4.8). Vrednosti jetrnih encimov je treba izmeriti pred uvedbo zdravljenja in jih nato redno spremljati ves čas zdravljenja. Pri obeh zdravilih je treba upoštevati smernice za ustrezno ukrepanje (glejte poglavje 4.2 in SmPC za kabozantinib).

Klasični Hodgkinov limfom
Nivolumab v monoterapiji

Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo in simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija so iz kliničnih preskušanj pri cHL izključili (glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo z AVD
Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, ki so v predhodnih 2 letih potrebovali sistemsko zdravljenje, bolnike s periferno nevropatijo stopnje > 2, limfomom osrednjega živčevja in bolnike z aktivnim intersticijskim pnevmonitisom ali boleznijo pljučnega intersticija so iz kliničnega preskušanja nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo z AVD izključili. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo z AVD pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z AVD pri bolnikih s klasičnim Hodgkinovim limfomom so poročali o večji pogostnosti nevtropenije stopnje 3 in 4. Potrebno je preverjanje hemograma pred vsakim ciklom in po potrebi v skladu s kliničnimi indikacijami. Bolnike s povečanim tveganjem za febrilno nevtropenijo, vključno s starejšimi odraslimi, je treba skrbno spremljati in razmisliti o profilaksi z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) v skladu z lokalnimi kliničnimi smernicami.

Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom
Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance in bolnike, ki so bili predhodno izpostavljeni anti-PD1, anti-PDL1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti-CTLA-4 protitelesu ali kateremu koli drugemu protitelesu ali zdravilu s specifično usmerjenim delovanjem na dodatno stimulacijo celic T ali poti kontrolnih točk, so iz kliničnega preskušanja nivolumaba v kombinaciji z brentuksimab vedotinom pri zdravljenju cHL izključili (glejte poglavje 5.1).

Zapleti alogenske presaditve krvotvornih matičnih celic (HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplant) pri klasičnem Hodgkinovem limfomu
Pri spremljanju bolnikov s cHL, pri katerih je bila opravljena alogenska HSCT po predhodnem zdravljenju z nivolumabom, so poročali o akutni bolezni presadka proti gostitelju (GVHD – graft-versus-host disease) in umrljivosti, povezani s presaditvijo (TRM – transplant related mortality). Pri vsakem bolniku posebej je treba skrbno ovrednotiti možne koristi HSCT in možno večje tveganje zapletov, povezanih s presaditvijo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom po alogenski HSCT, so v obdobju trženja zdravila poročali o hitro nastali in hudi GVHD, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za hudo GVHD in smrt pri bolnikih, ki so imeli predhodno alogensko HSCT, predvsem tistih z GVHD v anamnezi. Pri teh bolnikih je potrebno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem zdravljenja z nivolumabom (glejte poglavje 4.8).

Karcinom glave in vratu
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti ali s karcinomom nosnega dela žrela ali žleze slinavke kot primarnega mesta tumorja, so iz kliničnega preskušanja pri SCCHN izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih s slabšimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. Pri bolnikih s karcinomom glave in vratu so v 3 mesecih pri uporabi nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi docetaksela. Dejavniki, povezani z zgodnejšo umrljivostjo, so bili stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), hitro napredovanje bolezni pri predhodnem zdravljenju s platino in večje tumorsko breme.

Urotelijski karcinom
Zdravljenje napredovalega urotelijskega karcinoma
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj pri urotelijskem karcinomu izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 (razen bolnikov z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2, ki niso prejemali neoadjuvantne kemoterapije na osnovi cisplatina in niso bili primerni za adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom), znaki bolezni po kirurškem posegu, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnega preskušanja adjuvantnega zdravljenja urotelijskega karcinoma izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnega preskušanja pri metastatskem raku debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja

podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Ploščatocelični karcinom požiralnika
Prva linija zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, bolnike s kakršnokoli anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz kliničnega preskušanja pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom ali kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

V preskušanju pri prvi liniji zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika so pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v 4 mesecih poročali o večjem številu smrtnih izidov kot pri uporabi kemoterapije. Zdravniki morajo pri uvedbi zdravljenja pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo upoštevati zakasneli nastop učinka nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma požiralnika po predhodni prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo
Večina kliničnih podatkov pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika je bilo pridobljenih pri bolnikih azijskega porekla (glejte poglavje 5.1).
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, bolnike z zasevki v možganih, ki so imeli simptome ali so potrebovali zdravljenje, bolnike z očitnim vraščanjem tumorja v sosednje organe (npr. aorta ali dihala) in bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. V 2,5 mesecih po randomizaciji so pri uporabi nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi kemoterapije. Specifičnega dejavnika (dejavnikov), povezanega (povezanih) z zgodnejšo umrljivostjo, niso odkrili (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, ki se predoperativno niso zdravili s kemoradioterapijo, bolnike z operabilno boleznijo v stadiju IV, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri raku požiralnika ali ezofagogastričnega stika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju, aktivno avtoimunsko boleznijo (znana ali v primeru suma nanjo) ali zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri adenokarcinomu želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Študija CA209649 je izključila bolnike z znanim pozitivnim statusom HER2. Bolniki z nedoločenim statusom so bili vključeni v študijo in so predstavljali 40,3 % bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Hepatocelularni karcinom
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, predhodno presaditvijo jeter, jetrno boleznijo stopnje C po Child-Pughu, anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri HCC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri bolnikih s HCC stopnje B po Child-Pughu je na voljo le malo podatkov. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, ki mu sledi nivolumab v monoterapiji, pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in po skrbnem ovrednotenju razmerja med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri HCC so pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v 6 mesecih poročali o večjem številu smrtnih izidov kot pri uporabi lenvatiniba ali sorafeniba. Večje tveganje za smrt je mogoče povezati s slabimi prognostičnimi dejavniki. Pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki je treba upoštevati to tveganje pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom.

Bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija
En ml tega zdravila vsebuje 0,1 mmol (ali 2,5 mg) natrija. To zdravilo vsebuje 10 mg natrija na 4-ml vialo, 25 mg natrija na 10-ml vialo, 30 mg natrija na 12-ml vialo oziroma 60 mg natrija na 24-ml vialo, kar je enako 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oziroma 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Vnos natrija se lahko razlikuje, če se v postopku redčenja uporabi natrijev klorid.

Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)
To zdravilo vsebuje 0,94 mg polisorbata 80 v eni 4-ml viali, 2,14 mg polisorbata 80 v eni 10-ml viali, 2,6 mg polisorbata 80 v eni 12-ml viali oziroma 5,0 mg polisorbata 80 v eni 24-ml viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Kartica za bolnika

Vsak zdravnik, ki predpisuje zdravilo OPDIVO, se mora seznaniti z informacijami za zdravnike in smernicami za ukrepanje. Zdravnik mora bolniku pojasniti tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravilom OPDIVO. Bolnik mora pri vsakem predpisu zdravila prejeti kartico za bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nivolumab je humano monoklonsko protitelo, zato študij farmakokinetičnih interakcij niso izvedli. Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi, ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba.

Druge oblike interakcij

Sistemska imunosupresija
Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Preliminarni rezultati kažejo, da sistemska imunosupresija po začetku zdravljenja z nivolumabom ne prepreči odziva na nivolumab.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi nivolumaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placentarno bariero. Nivolumab je IgG4 in kot tak lahko preide iz matere na razvijajoči se plod. Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku nivolumaba.

Dojenje

Ni znano, ali se nivolumab izloča v materino mleko. Ker se številna zdravila, vključno s protitelesi, lahko izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenca/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij, ki bi ovrednotile vpliv nivolumaba na plodnost, niso izvedli. Učinek nivolumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nivolumab ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom ali drugimi zdravili ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Nivolumab v monoterapiji (glejte poglavje 4.2)

Povzetek varnostnega profila
Zbrani podatki iz študij uporabe nivolumaba v obliki monoterapije pri različnih vrstah tumorjev (n = 4646) z najkrajšim obdobjem spremljanja v razponu od 2,3 meseca do 28 mesecev kažejo, da so najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) bili naslednji: utrujenost (44 %), mišično-skeletna bolečina (28 %), driska (26 %), izpuščaj (24 %), kašelj (22 %), navzea (22 %), srbenje (19 %), zmanjšanje apetita (17 %), artralgija (17 %), zaprtje (16 %), dispneja (16 %), bolečina v trebuhu (15 %), okužba zgornjih dihal (15 %), zvišana telesna temperatura (13 %), glavobol (13 %), anemija (13 %) in bruhanje (12 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (stopnja 1 ali 2). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je bila 44 %, pri čemer se je 0,3 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končalo s smrtjo. Pri spremljanju uporabe zdravila pri NSCLC, ki je trajalo najmanj 63 mesecev, niso odkrili novih varnostnih signalov.

Seznam neželenih učinkov
Neželeni učinki so v preglednici 18 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji (n = 4646). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po začetku trženja). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 18: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji

	Nivolumab v monoterapiji
Okužbe in infestacije	
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica[a], bronhitis
Redki	aseptični meningitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Redki	histiocitni nekrotizirajoči limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	limfopenija[b], anemija[b,i], levkopenija[b], nevtropenija[a,b], trombocitopenija[b]
Občasni	eozinofilija
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov), preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)
Občasni	sarkoidoza
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa[f]
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis
Občasni	insuficienca nadledvičnih žlez[j], hipopituitarizem, hipofizitis, diabetes
Redki	diabetična ketoacidoza, hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b]
Pogosti	dehidracija, zmanjšanje telesne mase, hipoglikemija[b]
Občasni	metabolična acidoza
Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize[g]
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	periferna nevropatija, omotica
Občasni	polinevropatija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[m]
Redki	Guillain-Barréjev sindrom, demielinizacija, miastenijski sindrom, encefalitis[a,k], optični nevritis
Neznana pogostnost	mielitis (vključno s transverznim mielitisom)
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, suhe oči
Občasni	uveitis
Neznana pogostnost	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada[f]
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija, atrijska fibrilacija
Občasni	miokarditis[a], bolezni perikardija[h], aritmija (vključno z ventrikularno aritmijo)
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija
Redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja[a], kašelj
Pogosti	pnevmonitis[a], plevralni izliv
Občasni	pljučni infiltrati

	Nivolumab v monoterapiji
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje
Pogosti	kolitis[a], stomatitis, suha usta
Občasni	pankreatitis, gastritis
Redki	razjeda dvanajstnika, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	hepatitis, holestaza
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj[c], srbenje
Pogosti	vitiligo, suha koža, eritem, alopecija
Občasni	luskavica, rozacea, multiformni eritem, urtikarija
Redki	toksična epidermalna nekroliza[a,d], Stevens-Johnsonov sindrom[a]
Neznana pogostnost	sklerozni lihen[g], druge bolezni iz skupine lihen
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina[e], artralgija
Pogosti	artritis
Občasni	revmatična polimialgija
Redki	Sjögrenov sindrom, miopatija, miozitis (vključno s polimiozitisom)[a], rabdomioliza[a,d]
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic)[a]
Redki	tubulointersticijski nefritis, neinfektivni cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura
Pogosti	bolečina, bolečina v prsnem košu, edem[l]
Preiskave[b]	
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti AST, hiponatriemija, hipoalbuminemija, zvišanje vrednosti alkaline fosfataze, zvišanje vrednosti kreatinina, zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti lipaze, hiperkaliemija, zvišanje vrednosti amilaze, hipokalciemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hiperkalciemija
Pogosti	zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, hipernatriemija, hipermagneziemija

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici 18, morda niso le posledica uporabe nivolumaba, lahko so tudi posledica osnovne bolezni.

[a] V končanih študijah ali študijah, ki še potekajo, so poročali o smrtnih izidih.

[b] Pogostnost laboratorijskih izrazov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti" v nadaljevanju.

[c] Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritemski izpuščaj, srbeči izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopični dermatitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, psoriaziformni dermatitis, medikamentni izpuščaj in pemfigoid.

[d] Poročila tudi iz študij izven kumulativnega nabora podatkov. Pogostnost temelji na podatkih iz programa razširjene uporabe.

[e] Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, interkostalno mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.

[f] Neželeni učinek v obdobju trženja zdravila (glejte tudi poglavje 4.4).

[g] Poročila iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila.

[h] Bolezni perikardija je sestavljen izraz, ki vključuje vnetje perikardija, perikardialni izliv, tamponado srca in Dresslerjev sindrom.

[i] Anemija je sestavljen izraz, ki med drugimi vzroki vključuje hemolitično anemijo in avtoimunsko anemijo, znižanje vrednosti hemoglobina, anemijo zaradi pomanjkanja železa in zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.

[j] Vključuje insuficienco nadledvične žleze, akutno insuficienco skorje nadledvične žleze in sekundarno insuficienco skorje nadledvične žleze.

[k] Vključuje encefalitis in limbični encefalitis.

[l] Edem je sestavljeni izraz, ki vključuje generalizirani edem, periferni edem, periferno otekanje in otekanje.

[m] Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Nivolumab v kombinaciji z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.2)

Povzetek varnostnega profila
Pri uporabi kombiniranega zdravljenja z nivolumabom pred začetkom zdravljenja preberite tudi dodatne informacije o varnostnem profilu v SmPC za druga zdravila.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)
Zbrani podatki uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) pri zdravljenju različnih vrst tumorjev (n = 2626) z najkrajšim obdobjem spremljanja v razponu od 6 do 47 mesecev kažejo, da so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: utrujenost (47 %), driska (35 %), izpuščaj (37 %), navzea (27 %), srbenje (29 %), mišično-skeletna bolečina (26 %), zvišana telesna temperatura (23 %), zmanjšanje apetita (22 %), kašelj (21 %), bolečina v trebuhu (18 %), bruhanje (18 %), zaprtje (18 %), artralgija (18 %), dispneja (17 %), hipotiroidizem (16 %), glavobol (15 %), okužba zgornjih dihal (13 %), edem (13 %) in omotica (10 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) znašala 66 %, pri čemer se je 1,0 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končala s smrtjo. Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, so o utrujenosti (62 %), izpuščaju (57 %), driski (52 %), navzei (42 %), srbenju (40 %), zvišani telesni temperaturi (36 %) in glavobolu (26 %) poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje). Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 360 mg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg in kemoterapijo za NSCLC, so o anemiji (32 %) in nevtropeniji (15 %) poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje).

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo
V zbranih podatkih uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju različnih vrst tumorjev (n = 1800) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja v razponu od 7,4 meseca do 23,6 meseca ali po 3 ciklih zdravljenja operabilnega NSCLC najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: navzea (48 %), utrujenost (40 %), periferna nevropatija (33 %), zmanjšanje apetita (31 %), zaprtje (31 %), driska (28 %), bruhanje (24 %), izpuščaj (19 %), bolečina v trebuhu (18 %), stomatitis (18 %), mišično-skeletna bolečina (18 %), zvišana telesna temperatura (16 %), kašelj (13 %), edem (vključno s perifernim edemom) (12 %) in srbenje (11 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo znašala 69 %, pri čemer se je 1,2 % neželenih učinkov, pripisanih nivolumabu v kombinaciji s kemoterapijo, končalo s smrtjo. Mediana trajanja zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo je znašala 6,14 meseca (95-% IZ: 5,78; 6,60). Za operabilni NSCLC je triindevetdeset odstotkov (93 %) bolnikov prejelo 3 cikle nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo z AVD
V sklopu podatkov za nivolumab v odmerku 240 mg ali 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji s kemoterapijo z AVD pri prvi liniji zdravljenja cHL (n = 490) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja 30,4 meseca najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: navzea (70,4 %), nevtropenija (61 %), utrujenost (59,0 %), anemija (52 %), zaprtje (49,2 %), levkopenija (45,1 %), mišično-skeletna bolečina (42,7 %), zvišane vrednosti aminotransferaz (41,2 %), periferna nevropatija (41 %), bruhanje (33,5 %), stomatitis (30,6 %), hiperglikemija (29,8 %), driska (27,6 %), limfopenija (25,9 %), kašelj (25,7 %), izpuščaj (24,7 %), glavobol (23,9 %), alopecija (22,7 %), bolečina v trebuhu (21,8 %), dispneja (21,6 %), zvišana telesna temperatura (21,6 %), dispepsija (20,4 %), hipoalbuminemija (18 %), zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi (17,6 %), pruritus (17,6 %), hipertenzija (16,3 %), zmanjšanje apetita (16,3 %), bolečina (15,7 %), hipokalciemija (13,3 %), trombocitopenija (12 %), hiponatriemija (12 %), omotica (12 %), hipokaliemija (11 %), tahikardija (10,8 %), bolečina v prsnem košu (10,8 %) in disgevzija (10 %). Pojavnost neželenih učinkov

stopenj 3–5 je bila 71,2 %, pri čemer se je 0,6 % neželenih učinkov, pripisanih nivolumabu v kombinaciji z AVD, končalo s smrtjo.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom

V sklopu podatkov za nivolumab v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg enkrat na dan pri zdravljenju RCC (n = 320) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja 16,0 meseca najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: driska (64,7 %), utrujenost (51,3 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (40,0 %), stomatitis (38,8 %), mišično-skeletna bolečina (37,5 %), hipertenzija (37,2 %), izpuščaj (36,3 %), hipotiroidizem (35,6 %), zmanjšanje apetita (30,3 %), navzea (28,8 %), bolečina v trebuhu (25,0 %), paragevzija (23,8 %), okužba zgornjih dihal (20,6 %), kašelj (20,6 %), srbenje (20,6 %), artralgija (19,4 %), bruhanje (18,4 %), hripavost (17,8 %), glavobol (16,3 %), dispepsija (15,9 %), omotica (14,1 %), zaprtje (14,1 %), zvišana telesna temperatura (14,1 %), edem (13,4 %), mišični krči (12,2 %), dispneja (11,6 %), proteinurija (10,9 %) in hipertiroidizem (10,0 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je bila 78 %, pri čemer se je 0,3 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končala s smrtjo.

Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom
V sklopu podatkov za nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji z brentuksimab vedotinom v odmerku 1,8 mg/kg vsake 3 tedne pri vseh zdravljenih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim cHL (n = 72) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja 40,7 meseca najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: navzea (50,0 %), izpuščaj (29,2 %), zvišana telesna temperatura (26,4 %), glavobol (25,0 %), driska (25,0 %), mišično-skeletna bolečina (25,0 %), bolečina v trebuhu (22,2 %), preobčutljivost (20,8 %), infuzijska reakcija (18,1 %), bruhanje (18,1 %), utrujenost (18,1 %), zvišanje vrednosti aminotransferaz (13,9 %) in zaprtje (11,1 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je bila 36,1 %. O neželenih učinkih zdravila s smrtnim izidom niso poročali.

Seznam neželenih učinkov
Neželeni učinki so v preglednici 19 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) (n = 2626), z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo (n = 1800) in z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom (n = 320). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po začetku trženja). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 19: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z drugimi zdravili

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija s kabozantinibom**
Okužbe in infestacije			
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal		okužba zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica, bronhitis, konjunktivitis	okužba zgornjih dihal, pljučnica[a]	pljučnica
Redki	aseptični meningitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija[b,j], trombocitopenija[b], levkopenija[b], limfopenija[b], nevtropenija[b]	nevtropenija[b], anemija[b,j], levkopenija[b], limfopenija[b], trombocitopenija[b]	anemija[b], trombocitopenija[b], levkopenija[b], limfopenija[b], nevtropenija[b]
Pogosti	eozinofilija	febrilna nevtropenija[a]	eozinofilija
Občasni	febrilna nevtropenija	eozinofilija	
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza		

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija s kabozantinibom**
Bolezni imunskega sistema			
Pogosti	infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov), preobčutljivost	preobčutljivost, infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov)	preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)
Občasni			z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija
Redki	sarkoidoza		
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa[g]		
Bolezni endokrinega sistema			
Zelo pogosti	hipotiroidizem		hipotiroidizem, hipertiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem, tiroiditis, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis, hipopituitarizem, sladkorna bolezen	hipotiroidizem, hipertiroidizem, sladkorna bolezen	insuficienca nadledvičnih žlez
Občasni	diabetična ketoacidoza	insuficienca nadledvičnih žlez, tiroiditis, hipopituitarizem, hipofizitis	hipofizitis, tiroiditis
Redki	hipoparatiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	zmanjšanje apetita, hipoglikemija[b], hiperglikemija[b], zmanjšanje telesne mase
Pogosti	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, zmanjšanje telesne mase	hipoalbuminemija, hipofosfatemija	dehidracija
Občasni	metabolična acidoza		
Redki		sindrom tumorske lize	
Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize[h]		

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija s kabozantinibom
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija	paragevzija, omotica, glavobol
Pogosti	omotica, periferna nevropatija	parestezija, omotica, glavobol	periferna nevropatija
Občasni	polinevropatija, pareza peronealnega živca, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), encefalitis, miastenija gravis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]	Guillain-Barréjev sindrom	avtoimuni encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, miastenijski sindrom
Redki	Guillain-Barréjev sindrom, nevritis, mielitis (vključno s transverznim mielitisom), optični nevritis	encefalitis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]	
Neznana pogostnost		mielitis (vključno s transverznim mielitisom), optični nevritis	sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Pogosti			tinitus
Očesne bolezni			
Pogosti	zamegljen vid, suhe oči	suhe oči, zamegljen vid	suhe oči, zamegljen vid
Občasni	uveitis, episkleritis	uveitis	uveitis
Redki	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada		
Srčne bolezni			
Pogosti	tahikardija, atrijska fibrilacija	tahikardija, atrijska fibrilacija	atrijska fibrilacija, tahikardija
Občasni	miokarditis[a], aritmija (vključno z ventrikularno aritmijo)[a], bradikardija	miokarditis	miokarditis
Neznana pogostnost	bolezni perikardija[i]		
Žilne bolezni			
Zelo pogosti			hipertenzija
Pogosti	hipertenzija	tromboza[a, k], hipertenzija, vaskulitis	tromboza[k]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	kašelj, dispneja	kašelj	disfonija, dispneja, kašelj
Pogosti	pnevmonitis[a], pljučna embolija[a], plevralni izliv	pnevmonitis[a], dispneja	pnevmonitis, pljučna embolija, plevralni izliv, epistaksa

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija s kabozantinibom**
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje	driska[a], stomatitis, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje	driska, bruhanje, navzea, zaprtje, stomatitis, bolečina v trebuhu, dispepsija
Pogosti	kolitis[a], pankreatitis, stomatitis, gastritis, suha usta	kolitis, suha usta	kolitis, gastritis, bolečina v ustni votlini, suha usta, hemoroidi
Občasni	duodenitis	pankreatitis	pankreatitis, perforacija tankega črevesa[a], glosodinija
Redki	predrtje črevesa[a], eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija		
Neznana pogostnost		eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija	eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Pogosti	hepatitis		hepatitis
Občasni		hepatitis	
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	izpuščaj[c], srbenje	izpuščaj[c], srbenje	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, izpuščaj[c], srbenje
Pogosti	alopecija, vitiligo, urtikarija, suha koža, eritem	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, hiperpigmentacija kože, alopecija, suha koža, eritem	alopecija, suha koža, eritem, sprememba barve las
Občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, psoriaza, druge bolezni iz skupine lihen[d]		psoriaza, urtikarija
Redki	toksična epidermalna nekroliza[a,c,] sklerozni lihen		
Neznana pogostnost			sklerozni lihen, druge bolezni iz skupine lihen
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina[f], artralgija	mišično-skeletna bolečina[f]	mišično-skeletna bolečina[f], artralgija, mišični krč
Pogosti	mišični krči, mišična oslabelost, artritis	artralgija, mišična oslabelost	artritis
Občasni	revmatična polimialgija, miopatija, miozitis (vključno s polimiozitisom)[a]		miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula
Redki	spondiloartropatija, Sjögrenov sindrom, rabdomioliza[a]		

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija s kabozantinibom
Bolezni sečil			
Zelo pogosti			proteinurija
Pogosti	odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic)[a]	odpoved ledvic[a]	odpoved ledvic, akutna okvara ledvic
Občasni	tubulointersticijski nefritis, nefritis	neinfektivni cistitis, nefritis	nefritis
Redki	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis[h]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom)	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom)	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem
Pogosti	bolečina v prsnem košu, bolečina, mrzlica	slabo počutje	bolečina, bolečina v prsnem košu
Preiskave			
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti ALT[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hiponatriemija[b], hiperkaliemija[b], hipokaliemija[b], hiperkalciemija[b], hipokalciemija[b], hipomagneziemija[b]	hipokalciemija[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti ALT[b], hiponatriemija[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], hipomagneziemija[b], zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], hipokaliemija[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hiperkaliemija[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b]	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], zvišanje vrednosti ALT[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hipokaliemija[b], hipomagneziemija[b], hiponatriemija[b], hipokalciemija[b], hiperkalciemija[b], hipofosfatemija[b], hiperkaliemija[b], hipermagneziemija[b], hipernatriemija[b]
Pogosti	hipernatriemija[b], hipermagneziemija[b], zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze	hipernatriemija[b], hiperkalciemija[b], hipermagneziemija[b]	zvišanje vrednosti holesterola v krvi, hipertrigliceridemija

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 19, morda niso le posledica uporabe nivolumaba samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, lahko so tudi posledica osnovne bolezni ali sočasno uporabljenega zdravila.

[a] V končanih študijah ali študijah, ki še potekajo, so poročali o smrtnih izidih.

[b] Pogostnost laboratorijskih izrazov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti" v nadaljevanju.

[c] Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritemski izpuščaj, srbeči izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, papuloskvamozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopični dermatitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, psoriaziformni dermatitis, medikamentni izpuščaj, nodularni izpuščaj in pemfigoid.

[d] Bolezni iz skupine lihen je sestavljen izraz, ki vključuje lihenoidno keratozo in lichen planus.

[e] Poročila tudi iz študij izven zbranih podatkov. Pogostnost temelji na podatkih iz programa razširjene uporabe.

[f] Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, interkostalno mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.

[g] Neželeni učinek v obdobju trženja zdravila (glejte tudi poglavje 4.4).

[h] Poročila iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila.

[i] Bolezni perikardija je sestavljen izraz, ki vključuje vnetje perikardija, perikardialni izliv, tamponado srca in Dresslerjev sindrom.

[j] Anemija je sestavljen izraz, ki med drugimi vzroki vključuje hemolitično anemijo in avtoimunsko anemijo, znižanje vrednosti hemoglobina, anemijo zaradi pomanjkanja železa in zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.

[k] Tromboza je sestavljen izraz, ki vključuje trombozo portalne vene, trombozo pljučne vene, pljučno trombozo, aortno trombozo, arterijsko trombozo, globoko vensko trombozo, trombozo medenične vene, trombozo vene kave, vensko trombozo in vensko trombozo okončin.

[l] Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom (n = 72) in nivolumabom v kombinaciji z AVD (n = 490), so navedeni v preglednici 20. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100).

Preglednica 20: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z drugimi zdravili

	Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom	**Nivolumab v kombinaciji z AVD**
Okužbe in infestacije		
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal	
Pogosti		okužba zgornjih dihal, pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti		nevtropenija[a], anemija, levkopenija[b], limfopenija[c], trombocitopenija
Pogosti	nevtropenija, anemija, limfopenija, febrilna nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija	febrilna nevtropenija, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema		
Zelo pogosti	preobčutljivost[d], infuzijska reakcija	
Pogosti		infuzijska reakcija, preobčutljivost[d]
Občasni		sarkoidoza
Bolezni endokrinega sistema		
Pogosti	hipertiroidizem, hipotiroidizem	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Občasni		tiroiditis, insuficienca nadledvičnih žlez, hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija, hipokaliemija, hipernatiremija	hiperglikemija, hipoalbuminemija, zmanjšanje apetita, hipokalciemija, hiponatriemija, hipokaliemija
Pogosti		hipoglikemija, dehidracija, hipofosfatemija, hiperkaliemija, hiperkalciemija, hipomagneziemija, hipernatriemija, hipermagneziemija
Občasni		sindrom tumorske lize, sladkorna bolezen
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija, glavobol, omotica, disgevzija
Pogosti	periferna nevropatija, omotica	
Občasni		encefalitis
Srčne bolezni		
Zelo pogosti		tahikardija
Pogosti		perikardialni izliv
Občasni		atrijska fibrilacija, vnetje perikardija

	Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom	Nivolumab v kombinaciji z AVD
Očesne bolezni		
Pogosti		zamegljen vid, suhe oči
Občasni		uveitis
Žilne bolezni		
Zelo pogosti		hipertenzija
Pogosti	tromboza	tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Zelo pogosti	kašelj	kašelj, dispneja
Pogosti	pnevmonitis, dispneja	pnevmonitis, plevralni izliv
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje	navzea, zaprtje, bruhanje, stomatitis, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija
Pogosti	stomatitis	suha usta, gastritis, kolitis
Občasni		pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Občasni		imunsko pogojeni hepatitis
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	izpuščaj[e]	izpuščaj[e], alopecija, srbenje
Pogosti	alopecija, srbenje, suha koža, eritem, urtikarija	suha koža, hiperpigmentacija kože
Občasni		sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina[f]	mišično-skeletna bolečina[f]
Pogosti		mišični krči, mišična oslabelost
Občasni		artritis, miozitis
Bolezni sečil		
Pogosti	ledvična odpoved	
Občasni		ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost	utrujenost, zvišana telesna temperatura, bolečina, bolečina v prsnem košu
Pogosti	edem	edem, mrzlica
Preiskave		
Zelo pogosti	zvišane vrednosti aminotransferaz[g]	zvišane vrednosti aminotransferaz[g], zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi
Pogosti	zvišane vrednosti celokupnega bilirubina, zvišane vrednosti amilaze, zvišane vrednosti lipaze	zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zmanjšanje telesne mase, zvišane vrednosti bilirubina v krvi
Občasni		zvišane vrednosti gama-glutamiltransferaze, zvišane vrednosti lipaze, zvišane vrednosti amilaze

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 20, morda niso le posledica uporabe nivolumaba samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, lahko so tudi posledica osnovne bolezni ali sočasno uporabljenega zdravila.

[a] Nevtropenija obsega nevtropenijo in zmanjšanje števila nevtrofilcev.

[b] Levkopenija obsega levkopenijo in zmanjšanje števila belih krvnih celic.

[c] Limfopenija obsega limfopenijo in zmanjšanje števila limfocitov.

[d] Preobčutljivost je sestavljen izraz, ki vključuje anafilaktično reakcijo.

[e] Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, papulozni izpuščaj, akneiformni dermatitis in alergijski dermatitis.

[f] Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, bolečino v mišicah, bolečino v vratu, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtenici, artralgijo in bolečino v čeljustih.

[g] Zvišane vrednosti aminotransferaz je sestavljen izraz, ki vključuje zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze in zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili je bila povezana s pojavom imunsko pogojenih neželenih učinkov. Imunsko pogojeni učinki so pri ustreznem zdravljenju v večini primerov izzveneli. Zdravljenje je bilo na splošno treba trajno ukiniti pri večjem deležu bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z drugimi zdravili, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji. V preglednici 21 so glede na režim zdravljenja predstavljeni deleži bolnikov z imunsko pogojenimi neželenimi učinki, pri katerih je bilo zdravljenje trajno ukinjeno. V preglednici 21 so glede na režim zdravljenja predstavljeni tudi deleži bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek in so potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (vsaj 40 mg prednizona na dan ali enakovredni odmerki) glede na režim odmerjanja. Smernice za zdravljenje teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 21: Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja ali so zahtevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov glede na režim zdravljenja (nivolumab v monoterapiji, nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom) (s kemoterapijo ali brez nje), nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo ali nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom)

	Nivolumab v monoterapiji %	Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) %	Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo %	Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom %
Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja				
pnevmonitis	1,4	2,1	2,0	2,5
kolitis	1,2	6	1,8	2,5
hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
nefritis in okvara delovanja ledvic	0,3	1,1	3,1	0,6
endokrinopatije	0,5	2,2	0,6	1,3
koža	0,8	1,0	0,9	2,2
preobčutljivost/infuzijska reakcija	0,1	0,3	1,7	0
Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so zahtevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov[a,b]				
pnevmonitis	65	59	59	56
kolitis	14	32	9	8
hepatitis	21	39	7	23
nefritis in okvara delovanja ledvic	22	27	9	9
endokrinopatije	5	18	4,3	4,2
koža	3,3	8	6	8
preobčutljivost/infuzijska reakcija	18	18	22	0

[a] odmerki, ki ustrezajo vsaj 40 mg prednizona dnevno

[b] pogostnost temelji na številu bolnikov, pri katerih se je pojavil imunsko pogojeni neželeni učinek

Imunsko pogojeni pnevmonitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija in s pljučnimi infiltrati, znašala 3,3 % (155/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 0,9 % (42/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 1,7 % (77/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 0,7 % (33/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/4646) bolnikov. Šest bolnikov (0,1 %) je imelo smrtni izid. Mediani čas do nastopa je znašal 15,1 tedna (razpon: 0,7–85,1). Do izboljšanja je prišlo pri 107 bolnikih (69,0 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 6,7 tedna (razpon: $0,1^{+}$–$109,1^{+}$); $^{+}$ označuje cenzurirane podatke.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 6,0 % (157/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,0 % (78/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,0 % (27/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 0,3 % (8/2626) bolnikov. Štirje bolniki (0,2 %) so imeli smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,7 meseca (razpon: 0,1–56,8). Do izboljšanja je prišlo pri 129 bolnikih (82,2 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 6,1 tedna (razpon: $0,1^{+}$–$149,3^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 4,4 % (80/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,2 % (40/1800), o primerih stopnje 3 pri 0,9 % (17/1800), o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov. Trije bolniki (0,2 %) so imeli smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 24,6 tedna (razpon: 0,6–96,9). Do izboljšanja je prišlo pri 58 bolnikih (72,5 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 10,4 tedna (razpon: $0,3^{+}$–$171,4^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 5,6 % (18/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 1,9 % (6/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,6 % (5/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 26,9 tedna (razpon: 12,3–74,3 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 14 bolnikih (77,8 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 7,5 tedna (razpon: 2,1–$60,7^{+}$ tedna).

Imunsko pogojeni kolitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost driske, kolitisa ali pogostejšega odvajanja blata znašala 15,4 % (716/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 9,9 % (462/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 4,0 % (186/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 1,4 % (67/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 8,3 tedna (razpon: 0,1–115,6). Do izboljšanja je prišlo pri 639 bolnikih (90,3 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,9 tedna (razpon: 0,1–$124,4^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost driske ali kolitisa znašala 26,0 % (682/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 8,1 % (212/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 6,4 % (167/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,4 meseca (razpon: 0,0–48,9). Do izboljšanja je prišlo pri 618 bolnikih (91 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 2,9 tedna (razpon: 0,1–$170,0^{+}$). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost driske ali kolitisa znašala 46,7 %, vključno s stopnjo 2 (13,6 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (0,4 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost driske ali kolitisa znašala 22,5 % (405/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 7,2 % (130/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 3,1 % (56/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,3 % (6/1800) bolnikov. En bolnik (< 0,1 %) je imel smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 4,4 tedna (razpon: 0,1–93,6). Do izboljšanja je prišlo pri 357 bolnikih (88,6 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 1,6 tedna (razpon: 0,1–$212,3^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost driske, kolitisa, pogostejšega odvajanja blata ali enteritisa znašala 59,1 % (189/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 25,6 % (82/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 6,3 % (20/320) bolnikov. O primerih stopnje 4 so poročali pri 0,6 % (2/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 12,9 tedna (razpon: 0,3–110,9 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 143 bolnikih (76,1 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 12,9 tedna (razpon: 0,1–139,7^{+} tedna).

Imunsko pogojeni hepatitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 8,0 % (371/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 4,3 % (200/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 1,8 % (82/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 1,6 % (74/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,3 % (15/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 10,6 tedna (razpon: 0,1–132,0). Do izboljšanja je prišlo pri 298 bolnikih (81,4 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 6,1 tedna (razpon: 0,1–126,4^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 21,2 % (556/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,0 % (132/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 8,3 % (218/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 1,3 % (34/2626) bolnikov. Sedem bolnikov (0,3 %) je imelo smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,5 meseca (razpon: 0,0–36,6). Do izboljšanja je prišlo pri 482 bolnikih (87,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–175,9^{+}). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 30,1 %, vključno s stopnjo 2 (6,9 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (1,8 %). Pri bolnikih s HCC, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 34,3 %, vključno s stopnjo 2 (8,4 %), stopnjo 3 (14,2 %) in stopnjo 4 (2,7 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 18 % (322/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,1 % (92/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 2,6 % (47/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/1800) bolnikov. Mediana časa do nastopa je znašala 7,0 tedna (razpon: 0,1–99,0). Do izboljšanja je prišlo pri 258 bolnikih (81,1 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 7,4 tedna (razpon: 0,4–240,0^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z AVD, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 41,2 % (202/490). O primerih stopnje 2 so poročali pri 6,1 % (30/490) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 4,7 % (23/490) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,6 % (3/490) bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 41,6 % (133/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 14,7 % (47/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 10,3 % (33/320) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,6 % (2/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 8,3 tedna (razpon: 0,1–107,9 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 101 bolniku (75,9 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 9,6 tedna (razpon: 0,1–89,3^{+} tedna).

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 2,6 % (121/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 1,5 % (69/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 0,7 % (32/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 0,4 % (18/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (2/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 12,1 tedna (razpon: 0,1–79,1). Do izboljšanja je prišlo pri 80 bolnikih (69,0 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 8,0 tedna (razpon: 0,3–79,1^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 5,4 % (141/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,0 % (52/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 0,8 % (21/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 0,4 % (11/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,6 meseca (razpon: 0,0–34,8). Do izboljšanja je prišlo pri 110 bolnikih (78,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–172,1^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 10,9 % (196/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,7 % (66/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,4 % (25/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov. Dva bolnika (0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 6,7 tedna (razpon: 0,1–60,7). Do izboljšanja je prišlo pri 133 bolnikih (67,9 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 9,1 tedna (razpon: 0,1–226,0^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost nefritisa, imunsko pogojenega nefritisa, odpovedi ledvic, akutne okvare ledvic, zvišane vrednosti kreatinina ali sečnine v krvi znašala 10,0 % (32/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,4 % (11/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,3 % (4/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 14,2 tedna (razpon: 2,1–87,1 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 18 bolnikih (58,1 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 10,1 tedna (razpon: 0,6–90,9^{+} tedna).

Imunsko pogojene endokrinopatije
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost bolezni ščitnice, vključno s hipotiroidizmom ali hipertiroidizmom, znašala 13,0 % (603/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 6,6 % (305/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 6,2 % (290/4646) bolnikov. O boleznih ščitnice stopnje 3 so poročali pri 0,2 % (8/4646) bolnikov. Poročali so tudi o primerih hipofizitisa (3 primeri stopnje 1, 7 primerov stopnje 2, 9 primerov stopnje 3 in 1 primer stopnje 4), hipopituitarizma (6 primerov stopnje 2 in 1 primer stopnje 3), insuficience nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco, akutno adrenokortikalno insuficienco in zmanjšanjem kortikotropina v krvi) (2 primera stopnje 1, 23 primerov stopnje 2 in 11 primerov stopnje 3), diabetesa (vključno z diabetesom tipa 1 in diabetično ketoacidozo) (1 primer stopnje 1, 3 primeri stopnje 2 in 8 primerov stopnje 3 ter 2 primera stopnje 4). Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 11,1 tedna (razpon: 0,1–126,7). Do izboljšanja je prišlo pri 323 bolnikih (48,7 %). Mediani čas do izboljšanja je znašal 48,6 tedna (razpon: 0,4–204,4^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost bolezni ščitnice znašala 23,2 % (608/2626). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 12,7 % (333/2626) bolnikov, o boleznih ščitnice stopnje 3 pa pri 1,0 % (27/2626) bolnikov. O hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 2 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 3 pa pri 1,5 % (40/2626) bolnikov. O hipopituitarizmu stopnje 2 so poročali pri 0,6 % (16/2626) bolnikov, o hipopituitarizmu stopnje 3 pa pri 0,5 % (13/2626) bolnikov. O insuficienci nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco, akutno adrenokortikalno insuficienco, zmanjšanjem kortikotropina v krvi in imunsko pogojeno insuficienco nadledvičnih žlez) stopnje 2 so poročali pri 2,7 % (72/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 1,6 % (43/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. O sladkorni bolezni (vključno s sladkorno boleznijo tipa 1 in diabetično ketoacidozo) stopnje 1 so poročali pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov, stopnje 2 pri 0,3 % (8/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 0,3 % (7/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa teh endokrinopatij je znašala 2,1 meseca (razpon: 0,0–28,1). Do izboljšanja je prišlo pri 297 bolnikih (40,0 %), čas do izboljšanja pa se je gibal v razponu od 0,3 do 257,1^{+} tedna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost bolezni ščitnice znašala 12,8 % (230/1800). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 6,3 % (114/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 0,1 % (2/1800) bolnikov. O hipofizitisu stopnje 3 so poročali pri 0,1 % (2/1800) bolnikov. Hipopituitarizem stopnje 2 se je pojavil pri 0,2 % (4/1800) bolnikov, prav tako pa se je tudi hipopituitarizem stopnje 3 pojavil pri 0,2 % (4/1800) bolnikov. Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 se je pojavila pri 0,6 % (11/1800) bolnikov, stopnje 3 pri 0,2 % (3/1800)

bolnikov in stopnje 4 pri < 0,1 % (1/1800) bolnikov. En bolnik (< 0,1 %) je imel smrtni izid zaradi insuficience nadledvičnih žlez. Poročali so o sladkorni bolezni, vključno s sladkorno boleznijo tipa 1 in fulminantno sladkorno boleznijo tipa 1 (4 primeri stopnje 2, 2 primera stopnje 3 in 1 primer stopnje 4), ter o diabetični ketoacidozi (1 primer stopnje 2 in 1 primer stopnje 4). Mediana časa do nastopa teh endokrinopatij je znašala 15,3 tedna (razpon: 1,1–124,3). Do izboljšanja je prišlo pri 101 bolniku (40,1 %). Čas do izboljšanja se je gibal v razponu od $0,3^+$ do $233,6^+$ tedna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost bolezni ščitnice znašala 43,1 % (138/320). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 23,1 % (74/320) bolnikov, o boleznih ščitnice stopnje 3 pa pri 0,9 % (3/320) bolnikov. Hipofizitis se je pojavil pri 0,6 % (2/320) bolnikov, vsi primeri pa so bili stopnje 2. Insuficienca nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco) se je pojavila pri 4,7 % (15/320) bolnikov. O insuficienci nadledvičnih žlez stopnje 2 so poročali pri 2,2 % (7/320) bolnikov, o insuficienci nadledvičnih žlez stopnje 3 pa pri 1,9 % (6/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 12,3 tedna (razpon: 2,0–89,7 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 50 bolnikih (35,2 %). Čas do izboljšanja se je gibal v razponu od 0,9 do $132,0^+$ tedna.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost izpuščaja znašala 30,0 % (1396/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1. O primerih stopnje 1 so poročali pri 22,8 % (1060/4646) bolnikov. O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,9 % (274/4646) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,3 % (62/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 6,7 tedna (razpon: 0,1–121,1). Do izboljšanja je prišlo pri 896 bolnikih (64,6 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 20,1 tedna ($0,1–192,7^+$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost izpuščaja znašala 46,1 % (1210/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 14,3 % (375/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 4,6 % (120/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,1 % (3/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa je znašala 0,7 meseca (razpon: 0,0–33,8). Do izboljšanja je prišlo pri 843 bolnikih (70 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 12,1 tedna (razpon: $0,1–268,7^+$). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost izpuščaja znašala 65,2 %, vključno s stopnjo 2 (20,3 %) in stopnjo 3 (7,8 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost izpuščaja znašala 25,4 % (457/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 6,2 % (111/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 2,3 % (42/1800) bolnikov. Mediana časa do nastopa je znašala 6,4 tedna (razpon: 0,1–97,4). Do izboljšanja je prišlo pri 320 bolnikih (70,2 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 12,1 tedna (razpon: $0,1–258,7^+$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost izpuščaja znašala 62,8 % (201/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 23,1 % (74/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 10,6 % (34/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 6,14 tedna (razpon: 0,1–104,4 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 137 bolnikih (68,2 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 18,1 tedna (razpon: $0,1–130,6^+$ tedna).

Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Reakcije, povezane z infuzijo
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 4,0 % (188/4646), vključno z 9 primeri stopnje 3 in s 3 primeri stopnje 4.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 4,5 % (118/2626). O primerih stopnje 1 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o primerih stopnje 2 pri 2,4 % (62/2626) bolnikov,

o primerih stopnje 3 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov. Pri bolnikih z MPM, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji s ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 12 %.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 8,2 % (148/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 4,6 % (83/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,1 % (20/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 2,5 % (8/320). Pri vseh 8 bolnikih so poročali o primerih stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 2 so poročali pri 0,3 % (1/320) bolnikov.

Zapleti alogenske HSCT pri klasičnem Hodgkinovem limfomu
V povezavi z uporabo nivolumaba pred in po alogenski HSCT so poročali o hitro nastali GVHD (glejte poglavje 4.4).
Pri 62 ovrednotenih bolnikih iz dveh študij, izvedenih pri cHL za oceno zdravljenja odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim cHL po ASCT, pri katerih je bila opravljena alogenska HSCT po prekinitvi zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji, so pri 17/62 bolnikov (27,4 %) poročali o akutni GVHD stopnje 3 ali 4. O hiperakutni GVHD, ki je bila opredeljena kot akutna GVHD, ki se je pojavila v 14 dneh po infundiranju matičnih celic, so poročali pri štirih bolnikih (6 %). O febrilnem sindromu, ki je zahteval zdravljenje s kortikosteroidi, brez odkritega infektivnega vzroka, so poročali pri šestih bolnikih (12 %) v prvih 6 tednih po presaditvi. Kortikosteroide so uporabili pri štirih bolnikih, na zdravljenje z njimi pa so odgovorili trije bolniki. Pri dveh bolnikih so poročali o venookluzivni bolezni jeter, eden od njiju pa je umrl zaradi GVHD in odpovedi več organov. Zaradi zapletov po alogenski HSCT po zdravljenju z nivolumabom je umrlo devetnajst od 62 bolnikov (30,6 %). Mediano spremljanje 62 bolnikov po alogenski HSCT je trajalo 38,5 meseca (razpon: 0–68 mesecev).

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC
V klinični študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC, so pri bolnikih, ki so zaradi napredovalega karcinoma ledvičnih celic prejemali nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom, poročali o večji pojavnosti zvišanja vrednosti ALT (10,1 %) in AST (8,2 %) stopnje 3 in 4 kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥2 (n = 85) je mediani čas do nastopa znašal 10,1 tedna (razpon: od 2,0 do 106,6 tedna). 26 % bolnikov je prejemalo kortikosteroide, mediana zdravljenja pa je znašala 1,4 tedna (razpon: od 0,9 do 75,3 tedna). Do izboljšanja do stopnje 0–1 je prišlo pri 91 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,3 tedna (razpon: od 0,4 do 108,1^{+} tedna). Pri 45 bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2, pri katerih je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z nivolumabom (n = 10) ali kabozantinibom (n = 10) kot samostojnim zdravilom ali obema (n = 25), so o ponovitvi zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2 poročali pri 3 bolnikih, ki so prejemali nivolumab, 4 bolnikih, ki so prejemali kabozantinib, in 8 bolnikih, ki so prejemali tako nivolumab kot kabozantinib.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 3,4 % za anemijo (vsi primeri stopnje 3), 0,7 % za trombocitopenijo, 0,7 % za levkopenijo, 8,7 % za limfopenijo, 0,9 % za nevtropenijo, 1,7 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 2,6 % za zvišanje vrednosti AST, 2,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 0,8 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 0,7 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 2,0 % za hiperglikemijo, 0,7 % za hipoglikemijo, 3,8 % za zvišanje vrednosti amilaze, 6,9 % za zvišanje vrednosti lipaze, 4,7 % za hiponatriemijo, 1,6 % za hiperkaliemijo, 1,3 % za hipokaliemijo, 1,1 % za hiperkalciemijo, 0,6 % za hipermagneziemijo, 0,4 % za hipomagneziemijo, 0,6 % za hipokalciemijo, 0,6 % za hipoalbuminemijo in < 0,1 % za hipernatriemijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti

stopnje 3 ali 4 naslednji: 4,8 % za anemijo, 1,8 % za trombocitopenijo, 2,2 % za levkopenijo, 6,9 % za limfopenijo, 3,3 % za nevtropenijo, 2,7 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 9,8 % za zvišanje vrednosti AST, 9,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 2,3 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 1,8 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 1,4 % za hipoalbuminemijo, 7,1 % za hiperglikemijo, 0,7 % za hipoglikemijo, 7,8 % za zvišanje vrednosti amilaze, 16,3 % za zvišanje vrednosti lipaze, 0,8 % za hipokalciemijo, 0,2 % za hipernatriemijo, 0,8 % za hiperkalciemijo, 2,0 % za hiperkaliemijo, 0,8 % za hipermagneziemijo, 0,4 % za hipomagneziemijo, 3,0 % za hipokaliemijo in 8,7 % za hiponatriemijo.

Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je bil večji delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do zvišanja vrednosti ALT stopnje 3 ali 4 (15,3 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 14,7 % za anemijo, 6,2 % za trombocitopenijo, 11,7 % za levkopenijo, 13,6 % za limfopenijo, 26,3 % za nevtropenijo, 2,0 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 3,3 % za zvišanje vrednosti AST, 2,6 % za zvišanje vrednosti ALT, 1,9 % za zvišanje vrednosti bilirubina, 1,3 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 4,5 % za zvišanje vrednosti amilaze, 5,2 % za zvišanje vrednosti lipaze, 0,4 % za hipernatriemijo, 8,1 % za hiponatriemijo, 1,8 % za hiperkaliemijo, 5,1 % za hipokaliemijo, 0,7 % za hiperkalciemijo, 1,8 % za hipokalciemijo, 1,5 % za hipermagneziemijo, 2,9 % za hipomagneziemijo, 3,7 % za hiperglikemijo in 0,6 % za hipoglikemijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 3,5 % za anemijo (vsi primeri stopnje 3), 0,3 % za trombocitopenijo, 0,3 % za levkopenijo, 7,5 % za limfopenijo, 3,5 % za nevtropenijo, 3,2 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 8,2 % za zvišanje vrednosti AST, 10,1 % za zvišanje vrednosti ALT, 1,3 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 1,3 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 11,9 % za zvišanje vrednosti amilaze, 15,6 % za zvišanje vrednosti lipaze, 3,5 % za hiperglikemijo, 0,8 % za hipoglikemijo, 2,2 % za hipokalciemijo, 0,3 % za hiperkalciemijo, 5,4 % za hiperkaliemijo, 4,2 % za hipermagneziemijo, 1,9 % za hipomagneziemijo, 3,2 % za hipokaliemijo, 12,3 % za hiponatriemijo in 21,2 % za hipofosfatemijo.

Imunogenost
Od 3529 bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg ali 240 mg vsaka 2 tedna, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 328 bolnikov (9,3 %) pri testiranju pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, ki so se pojavila med zdravljenjem. Enaindvajset bolnikov (0,6 %) je bilo pri testiranju pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa.

Sočasna uporaba s kemoterapijo ni vplivala na imunogenost nivolumaba. Od 1407 bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 7,2 % testiranih bolnikov pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, ki so se pojavila med zdravljenjem, 0,5 % testiranih bolnikov pa je bilo pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu, je pojavnost protiteles proti nivolumabu pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne znašala 26,0 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov 24,9 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne pa 37,8 %. Pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne je pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu znašala 0,8 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov 1,5 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne pa 4,6 %. Pri bolnikih, ki so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu, se je pojavnost protiteles proti ipilimumabu gibala v razponu od 6,3 % do 13,7 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu pa v razponu od 0 % do 0,4 %.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu ali nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu, je pojavnost protiteles proti nivolumabu znašala 33,8 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu pa 2,6 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu ali nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu, je pojavnost protiteles proti ipilimumabu znašala 7,5 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu pa 1,6 %.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu, je bila pojavnost protiteles proti nivolumabu 36 % pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev in 12,5 % pri bolnikih z običajnim tveganjem za ponovitev. Noben testirani bolnik ni bil pozitiven na nevtralizirajoča protitelesa proti nivolumabu.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti brentuksimab vedotinu, je bila pojavnost protiteles proti brentuksimabu 95,8 % pri bolnikih z nizkim tveganjem za ponovitev in 58,5 % pri bolnikih z običajnim tveganjem za ponovitev. Vsi bolniki, pri katerih so se pojavila protitelesa proti brentuksimab vedotinu, so bili pozitivni tudi na nevtralizirajoča protitelesa proti brentuksimab vedotinu.

Očistek nivolumaba se je v prisotnosti protiteles proti nivolumabu sicer povečal za 20 %, vendar pa tako pri monoterapiji kot pri kombiniranem zdravljenju na osnovi farmakokinetičnih analiz in analiz izpostavljenost-odziv niso zaznali znakov izgube učinkovitosti ali spremenjenega profila toksičnosti.

Pediatrična populacija

Nivolumab v monoterapiji ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom
Varnost nivolumaba v monoterapiji (3 mg/kg vsaka 2 tedna) in v kombinaciji z ipilimumabom (prve 4 odmerke nivolumab v odmerku 1 mg/kg ali 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne, nato pa nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna) so ocenili pri 97 pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 1 leto do < 18 let (vključno s 53 bolniki, starimi od 12 do < 18 let), s ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi ali krvnimi tumorji, vključno z napredovalim melanomom, v klinični študiji CA209070. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben tistemu, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom. Novih varnostnih signalov niso ugotovili. Dolgoročni podatki o varnosti uporabe nivolumaba pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, niso na voljo.

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali (poročana pri najmanj 20 % pediatričnih bolnikov) pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, sta bila utrujenost (35,9 %) in zmanjšanje apetita (21,9 %). Resnost večine neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, je bila stopnje 1 ali 2. Pri 21 bolnikih (33 %) so poročali o enem ali več neželenih učinkih stopnje 3 do 4.

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali (poročana pri najmanj 20 % pediatričnih bolnikov) pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, sta bila utrujenost (33,3 %) in makulopapulozni izpuščaj (21,2 %). Resnost večine neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je bila stopnje 1 ali 2. Pri 10 bolnikih (30 %) so poročali o enem ali več neželenih učinkih stopnje 3 do 4.

Varnost nivolumaba v monoterapiji (3 mg/kg vsaka 2 tedna) in v kombinaciji z ipilimumabom (nivolumab v odmerku 3 mg/kg, ki mu sledi ipilimumab v odmerku 1 mg/kg, vsake 3 tedne za 4 odmerke in nato sledi nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna) so ovrednotili pri 151 pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let, s primarnimi malignimi boleznimi osrednjega živčevja visoke stopnje. Novih varnostnih signalov v primerjavi s podatki iz študij pri odraslih pri različnih indikacijah niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom
Varnost nivolumaba (3 mg/kg vsake 3 tedne) v kombinaciji z brentuksimab vedotinom (1,8 mg/kg vsake 3 tedne) so ovrednotili pri 49 pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 5 do < 18 let, s ponovljenim ali neodzivnim cHL v klinični študiji CA209744. Novih varnostnih signalov niso ugotovili.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih (pri najmanj 20 %), ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom, so bili naslednji: navzea (57,1 %), zvišana telesna temperatura (30,6 %), bolečina v trebuhu (26,5 %), izpuščaj (24,5 %), glavobol (22,4 %), mišično-skeletna bolečina (22,4 %), driska (20,4 %), bruhanje (20,4 %), utrujenost (20,4 %), infuzijska reakcija (20,4 %) in preobčutljivost (20,4 %). Resnost večine neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom, je bila stopnje 1 ali 2. Pri 17 bolnikih (34,7 %) so poročali o neželenih učinkih stopnje 3 do 4.

Nivolumab v kombinaciji z AVD

Varnost nivolumaba v kombinaciji z AVD so ovrednotili pri 120 pediatričnih bolnikih, starih 12 let in starejših, s predhodno nezdravljenim cHL v stadiju III ali IV v klinični študiji CA2098UT (glejte poglavje 5.1). Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben tistemu, ki so ga opazili pri odraslih, zdravljenih z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo z AVD.

Starostniki

O posebnih razlikah v varnosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, bolnikih z adjuvantno zdravljenim melanomom in bolnikih z adjuvantno zdravljenim rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H), starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih s cHL, starih 65 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 5.1).
Pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre, starih 75 let ali starejših, so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in delež prekinitev zdravljenja (68 % oziroma 35 %) kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (54 % oziroma 28 %). Pri bolnikih s HCC, starih 75 let ali starejših, so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (67 % oziroma 35 %) kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (53 % oziroma 27 %).

Pri bolnikih z RCC, starih 75 let ali starejših, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 5.1).

Od 30 bolnikov, starih ≥ 65 let, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z AVD, jih je 70 % (21/30) prejemalo G-CSF v primerjavi z 56,1 % (258/460) pri bolnikih, starih < 65 let. Pojavnost nevtropenije, o kateri so poročali, je bila pri bolnikih, ki so prejemali G-CSF, številčno manjša (52,4 %) kot pri tistih, ki G-CSF niso prejemali (66,7 %). Pojavnost febrilne nevtropenije je bila višja pri bolnikih, starih ≥ 65 let (16,7 %), v primeravi z bolniki, starimi < 65 let (5,9 %).

Okvara jeter ali ledvic

V študiji pri neploščatoceličnem NSCLC (študija CA209057) je bil varnostni profil pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter v izhodišču primerljiv z varnostnim profilom v celotni populaciji. Zaradi majhne velikosti vzorca v podskupinah je te rezultate treba interpretirati previdno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1), oznaka ATC: L01FF01

Mehanizem delovanja

Nivolumab je humano monoklonsko IgG4 (imunoglobulin G4) protitelo (HuMAb), ki se veže na receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1) in zavira njegovo interakcijo s PD-L1 in PD-L2. Receptor PD-1 je negativni regulator T-celične aktivnosti, za katerega je bilo dokazano, da sodeluje pri nadzoru T-celičnega imunskega odziva. Posledica zasedenosti receptorja PD-1 z ligandoma PD-L1 in PD-L2, ki ju izražajo antigen predstavitvene celice in sta lahko izražena na tumorskih in drugih celicah v mikrookolju tumorja, je zavrtje proliferacije celic T in sekrecije citokinov. Nivolumab prepreči vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 na receptor PD-1 in tako okrepi T-celični odziv, vključno s protitumorskim odzivom. Na izogenskih mišjih modelih se po zavrtju aktivnosti PD-1 rast tumorja zmanjša.

Kombinirano posredovano zavrtje z nivolumabom (anti-PD-1) in ipilimumabom (anti-CTLA-4) pri metastatskem melanomu povzroči boljši protitumorski odziv. Pri tumorskih modelih na izogenskih miših je dvojna blokada PD-1 in CTLA-4 pokazala sinergistično protitumorsko aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Na osnovi modeliranja razmerij učinkovitosti in varnosti glede na odmerek/izpostavljenost ni klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Poleg tega pa na osnovi teh razmerij tudi ni klinično pomembnih razlik med uporabo nivolumaba v odmerku 480 mg vsake 4 tedne ali 3 mg/kg vsaka 2 tedna pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, napredovalem melanomu ali napredovalem karcinomu ledvičnih celic.

Melanom

Adjuvantno zdravljenje melanoma

Randomizirana študija 3. faze zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s placebom (študija CA20976K)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 480 mg kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov s popolno kirurško odstranjenim melanomom so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA20976K). V študijo so bili vključeni bolniki z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in s histološko potrjenim melanomom v stadiju IIB ali IIC po 8. izdaji kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American Joint Committee on Cancer), ki je bil

popolno kirurško odstranjen. Pogoj za vključitev je bila popolna kirurška odstranitev primarnega melanoma z negativnimi robovi in negativno biopsijo varovalnih bezgavk v 12 tednih pred randomizacijo. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z očesnim/uvealnim ali sluzničnim melanomom, aktivno avtoimunsko boleznijo, s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, pa tudi bolnike s predhodno zdravljenim melanomom, razen bolnikov s predhodnim kirurškim posegom, so iz študije izključili.

Skupno 790 bolnikov so randomizirali (2 : 1) na zdravljenje z nivolumabom (n = 526) v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne ali na zdravljenje s placebom (n = 264) do 1 leta oziroma do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Randomizacija je bila stratificirana glede na T-kategorijo (T3b v primerjavi s T4a v primerjavi s T4b) v skladu z 8. izdajo kriterijev AJCC. Vrednotenje tumorja so prva 1–3 leta izvajali vsakih 26 tednov, nato pa od 3 do 5 let vsakih 52 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS – recurrence-free survival). Preživetje brez ponovitve bolezni je ocenil raziskovalec, opredeljeno pa je bilo kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze), pojava novega primarnega melanoma ali nastopa smrti zaradi katerega koli vzroka, kar koli se je zgodilo prej. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta vključevali celokupno preživetje in preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS – distant metastasis-free survival).

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 62 let (razpon: 19–92), 61 % bolnikov je bilo moškega spola in 98 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je v izhodišču znašala 0 (94 %) ali 1 (6 %). Šestdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju IIB, pri 40 % bolnikov pa je bila bolezen v stadiju IIC.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 7,8 meseca) je bilo pri uporabi nivolumaba v primerjavi s placebom dokazano statistično pomembno izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS - recurrence-free survival), pri čemer je HR znašal 0,42 (95-% IZ: 0,30; 0,59; p < 0,0001). Pri dopolnjeni opisni analizi preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) (najkrajše obdobje spremljanja 15,6 meseca) je uporaba nivolumaba še naprej kazala izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni, HR pa je znašal 0,53 (95-% IZ: 0,40; 0,71), za prikaz OS pa je bilo še prezgodaj. Pri dodatni opisni analizi RFS (najkrajše obdobje spremljanja 26,9 meseca) je uporaba nivolumaba še naprej kazala izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni, HR pa je znašal 0,62 (95-% IZ: 0,47; 0,80). Mediana spremljanja je bila v skupini, ki je prejemala nivolumab, 34,25 meseca, v skupini, ki je prejemala placebo, pa 33,92 meseca. Rezultati so bili konsistentni z uradno vmesno analizo. Rezultati analiz z najkrajšim obdobjem spremljanja 15,6 meseca so prikazani v preglednici 22 in na sliki 1.

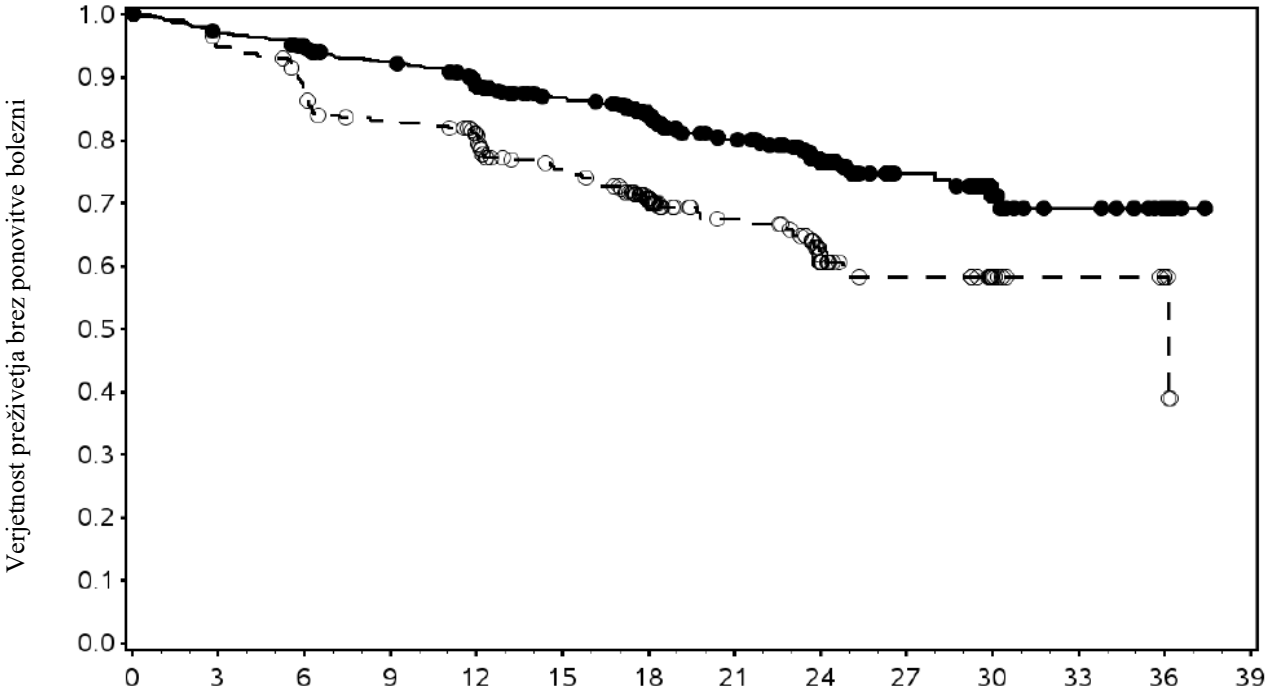
Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti (študija CA20976K)

	nivolumab (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 15,6 meseca		
Preživetje brez ponovitve bolezni		
Dogodki	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,53	
95-% IZ	(0,40; 0,71)	
Mediana (95-% IZ), meseci	ND	36,14 (24,77; ND)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu[b]	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

[a] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Korist za preživetje brez ponovitve bolezni je bila konsistentna po vseh ključnih podskupinah, vključno glede na stadij bolezni, T-kategorijo in starost.

Slika 1: Preživetje brez ponovitve bolezni (študija CA20976K)



Preživetje brez ponovitve bolezni po oceni raziskovalca (meseci)

Število ogroženih oseb

nivolumab												
526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
placebo												
264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

—●—— nivolumab (dogodki: 102/526), mediana in 95-% IZ: ND
- - -❍- - - placebo (dogodki: 84/264), mediana in 95-% IZ: 36,14 (24,77; ND)
nivolumab v primerjavi s placebom - HR (95-% IZ): 0,53 (0,40; 0,71)

Na osnovi podatkov na presečni dan: 21. februar 2023, najkrajše obdobje spremljanja 15,6 meseca

Podatki o ekspresiji PD-L1 tumorja so bili na voljo za 302/790 (38,2 %) randomiziranih bolnikov (36,3 % v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 42,0 % v skupini, ki je prejemala placebo), ker ekspresija PD-L1 ni bila dejavnik stratifikacije za randomizacijo. Eksplorativna analiza preživetja brez ponovitve bolezni glede na ekspresijo PD-L1 je pokazala, da je razmerje ogroženosti pri uporabi nivolumaba v primerjavi s placebom znašalo 0,43 (95-% IZ: 0,22; 0,84) pri bolnikih (N = 167) z ekspresijo PD-L1 ≥ 1 %, 0,82 (95-% IZ: 0,44; 1,54) pri bolnikih (N = 135) z ekspresijo PD-L1 < 1 % in 0,50 (95-% IZ: 0,34; 0,73) pri bolnikih (N = 488) z ekspresijo PD-L1, ki je ni mogoče določiti/o kateri niso poročali/je ni mogoče ovrednotiti.

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg (študija CA209238)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov s popolno kirurško odstranjenim melanomom so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209238). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in s histološko potrjenim melanomom v stadiju IIIB/C ali stadiju IV po 7. izdaji kriterijev AJCC (American Joint Committee on Cancer), ki je bil popolno kirurško odstranjen. Po 8. izdaji kriterijev AJCC to ustreza bolnikom s prizadetimi bezgavkami ali z metastazami. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike s predhodno avtoimunsko boleznijo in bolnike s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, pa tudi bolnike s predhodno zdravljenim

melanomom (razen bolnikov s predhodnim kirurškim posegom, adjuvantno radioterapijo po nevrokirurški odstranitvi sprememb v osrednjem živčevju in predhodnim adjuvantnim zdravljenjem z interferonom, dokončanim ≥ 6 mesecev pred randomizacijo) ter bolnike, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti CTLA-4 protitelesom (vključno z ipilimumabom ali s katerim koli drugim protitelesom ali zdravilom s specifično usmerjenim delovanjem na dodatno stimulacijo celic T ali poti kontrolnih točk), so iz študije izključili.

Skupno 906 bolnikov so randomizirali v skupino za zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 453), ki so ga prejemali vsaka 2 tedna, ali v skupino za zdravljenje z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg (n = 453), ki so ga prejemali vsake 3 tedne (4 odmerki), nato pa vsakih 12 tednov, začenši 24. teden, do 1 leta. Randomizacija je bila stratificirana glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 5 % v primerjavi z < 5 %/nedoločljivo) in stadij bolezni glede na kriterije AJCC sistema razvrščanja v stadije. Vrednotenje tumorja so prvi 2 leti izvajali vsakih 12 tednov, nato pa vsakih 6 mesecev. Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez ponovitve bolezni (RFS - recurrence-free survival). Preživetje brez ponovitve bolezni je ocenil raziskovalec, opredeljeno pa je bilo kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze), pojava novega primarnega melanoma ali nastopa smrti zaradi katerega koli vzroka, kar koli se je zgodilo prej.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 55 let (razpon: 18–86), 58 % bolnikov je bilo moškega spola in 95 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je v izhodišču znašala 0 (90 %) ali 1 (10 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju III po kriterijih AJCC (81 %), pri 19 % bolnikov pa je bila bolezen v stadiju IV. Oseminštirideset odstotkov bolnikov je imelo makroskopske spremembe v bezgavkah, razjeda tumorja pa je bila prisotna pri 32 % bolnikov. Dvainštirideset odstotkov bolnikov je bilo pozitivnih za mutacijo BRAF V600, 45 % bolnikov je imelo divji tip BRAF, pri 13 % bolnikov pa status BRAF ni bil znan. Pri 34 % bolnikov je bila ekspresija PD-L1 tumorja ≥ 5 %, pri 62 % bolnikov pa < 5 %, kar je bilo določeno s testom, uporabljenim v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih z merljivo ekspresijo PD-L1 tumorja je bila porazdelitev bolnikov po skupinah zdravljenja uravnotežena. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 18 mesecev) je bilo pri uporabi nivolumaba v primerjavi z ipilimumabom dokazano statistično pomembno izboljšanje RFS, pri čemer je HR znašal 0,65 (97,56-% IZ: 0,51; 0,83; stratificirani log-rank p < 0,0001). Pri dopolnjeni opisni analizi RFS z najkrajšim obdobjem spremljanja 24 mesecev je bilo izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni potrjeno, HR pa je znašal 0,66 (95-% IZ: 0,54; 0,81; p < 0,0001), za prikaz OS pa je bilo še prezgodaj. Rezultati učinkovitosti z najkrajšim obdobjem spremljanja 36 mesecev (vnaprej predvidena končna analiza preživetja brez ponovitve bolezni) in 48 mesecev (vnaprej predvidena končna analiza celokupnega preživetja) so prikazani v preglednici 23 in na sliki 2 ter sliki 3 (populacija vseh randomiziranih bolnikov).

Preglednica 23: Rezultati učinkovitosti (študija CA209238)

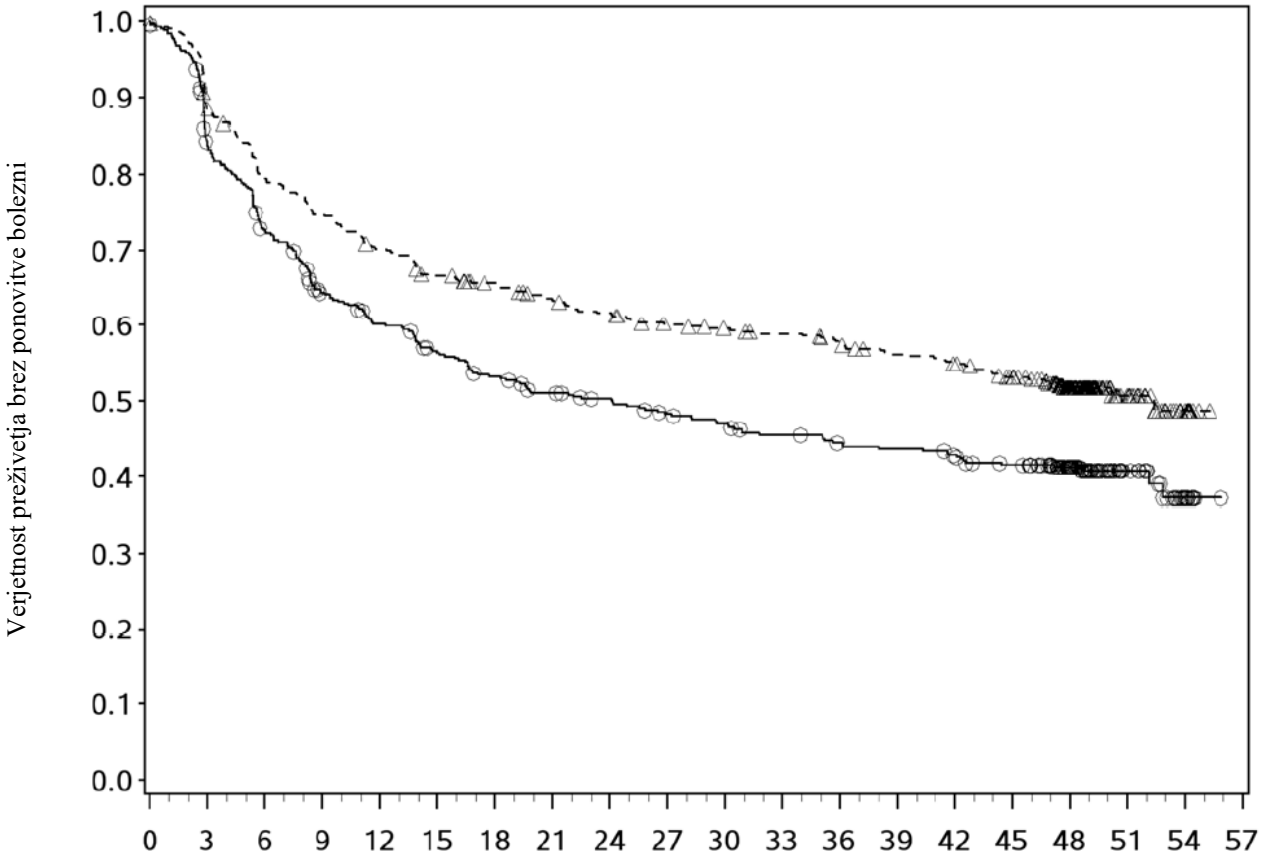
	nivolumab (n = 453)	**ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)**
Vnaprej predvidena končna analiza Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 36 mesecev		
Dogodki	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,68	
95-% IZ	(0,56; 0,82)	
p-vrednost	p < 0,0001	
Mediana (95-% IZ), meseci	ND (38,67; ND)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)		ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 48 mesecev			
Dogodki	212 (46,8 %)		253 (55,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,71	
95-% IZ		(0,60; 0,86)	
Mediana (95-% IZ), meseci	52,37 (42,51; ND)		24,08 (16,56; 35,09)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	70,4 (65,9; 74,4)		60,0 (55,2; 64,5)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	65,8 (61,2; 70,0)		53,0 (48,1; 57,6)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	62,6 (57,9; 67,0)		50,2 (45,3; 54,8)
Delež (95-% IZ) v 36. mesecu	57,6 (52,8; 62,1)		44,4 (39,6; 49,1)
Delež (95-% IZ) v 48. mesecu	51,7 (46,8; 56,3)		41,2 (36,4; 45,9)
Vnaprej predvidena končna analiza Celokupno preživetje z najkrajšim obdobjem spremljanja 48 mesecev			
Dogodki	100 (22,1 %)		111 (24,5 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,87	
95,03-% IZ		(0,66; 1,14)	
p-vrednost		0,3148	
Mediana (95-% IZ), meseci	ni dosežena		ni dosežena
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	96,2 (93,9; 97,6)		95,3 (92,8; 96,9)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	91,9 (88,9; 94,1)		91,8 (88,8; 94,0)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	88,0 (84,6; 90,7)		87,8 (84,4; 90,6)
Delež (95-% IZ) v 36. mesecu	81,7 (77,8; 85,1)		81,6 (77,6; 85,0)
Delež (95-% IZ) v 48. mesecu	77,9 (73,7; 81,5)		76,6 (72,2; 80,3)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.

Preskušanje je pri najkrajšem obdobju spremljanja 36 mesecev pokazalo statistično pomembno izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg. Korist za preživetje brez ponovitve bolezni je bila konsistentno dokazana po vseh podskupinah, vključno glede na ekspresijo PD-L1 tumorja, BRAF status in stadij bolezni. Pri najkrajšem obdobju spremljanja 48 mesecev, kar prikazuje slika 2, je preskušanje še naprej kazalo izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni v skupini zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s skupino zdravljenja z ipilimumabom. Korist za preživetje brez ponovitve bolezni se je ohranila v vseh podskupinah.

Slika 2: Preživetje brez ponovitve bolezni (študija CA209238)

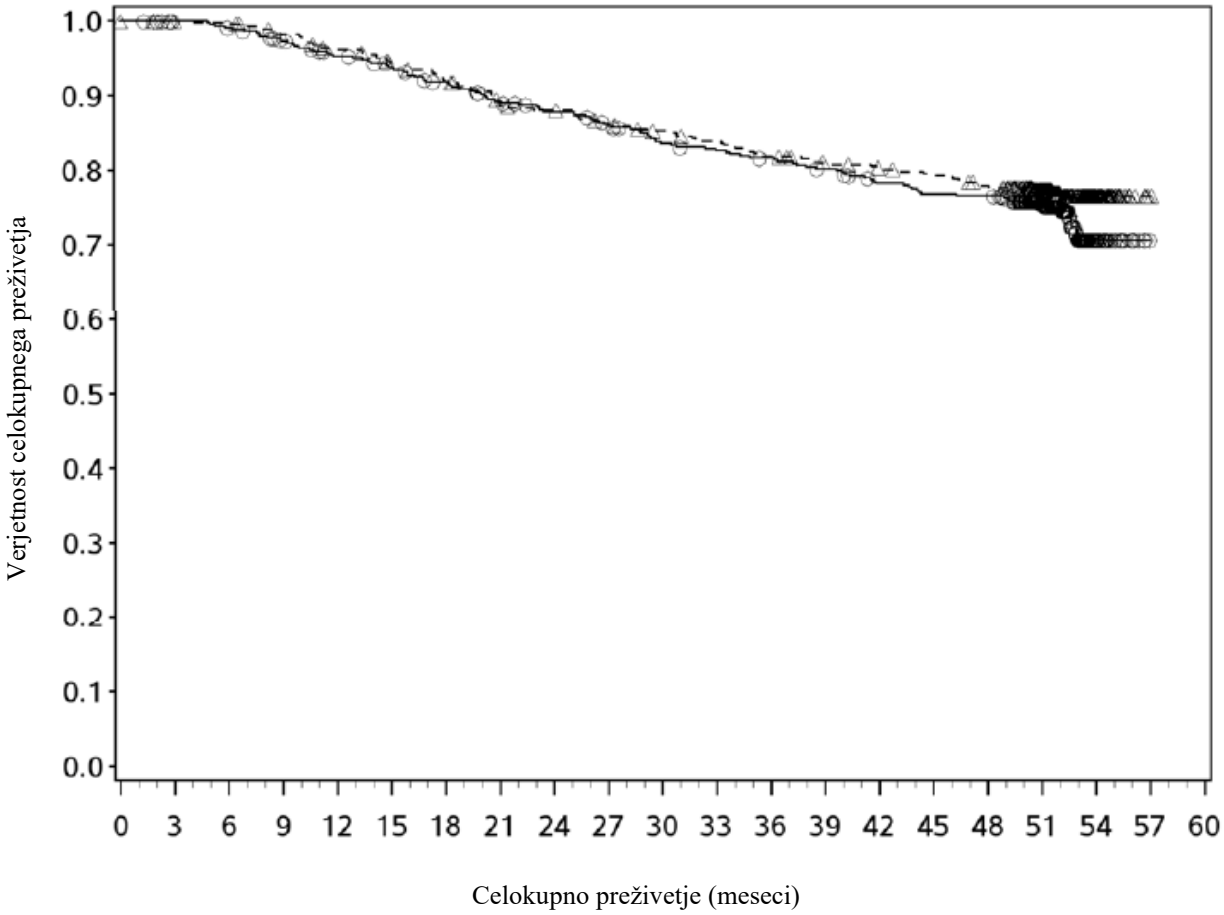


Število ogroženih oseb

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

- - -△- - - nivolumab —○— ipilimumab

Slika 3: Celokupno preživetje (študija CA209238)



Število ogroženih oseb

nivolumab

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

ipilimumab

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

- - -△- - - nivolumab —○—— ipilimumab

Pri najkrajšem obdobju spremljanja 48 mesecev, kar prikazuje slika 3, mediana celokupnega preživetja (OS) ni bila dosežena v nobeni skupini zdravljenja (HR = 0,87; 95,03-% IZ: 0,66; 1,14; p-vrednost: 0,3148). Na podatke o celokupnem preživetju vplivajo učinki naknadnih učinkovitih zdravljenj raka. Naknadno sistemsko zdravljenje je bilo uvedeno pri 33 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 42 % bolnikov v skupini zdravljenja z ipilimumabom. Naknadna imunoterapija (vključno z anti-PD1 zdravljenjem, anti-CTLA-4 protitelesom ali drugo imunoterapijo) je bila uvedena pri 23 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 34 % bolnikov v skupini zdravljenja z ipilimumabom.

Med zdravljenjem z nivolumabom je kakovost življenja bolnikov ostala stabilna in blizu izhodiščnim vrednostim, kar je bilo ovrednoteno s pomočjo validiranih in zanesljivih lestvic, kot so QLQ-C30 Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) in indeks EQ-5D ter vizualna analogna lestvica (VAS).

Zdravljenje napredovalega melanoma

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z dakarbazinom (študija CA209066)

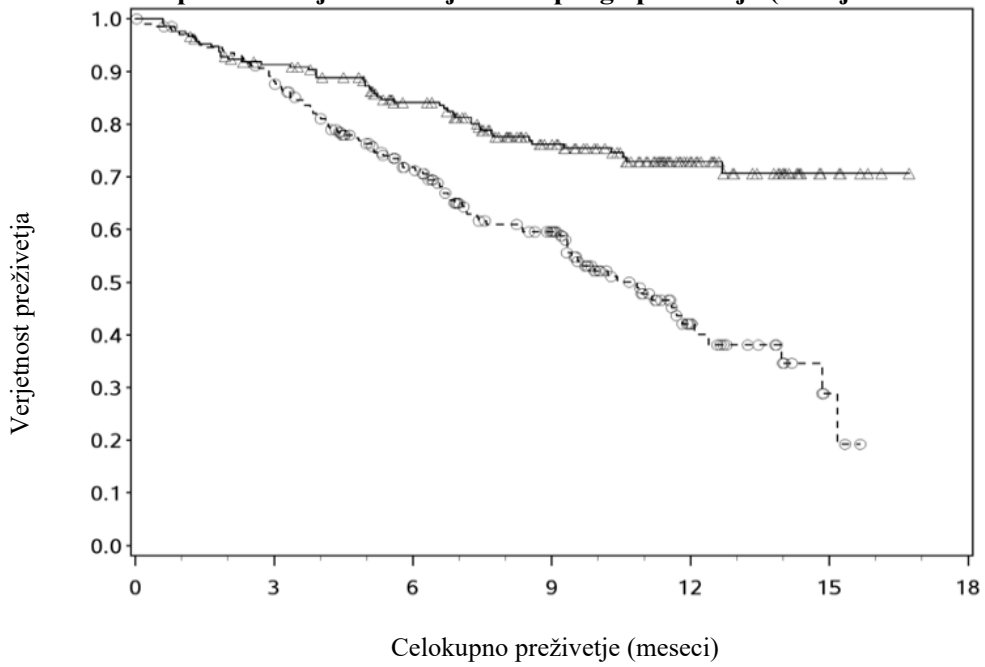
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg pri zdravljenju napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209066). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s potrjenim,

predhodno nezdravljenim melanomom z divjim tipom BRAF v stadiju III ali IV in oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Bolnike z aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, očesnim melanomom ali aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, so iz študije izključili.

Skupno 418 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom (n = 210) v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z dakarbazinom (n = 208) v odmerku 1000 mg/m^2 vsake 3 tedne. Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja in M stadij (M0/M1a/M1b v primerjavi z M1c). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Zdravljenje po napredovanju bolezni je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in bolnik ni imel pomembnejših neželenih učinkov preučevanega zdravila. Vrednotenje tumorja na osnovi različice 1.1 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1) je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji in se je v prvem letu nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate).
Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon:18–87), 59 % bolnikov je bilo moškega spola in 99,5 % bolnikov belcev. Večina bolnikov je imela oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (64 %) ali 1 (34 %). Ob vključitvi v študijo je 61 % bolnikov imelo bolezen v stadiju M1c. 74 % bolnikov je imelo kožni melanom, 11 % bolnikov pa melanom sluznice. 35 % bolnikov je imelo PD-L1 pozitiven melanom (≥ 5 % ekspresija tumorske celične membrane). 16 % bolnikov se je predhodno zdravilo adjuvantno, najpogosteje uporabljeno adjuvantno zdravilo pa je bil interferon (9 %). 4 % bolnikov je imelo anamnezo zasevkov v možganih, 37 % bolnikov pa je ob vključitvi v študijo imelo izhodiščne vrednosti LDH večje od ZMN.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 4.

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209066)



Število ogroženih oseb

nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

—△—— nivolumab (dogodki: 50/210), mediana in 95-% IZ: ni podatka
- - -❍- - - dakarbazin (dogodki: 96/208), mediana in 95-% IZ: 10,84 (9,33; 12,09)

Opažena korist za OS je bila konsistentna po vseh podskupinah bolnikov, vključno z izhodiščno oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, M stadijem, anamnezo zasevkov v možganih in izhodiščno vrednostjo LDH. Korist za preživetje je bila opažena ne glede na PD-L1 negativno ali PD-L1 pozitivno označenost tumorja (mejna stopnja ekspresije tumorske membrane 5 % ali 10 %).

Razpoložljivi podatki kažejo, da je nastop učinka nivolumaba zakasnjen, zato lahko traja 2 do 3 mesece, da korist nivolumaba preseže korist kemoterapije.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 24.

Preglednica 24: Rezultati učinkovitosti (študija CA209066)

	nivolumab (n = 210)	**dakarbazin (n = 208)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Razmerje ogroženosti	0,42	
99,79-% IZ	(0,25; 0,73)	
95-% IZ	(0,30; 0,60)	
p-vrednost	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	ni dosežena	10,8 (9,33; 12,09)
Delež (95-% IZ)		
v 6. mesecu	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
v 12. mesecu	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)

	nivolumab (n = 210)		dakarbazin (n = 208)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	108 (51,4 %)		163 (78,4 %)
Razmerje ogroženosti		0,43	
95-% IZ		(0,34; 0,56)	
p-vrednost		< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
v 12. mesecu	41,8 (34,0; 49,3)		ni podatka
Objektivni odziv	84 (40,0 %)		29 (13,9 %)
(95-% IZ)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Razmerje obetov (95-% IZ)		4,06 (2,52; 6,54)	
p-vrednost		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	16 (7,6 %)		2 (1,0 %)
Delni odziv (PR)	68 (32,4 %)		27 (13,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	35 (16,7 %)		46 (22,1 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	ni dosežena (0^+–$12,5^+$)		6,0 (1,1–$10,0^+$)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,1 (1,2–7,6)		2,1 (1,8–3,6)

"+" označuje cenzurirane podatke.

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209037)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209037). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju z ipilimumabom oziroma zdravljenjem z zaviralcem BRAF kinaze, če so bolniki imeli melanom z mutacijo BRAF V600. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, očesnim melanomom, aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah ali znanimi neželenimi učinki visoke stopnje (stopnja 4 po CTCAE v4.0) pri predhodnem zdravljenju z ipilimumabom, razen navzee, utrujenosti, infuzijskih reakcij ali endokrinopatij, ki so izzvenele, so iz študije izključili.

Skupno 405 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom (n = 272) v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje s kemoterapijo (n = 133). Za obliko kemoterapije se je odločil raziskovalec, bolniki pa so tako prejemali dakarbazin (v odmerku 1000 mg/m^2 vsake 3 tedne) ali karboplatin (ciljna vrednost AUC 6 vsake 3 tedne) in paklitaksel (v odmerku 175 mg/m^2 vsake 3 tedne). Randomizacija je bila stratificirana glede na status BRAF in status PD-L1 tumorja ter najboljši odziv na predhodno zdravljenje z ipilimumabom.

Sočasni primarni merili izida učinkovitosti sta bili delež potrjenega objektivnega odziva pri prvih 120 bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, ki ga je ovrednotil neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC - independent radiology review committee) na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1, in primerjava OS pri nivolumabu v primerjavi s kemoterapijo. Dodatna merila izida so vključevala trajanje odziva in čas do nastopa odziva.

Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon: 23–88), 64 % bolnikov je bilo moškega spola in 98 % bolnikov belcev. 61 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0, 39 % bolnikov pa 1. Večina bolnikov (75 %) je ob vključitvi v študijo imela bolezen v stadiju M1c. 73 % bolnikov je imelo kožni melanom, 10 % bolnikov pa melanom sluznice. Število predhodnih režimov sistemskega zdravljenja je bilo naslednje: 1 pri 27 % bolnikov, 2 pri 51 % bolnikov in > 2 pri 21 % bolnikov. 22 % bolnikov je imelo tumor, ki je bil pri testiranju pozitiven za mutacijo BRAF, 50 % bolnikov pa je imelo tumor, ki so ga označili kot PD-L1 pozitivnega. Pri 64 % bolnikov klinična korist (popoln odziv/delni odziv ali stabilna bolezen) pri predhodnem zdravljenju z ipilimumabom ni bila dosežena. Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene, razen za delež bolnikov, ki so imeli zasevke v možganih (19 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 13 % bolnikov v skupini s kemoterapijo) in delež bolnikov z izhodiščno vrednostjo LDH, večjo od ZMN (51 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 35 % bolnikov v skupini s kemoterapijo).

V času končne analize deleža objektivnega odziva so analizirali podatke, pridobljene pri 120 bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, in 47 bolnikih, ki so se zdravili s kemoterapijo, in so jih spremljali najmanj 6 mesecev. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 25.

Preglednica 25: Najboljši celokupni odziv, čas in trajanje odziva (študija CA209037)

	nivolumab (n = 120)	**kemoterapija (n = 47)**
Potrjeni objektivni odziv (IRRC)	38 (31,7 %)	5 (10,6 %)
(95-% IZ)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Popolni odziv (CR)	4 (3,3 %)	0
Delni odziv (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	ni dosežena	3,6 (ni podatka)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Razpoložljivi podatki kažejo, da je nastop učinka nivolumaba zakasnjen, zato lahko traja 2 do 3 mesece, da korist nivolumaba preseže korist kemoterapije.

Dopolnjena analiza (24-mesečno spremljanje)
Med vsemi randomiziranimi bolniki je delež objektivnega odziva v skupini z nivolumabom znašal 27,2 % (95% interval zaupanja: 22,0; 32,9), v skupini s kemoterapijo pa 9,8 % (95% interval zaupanja: 5,3; 16,1). V skupini z nivolumabom je mediana trajanja odziva znašala 31,9 meseca (razpon: $1,4^{+}$–31,9), v skupini s kemoterapijo pa 12,8 meseca (razpon: $1,3^{+}$–$13,6^{+}$). Razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni je pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,03 (95% interval zaupanja: 0,78; 1,36). Delež objektivnega odziva in preživetje brez napredovanja bolezni je ovrednotil neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC - independent radiology review committee) na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1.

Pri končni analizi OS ni bilo statistično pomembne razlike med nivolumabom in kemoterapijo. Primarna analiza OS ni bila prilagojena tako, da bi upoštevala nadaljnja zdravljenja, pri čemer se je v skupini s kemoterapijo 54 bolnikov (40,6 %) kasneje zdravilo z anti-PD1. Na OS lahko vplivajo prezgodnja opustitev zdravljenja, neravnovesje pri kasnejših zdravljenjih in razlike v izhodiščnih dejavnikih. Slabi prognostični dejavniki (zvišana vrednost LDH in zasevki v možganih) so bili prisotni pri večjem številu bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom kot v skupini zdravljenja s kemoterapijo.

Učinkovitost glede na status BRAF: Objektivni odziv na nivolumab (glede na opredelitev sočasnega primarnega opazovanega dogodka) so opazili tako pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF kot brez nje. V podskupini bolnikov z mutacijo BRAF je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 17 % (95-% interval zaupanja: 8,4; 29,0), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 11 % (95-% interval zaupanja: 2,4; 29,2). V podskupini bolnikov z divjim tipom BRAF je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 30 % (95-% interval zaupanja: 24,0; 36,7), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 9 % (95-% interval zaupanja: 4,6; 16,7).

Pri bolnikih z mutacijo BRAF je razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,58 (95% interval zaupanja: 0,87; 2,87), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,82 (95% interval zaupanja: 0,60; 1,12). Pri bolnikih z mutacijo BRAF je razmerje ogroženosti za OS pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,32 (95% interval zaupanja: 0,75; 2,32), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,83 (95% interval zaupanja: 0,62; 1,11).

Učinkovitost glede na ekspresijo PD-L1 tumorja: Objektivni odziv na nivolumab so opazili ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Vendar pa vloga tega biološkega označevalca (ekspresija PD-L1 tumorja) ni bila povsem pojasnjena.

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥1 % je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 33,5 % (n = 179; 95% interval zaupanja: 26,7; 40,9), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 13,5 % (n = 74; 95% interval zaupanja: 6,7; 23,5). Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % je delež objektivnega odziva po oceni IRRC pri uporabi nivolumaba znašal 13,0 % (n = 69; 95-% interval zaupanja: 6,1; 23,3), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 12,0 % (n = 25; 95-% interval zaupanja: 2,5; 31,2).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 0,76 (95% interval zaupanja: 0,54; 1,07), pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % pa 1,92 (95% interval zaupanja: 1,05; 3,5).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je razmerje ogroženosti za OS pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 0,69 (95% interval zaupanja: 0,49; 0,96), pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % pa 1,52 (95% interval zaupanja: 0,89; 2,57).

Zaradi majhne velikosti podskupin in pomanjkanja statistično pomembne razlike pri OS pri celotni randomizirani populaciji je treba te analize po podskupinah interpretirati previdno.

Odprta študija 1. faze za ovrednotenje nivolumaba s povečevanjem odmerka (študija MDX1106-03)
Varnost in prenašanje nivolumaba so raziskovali v odprti študiji 1. faze s povečevanjem odmerka pri različnih vrstah tumorjev, vključno z malignim melanomom. Od 306 predhodno zdravljenih bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, je 107 bolnikov imelo melanom in so največ 2 leti prejemali nivolumab v odmerku 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ali 10 mg/kg. Pri tej populaciji bolnikov so o objektivnem odzivu poročali pri 33 bolnikih (31 %) z mediano vrednostjo trajanja odziva 22,9 meseca (95-% interval zaupanja: 17,0; ND). Mediana vrednost preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 3,7 meseca (95-% interval zaupanja: 1,9; 9,3). Mediana vrednost OS je znašala 17,3 meseca (95-% interval zaupanja: 12,5; 37,8), ocenjeni delež OS pa je po 3 letih znašal 42 % (95-% interval zaupanja: 32; 51), po 4 letih 35 % (95-% interval zaupanja: 26; 44) in po 5 letih 34 % (95-% interval zaupanja: 25; 43) (najkrajše obdobje spremljanja 45 mesecev).

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209172)
Študija CA209172 je bila enoskupinska odprta študija uporabe nivolumaba v monoterapiji pri bolnikih z melanomom v stadiju III (neoperabilen) ali z metastatskim melanomom v stadiju IV po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo anti-CTLA-4 monoklonsko protitelo. Varnost je bila primarni opazovani dogodek, učinkovitost pa sekundarni opazovani dogodek. Od 1008 zdravljenih bolnikov so 103 bolniki (10 %) imeli očesni/uvealni melanom, 66 bolnikov (7 %) je imelo stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2, 165 bolnikov (16 %) je imelo asimptomatske, zdravljene ali

nezdravljene zasevke v CŽS, 13 bolnikov (1,3 %) je imelo zdravljene zasevke v leptomeningah, 25 bolnikov (2 %) je imelo avtoimunsko bolezen in pri 84 bolnikih (8 %) so se po predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki stopnje 3–4. Pri nobenem od zdravljenih bolnikov niso odkrili novih varnostnih signalov, celokupni varnostni profil nivolumaba pa je bil podoben pri vseh podskupinah zdravljenih bolnikov. Rezultati učinkovitosti na osnovi deležev odziva po oceni raziskovalca v 12. tednu so predstavljeni v preglednici 26 v nadaljevanju.

Preglednica 26: Delež odziva v 12. tednu – vsi bolniki z ovrednotenim odzivom in po podskupinah bolnikov (študija CA209172)

	Skupaj	**Očesni/ uvealni melanom**	**Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2**	**Zasevki v CŽS**	**Avtoimunska bolezen**	**Imunsko pogojeni neželeni učinki stopnje 3–4 pri anti–CTLA-4 zdravljenju**
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] Odzive so ovrednotili na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1, pri 588/1008 (58,3 %) bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje do 12. tedna in so imeli kontrolni pregled v 12. tednu.

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom ali nivolumaba v monoterapiji v primerjavi z ipilimumabom v monoterapiji (študija CA209067)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg ali nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v primerjavi z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji pri zdravljenju napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209067). Razlike med dvema skupinama z nivolumabom so bile ocenjene opisno. V študijo so bili vključeni odrasli bolniki s potrjenim neoperabilnim melanomom v stadiju III ali stadiju IV. Bolniki so morali imeti oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Vključeni so bili bolniki, ki predhodno niso prejemali sistemskega protitumorskega zdravljenja zaradi neoperabilnega ali metastatskega melanoma. Predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo dokončano vsaj 6 tednov pred randomizacijo. Bolnike z aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, očesnim/uvealnim melanomom ali aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, so iz študije izključili.

Skupno 945 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 314), nivolumabom v monoterapiji (n = 316) ali ipilimumabom v monoterapiji (n = 315). Bolniki v skupini s kombiniranim zdravljenjem so pri prvih 4 odmerkih nivolumab prejemali v odmerku 1 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije, ipilimumab pa v odmerku 3 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji so nivolumab prejemali v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Bolniki v primerjalni skupini so pri prvih 4 odmerkih prejemali ipilimumab v odmerku 3 mg/kg in nivolumabu podoben placebo vsake 3 tedne, nato pa je sledilo prejemanje placeba vsaka 2 tedna. Randomizacija je bila stratificirana glede na ekspresijo PD-L1 (≥ 5 % v primerjavi z < 5 % ekspresije celične membrane tumorja), status BRAF in M stadij po kriterijih Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American Joint Committee on Cancer). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je v prvem letu nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarni merili učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni in OS. Ovrednotili so tudi delež objektivnega odziva in trajanje odziva.

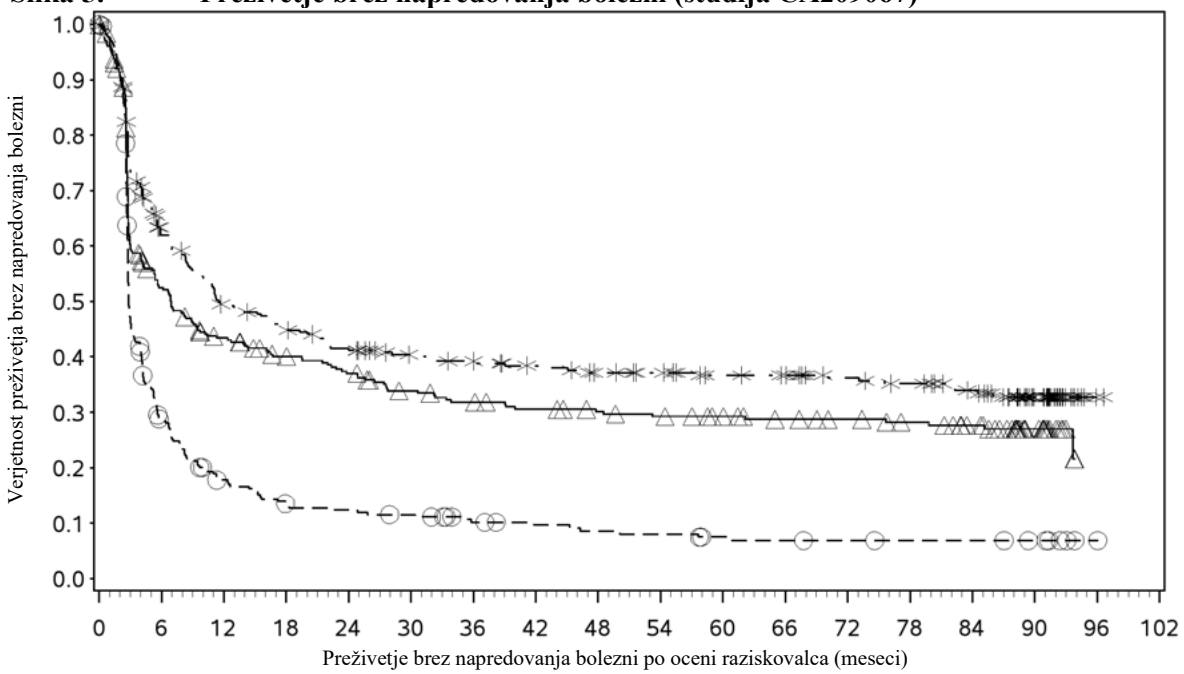
Izhodiščne lastnosti so bile med tremi skupinami zdravljenja uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 18 do 90 let), 65 % bolnikov je bilo moškega spola in 97 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (73 %) ali 1 (27 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju IV po AJCC (93 %). Ob vključitvi v študijo je 58 % bolnikov imelo bolezen v stadiju M1c. Dvaindvajset odstotkov bolnikov se je predhodno zdravilo adjuvantno. Dvaintrideset

odstotkov bolnikov je imelo melanom, ki je bil pozitiven za mutacijo BRAF, 26,5 % bolnikov je imelo PD-L1 ≥ 5 % ekspresije celične membrane tumorja. Štirje odstotki bolnikov so imeli anamnezo zasevkov v možganih, 36 % bolnikov pa je ob vstopu v študijo imelo izhodiščno vrednost LDH, večjo od ZMN. Bolniki z merljivo ekspresijo PD-L1 so bili enakomerno porazdeljeni po treh skupinah zdravljenja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Pri primarni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 9 mesecev) je mediana PFS v skupini z nivolumabom znašala 6,9 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5-% IZ: 0,43; 0,76; p < 0,0001). V skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom je mediana PFS znašala 11,5 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,42; 99,5-% IZ: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Rezultati PFS iz opisne analize (z najkrajšim obdobjem spremljanja do 90 mesecev) so prikazani na sliki 5 (populacija vseh randomiziranih bolnikov), sliki 6 (pri mejni vrednosti PD-L1 tumorja 5 %) in sliki 7 (pri mejni stopnji PD-L1 tumorja 1 %).

Slika 5: Preživetje brez napredovanja bolezni (študija CA209067)



Število ogroženih oseb

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

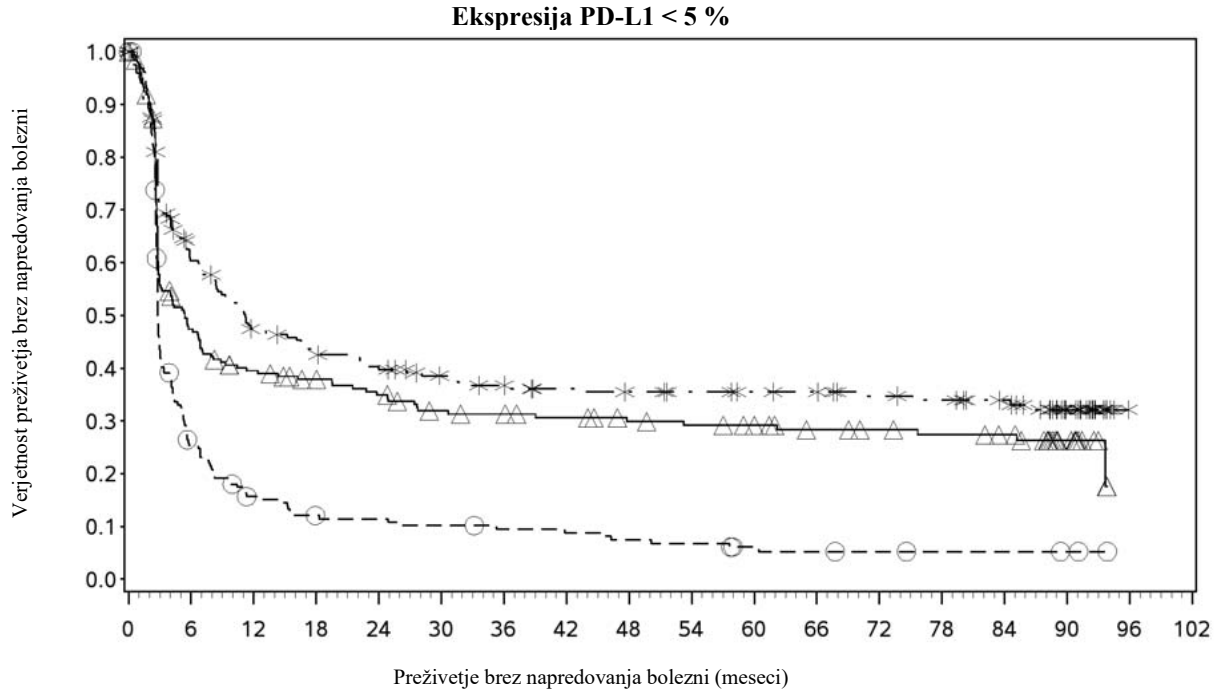
- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 189/314), mediana in 95-% IZ: 11,50 (8,90; 20,04).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 49 % (44, 55), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 36 % (32, 42), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 33 % (27, 39)

—△—— nivolumab (dogodki: 208/316), mediana in 95-% IZ: 6,93 (5,13; 10,18).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 42 % (36, 47), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 29 % (24, 35), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 27 % (22, 33)

- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 261/315), mediana in 95-% IZ: 2,86 (2,79; 3,09).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 18 % (14, 23), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 8 % (5, 12), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 7 % (4, 11)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,35; 0,51)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,53 (0,44; 0,64)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,79 (0,65; 0,97)

Slika 6: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 5 % (študija CA209067)



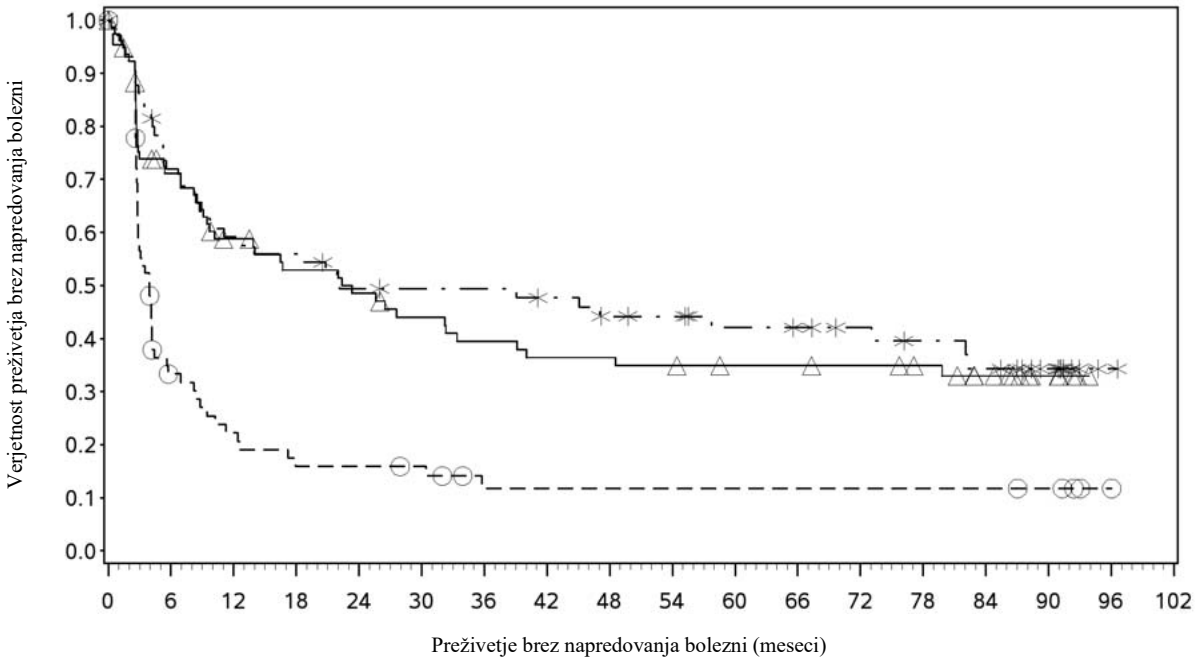
Število ogroženih oseb

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

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

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,33; 0,53)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,54 (0,43; 0,68)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,77 (0,61; 0,98)

Ekspresija PD-L1 ≥ 5 %



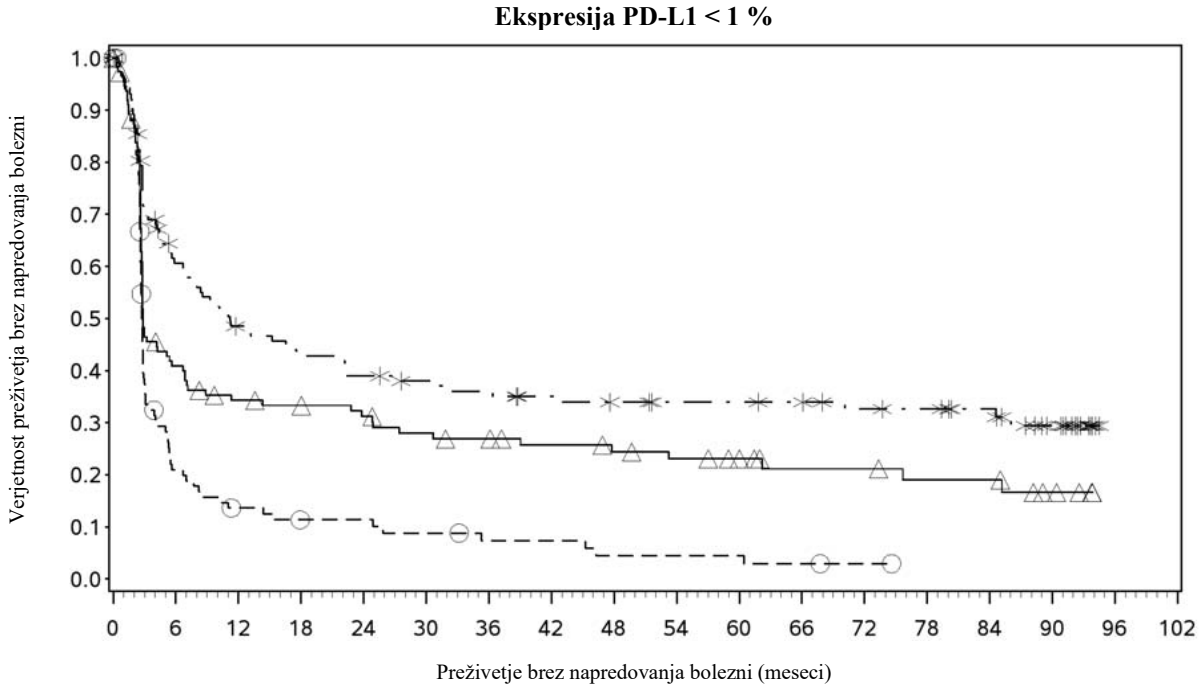
Število ogroženih oseb

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

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

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,38 (0,25; 0,58)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,43 (0,29; 0,64)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,89 (0,58; 1,35)

Slika 7: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 1 % (študija CA209067)



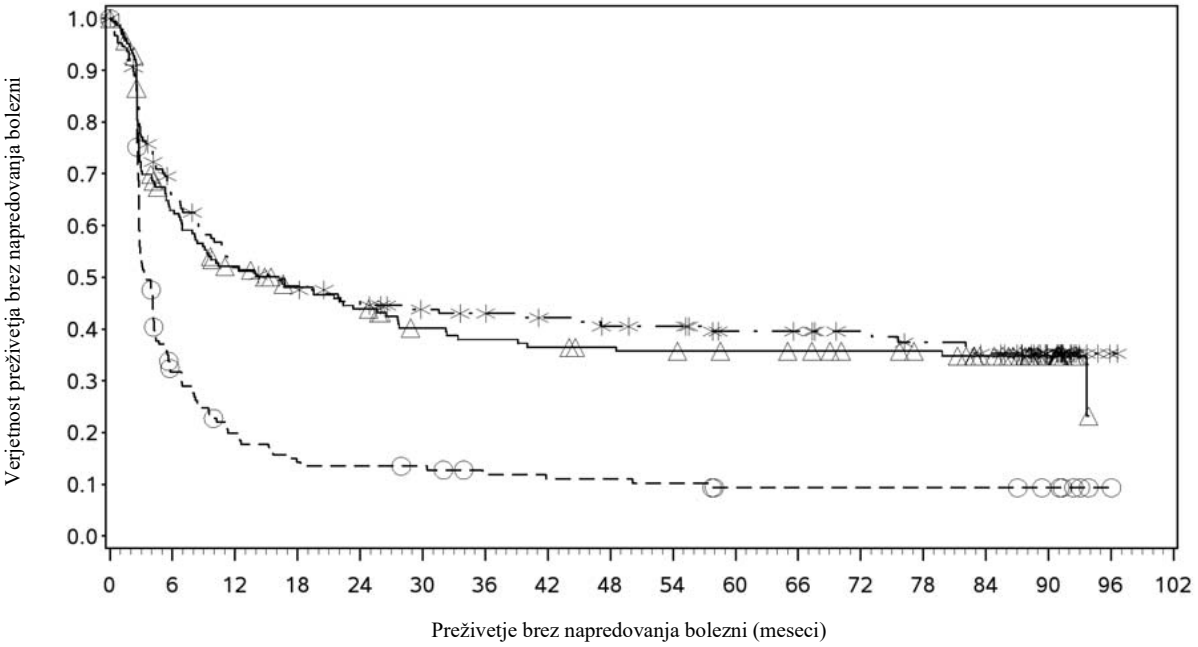
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 76/123), mediana in 95-% IZ: 11,17 (6,93; 22,18)
—△—— nivolumab (dogodki: 85/117), mediana in 95-% IZ: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 94/113), mediana in 95-% IZ: 2,73 (2,66; 2,83)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,39 (0,28; 0,53)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,59 (0,44; 0,79)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,66 (0,48; 0,90)

Ekspresija PD-L1 ≥ 1 %



Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 90/155), mediana in 95-% IZ: 16,13 (8,90; 45,08)
----△---- nivolumab (dogodki: 102/171), mediana in 95-% IZ: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 137/164), mediana in 95-% IZ: 3,48 (2,83; 4,17)

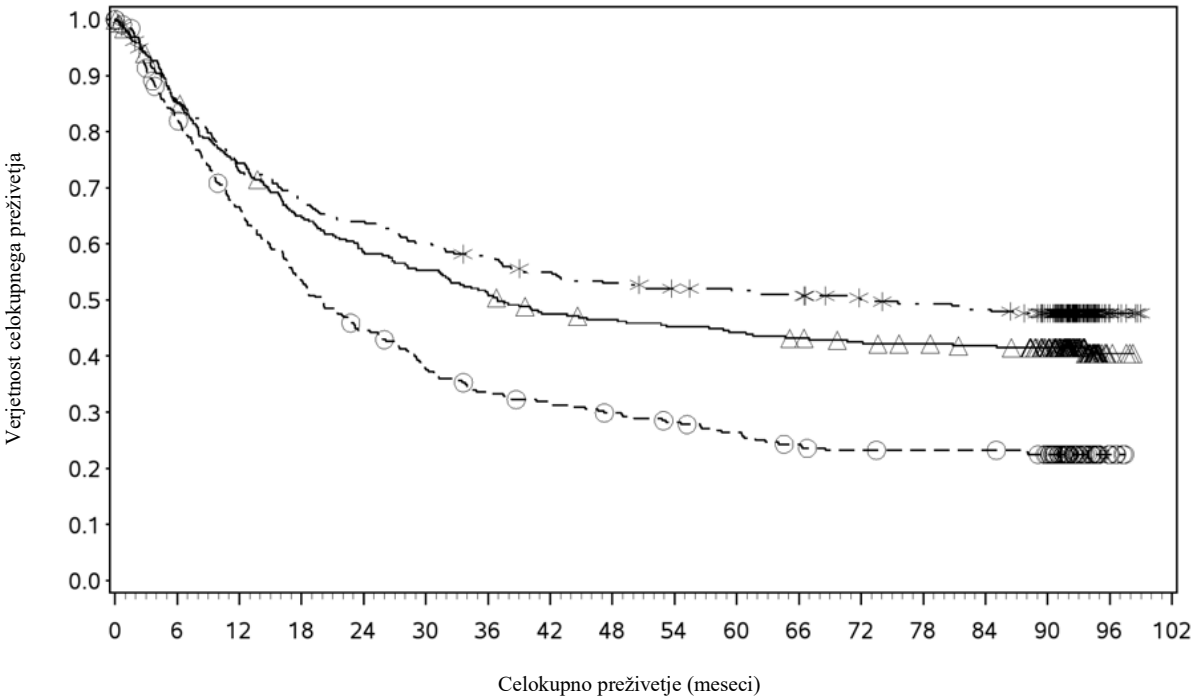
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,32; 0,55)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,45 (0,35; 0,59)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,92 (0,69; 1,22)

Končna (primarna) analiza OS je bila izvedena po najkrajšem obdobju spremljanja vseh bolnikov 28 mesecev. V 28. mesecu mediana OS v skupini z nivolumabom ni bila dosežena, v skupini z ipilimumabom pa je bila ugotovljena mediana OS, ki je znašala 19,98 meseca (HR = 0,63; 98-% IZ: 0,48; 0,81; p-vrednost: < 0,0001). Mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni bila dosežena, v primerjavi s skupino z ipilimumabom (HR = 0,55; 98-% IZ: 0,42; 0,72; p-vrednost: < 0,0001).

Rezultati OS pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev, so konsistentni z originalno primarno analizo. Rezultati OS iz te analize spremljanja so prikazani na sliki 8 (vsi randomizirani bolniki) in slikah 9 in 10 (pri mejni stopnji PD-L1 tumorja 5 % in 1 %).

Analiza OS ni bila prilagojena glede na naknadna zdravljenja. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 36,0 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 49,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 66,3 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD1, anti-CTLA-4 protitelesi ali drugo obliko imunoterapije) zdravilo 19,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,2 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 48,3 % bolnikov.

Slika 8: Celokupno preživetje (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev



Število ogroženih oseb

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

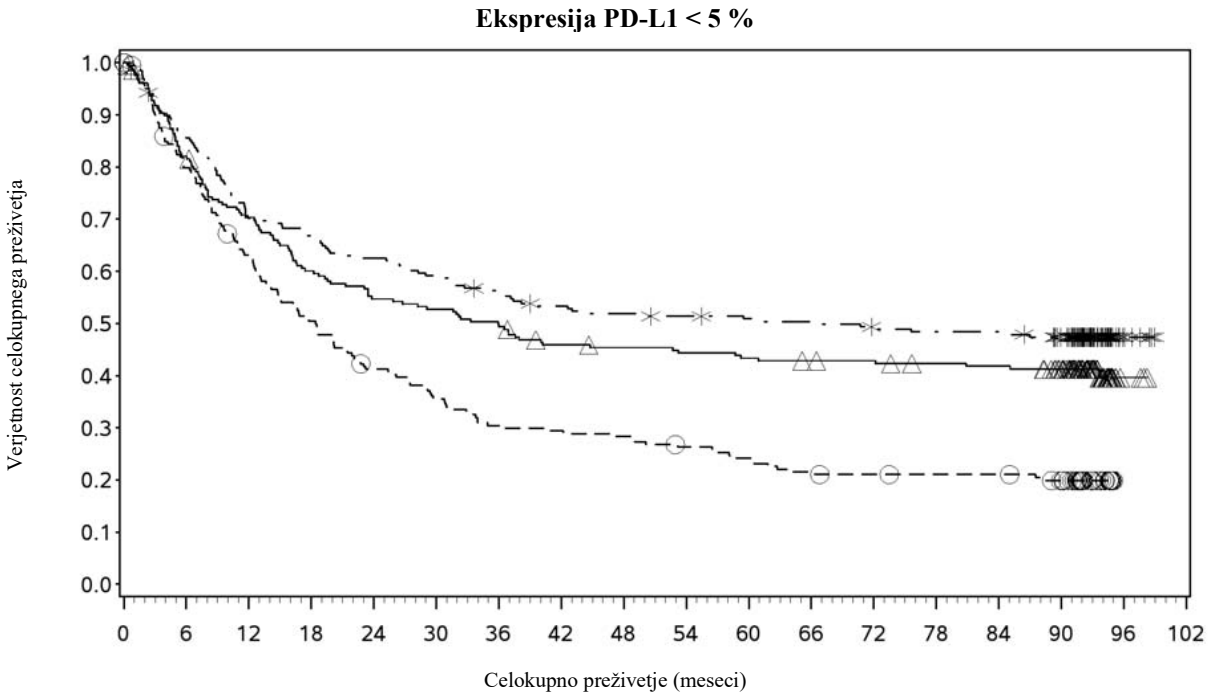
- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 162/314), mediana in 95-% IZ: 72,08 (38,18; NP)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 73 % (68, 78), 24. mesecu: 64 % (59, 69), 36. mesecu: 58 % (52, 63), 60. mesecu: 52 % (46, 57) in 90. mesecu: 48 % (42, 53)

—△— nivolumab (dogodki: 182/316), mediana in 95-% IZ: 36,93 meseca (28,25; 58,71)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 74 % (69, 79), 24. mesecu: 59 % (53, 64), 36. mesecu: 52 % (46, 57), 60. mesecu: 44 % (39, 50) in 90. mesecu: 42 % (36, 47)

- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 235/315), mediana in 95-% IZ: 19,94 meseca (16,85; 24,61)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 67 % (61, 72), 24. mesecu: 45 % (39, 50), 36. mesecu: 34 % (29, 39), 60. mesecu: 26 % (22, 31) in 90. mesecu: 22 % (18, 27)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,53 (0,44; 0,65)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,63 (0,52; 0,77)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,84 (0,68; 1,04)

Slika 9: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 5 % (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev



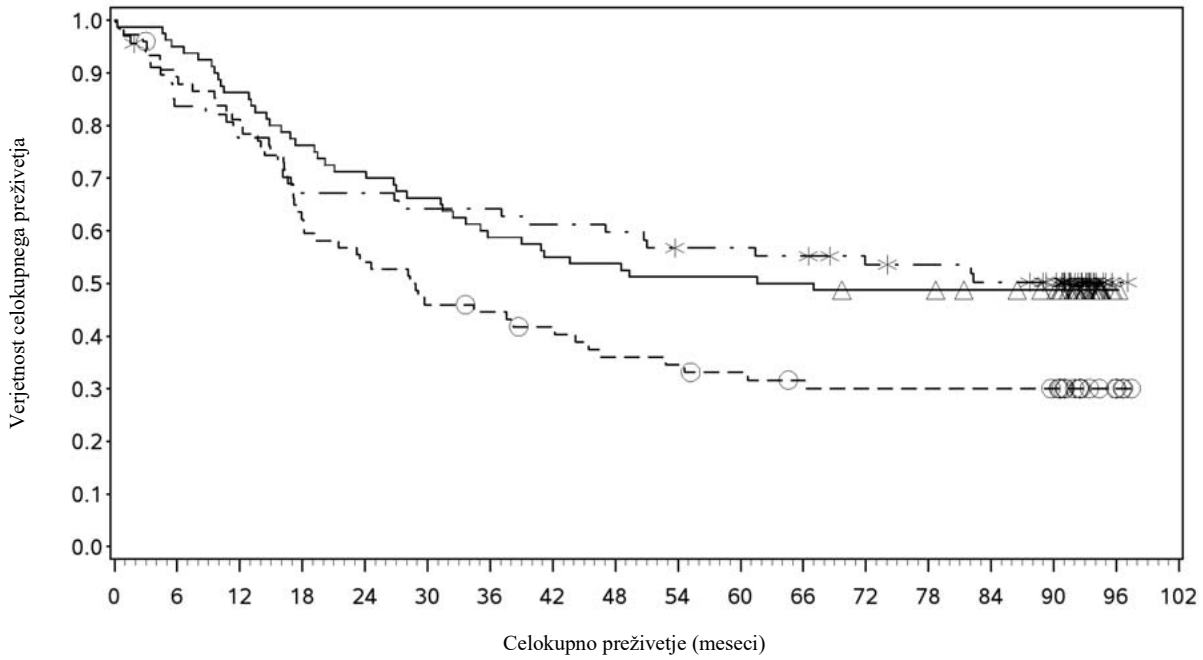
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 109/210), mediana in 95-% IZ: 65,94 (32,72; NP)
—△—— nivolumab (dogodki: 121/208), mediana in 95-% IZ: 35,94 meseca (23,06; 60,91)
- - -○- - - ipilimumab (dogodki: 157/202), mediana in 95-% IZ: 18,40 meseca (13,70; 22,51)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,51 (0,40; 0,66)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,62 (0,49; 0,79)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,83 (0,64; 1,07)

Ekspresija PD-L1 ≥ 5 %



Število ogroženih oseb

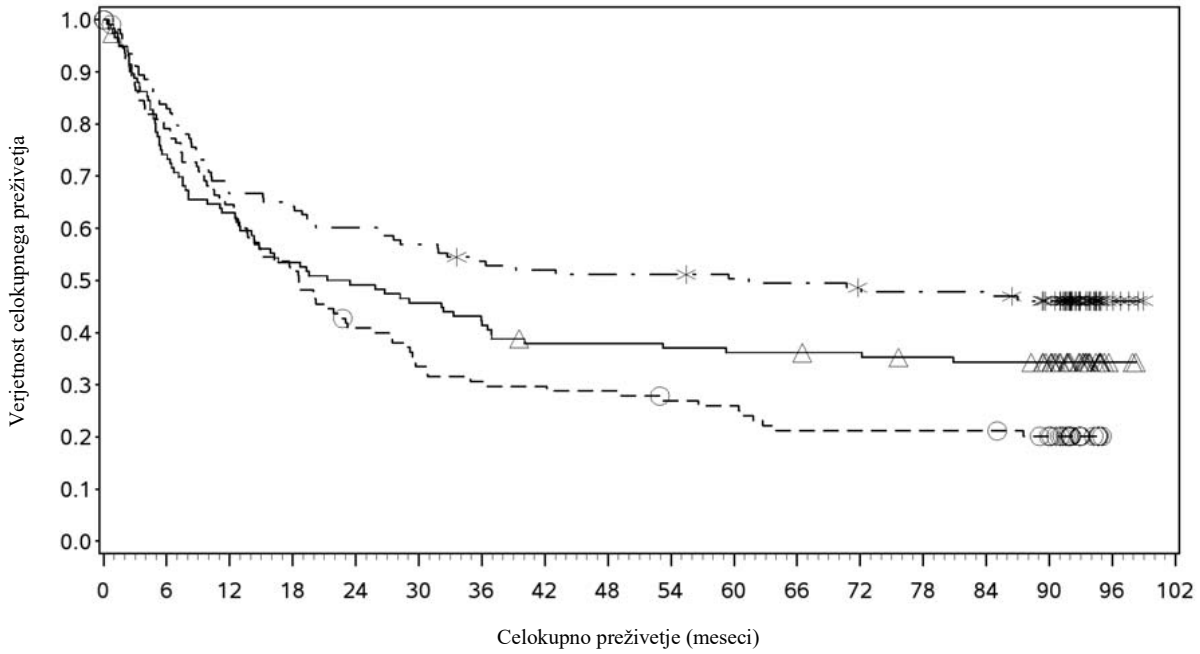
nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 33/68), mediana in 95-% IZ: NP (39,06; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 41/80), mediana in 95-% IZ: 64,28 meseca (33,64; NP)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 51/75), mediana in 95-% IZ: 28,88 meseca (18,10; 44,16)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,61 (0,39; 0,94)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,61 (0,41; 0,93)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,99 (0,63; 1,57)

Slika 10: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 1 % (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev

Ekspresija PD-L1 < 1 %



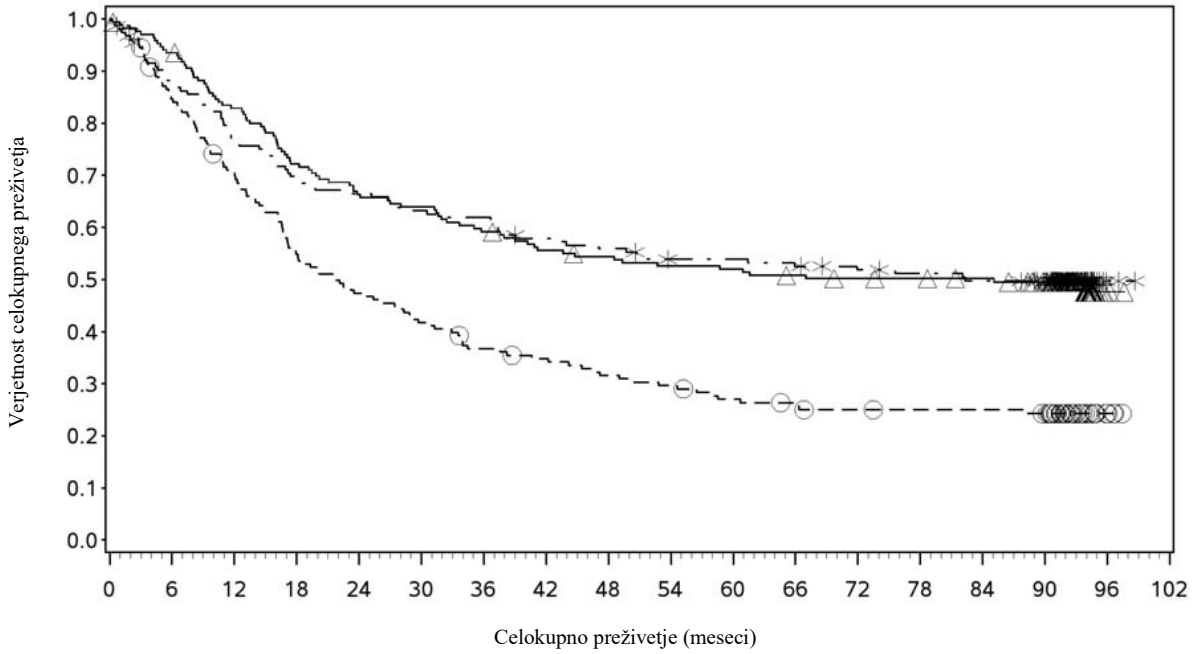
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 66/123), mediana in 95-% IZ: 61,44 (26,45; NP)
—△—— nivolumab (dogodki: 76/117), mediana in 95-% IZ: 23,46 meseca (13,01; 36,53)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 87/113), mediana in 95-% IZ: 18,56 meseca (13,67; 23,20)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,55 (0,40; 0,76)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,77 (0,57; 1,05)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,71 (0,51; 0,99)

Ekspresija PD-L1 ≥ 1 %



Število ogroženih oseb

nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
nivolumab																	
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	-

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 76/155), mediana in 95-% IZ: 82,30 (39,06; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 86/171), mediana in 95-% IZ: 85,09 meseca (39,00; NP)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 121/164), mediana in 95-% IZ: 21,49 meseca (16,85; 29,08)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,52 (0,39; 0,70)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,52 (0,39; 0,69)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 1,01 (0,74; 1,37)

Najkrajše obdobje spremljanja za analizo deleža objektivnega odziva je znašalo 90 mesecev. Povzetek odzivov je prikazan v preglednici 27.

Preglednica 27: Objektivni odziv (študija CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	**nivolumab (n = 316)**	**ipilimumab (n = 315)**
Objektivni odziv	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95-% IZ)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Razmerje obetov (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95-% IZ)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Popolni odziv (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delni odziv (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilna bolezen (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trajanje odziva			
Mediana (razpon), meseci	NP (69,1–NP)	90,8 (45,7–NP)	19,3 (8,8–47,4)
Delež trajanja ≥ 12 mesecev	68 %	73 %	44 %
Delež trajanja ≥ 24 mesecev	58 %	63 %	30 %
Delež objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
< 5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4; 72) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali pomembno korist za preživetje brez napredovanja bolezni in OS ter večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom samim. Opaženi rezultati za PFS po 18 mesecih spremljanja in rezultati za ORR in OS po 28 mesecih spremljanja so bili konsistentni po podskupinah zdravljenja, vključno s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču, statusom BRAF, M stadijem, starostjo, anamnezo zasevkov v možganih in vrednostjo LDH v izhodišču. Opažanja so se ohranila z rezultati za OS po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev.

Pri 131 bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje v kombinaciji zaradi neželenih učinkov po 28 mesecih spremljanja prekinjeno, je delež objektivnega odziva znašal 71 % (93/131), s popolnim odzivom pri 20 % (26/131) bolnikov, mediana OS pa ni bila dosežena.

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1. Po 90 mesecih spremljanja so bili deleži objektivnega odziva večji pri kombinaciji nivolumaba in ipilimumaba v primerjavi z monoterapijo z nivolumabom pri vseh stopnjah ekspresije PD-L1 tumorja (preglednica 27), najboljši celokupni odziv popolnega odziva pa je bil v korelaciji z izboljšanjem deleža preživetja.

Po 90 mesecih spremljanja pri bolnikih s stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja ≥ 5 % je mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem znašala 78,19 meseca (razpon: 18,07–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 77,21 meseca (razpon: 26,25–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa je znašala 31,28 meseca (razpon: 6,08–NP). Pri bolnikih s stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja < 5 % mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem ni bila dosežena (razpon: 61,93–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji je znašala 90,84 meseca

(razpon: 50,43–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa je znašala 19,25 meseca (razpon: 5,32–47,44).

Jasne mejne stopnje ekspresije PD-L1 ni bilo mogoče ugotoviti, če upoštevamo relevantne opazovane dogodke odziva tumorja in PFS ter OS. Rezultati eksploratornih analiz multivariat so pokazali, da lahko k izidu preživetja prispevajo lastnosti bolnika in tumorja (status telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, M stadij, vrednost LDH v izhodišču, status mutacije BRAF, PD-L1 status in spol).

Učinkovitost glede na status BRAF:
Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 16,76 meseca (95-% interval zaupanja: 8,28; 32,0), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 11,7 meseca (95-% interval zaupanja: 7,0; 19,32). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 5,62 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 9,46), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 8,18 meseca (95-% interval zaupanja: 5,13; 19,55). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 3,09 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 5,19), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 2,83 meseca (95-% interval zaupanja: 2,76; 3,06).

Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je delež objektivnega odziva znašal 67,0 % (95-% interval zaupanja: 57,0; 75,9; n = 103), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 54,0 % (95-% interval zaupanja: 47,1; 60,9; n = 211). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva znašal 37,87 % (95-% interval zaupanja: 28,2; 48,1; n = 98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 48,2 % (95-% interval zaupanja: 41,4; 55,0; n = 218). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva (ORR) znašal 23,0 % (95-% interval zaupanja: 15,2; 32,5; n = 100), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 17,2 % (95-% interval zaupanja: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 mesecih spremljanja pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, v skupini kombiniranega zdravljenja mediana OS ni bila dosežena, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji pa je znašala 45,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, je mediana OS v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji znašala 24,6 meseca. Pri bolnikih z divjim tipom BRAF je mediana OS v skupini kombiniranega zdravljenja znašala 39,06 meseca, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,37 meseca, v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa 18,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF V600, je HR za OS pri nivolumabu v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji znašalo 0,66 (95% interval zaupanja: 0,44; 0,98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,95 (95% interval zaupanja: 0,74; 1,22).

Randomizirana študija 2. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi z ipilimumabom v monoterapiji (študija CA209069)
Študija CA209069 je bila randomizirana, dvojno slepa študija 2. faze, ki je primerjala uporabo kombinacije nivolumaba in ipilimumaba z uporabo ipilimumaba samega pri 142 bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209067, primarna analiza pa je bila izvedena pri bolnikih z divjim tipom BRAF (77 % bolnikov). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 72) je delež objektivnega odziva po oceni raziskovalca znašal 61 % (95-% interval zaupanja: 48,9; 72,4), v skupini z ipilimumabom (n = 37) pa 11 % (95-% interval zaupanja: 3,0; 25,4). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 73) je ocenjeni delež OS po 2 letih znašal 68 % (95-% interval zaupanja: 56, 78), po 3 letih pa 61 % (95-% interval zaupanja: 49, 71). V skupini z ipilimumabom (n = 37) je delež OS po 2 letih znašal 53 % (95-% interval zaupanja: 36, 68), po 3 letih pa 44 % (95-% interval zaupanja: 28, 60).

Nedrobnocelični pljučni rak

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC

Randomizirana, odprta študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine (CA209816)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v 3 ciklih sta bili ocenjeni v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209816). Študija je vključevala bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, merljivo boleznijo (v skladu z merili RECIST različice 1.1) in operabilnimi tumorji s histološko potrjenim stadijem NSCLC IB (≥ 4 cm), II ali IIIA (v skladu s 7. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/Mednarodne zveze za boj proti raku (UICC – Union for International Cancer Control)).

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem ponovitve bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo, in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadiju II–IIIA v skladu s 7. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC: vsi bolniki z velikostjo tumorja ≥ 5 cm; vsi bolniki z boleznijo N1 ali N2 (ne glede na velikost primarnega tumorja); bolniki z več tumorskimi noduli bodisi v istem režnju ali v različnih ipsilateralnih režnjih; bolniki z invazivnimi tumorji v torakalnih strukturah (neposredno vdirajo v visceralno plevro, parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki vključujejo glavni bronhij; ali tumorji, ki so povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom, ki se širi v hilarni predel ali vključuje celotna pljuča.

Študija ni vključevala bolnikov s statusom N2 in tumorji, ki so prav tako vdirali v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino, ali s posameznimi tumorskimi noduli v različnih ipsilateralnih režnjih.

Bolnike z neoperabilnim ali metastatskim NSCLC, znanimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK (testiranje na mutacije EGFR ali translokacije ALK ob vključitvi v študijo ni bilo obvezno), periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, aktivno avtoimunsko boleznijo ali z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Randomizacija je bila stratificirana glede na stopnjo ekspresije tumorja PD-L1 (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo), stadij bolezni (IB/II v primerjavi z IIIA) in spol (moški v primerjavi z ženskami). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Skupno 358 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine (n = 179) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine (n = 179). Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, so prejemali nivolumab 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne, v 3 ciklih. Bolniki v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, so prejeli kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne, v 3 ciklih. Za obliko kemoterapije na osnovi platine se je odločil raziskovalec, bolniki pa so lahko prejemali paklitaksel v odmerku 175 mg/m^2 ali 200 mg/m^2 in karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (ne glede na histologijo); pemetreksed 500 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (neskvamozna histologija); ali gemcitabin 1000 mg/m^2 ali 1250 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (skvamozna histologija). V skupini, ki je prejemala kemoterapijo, sta dva dodatna režima zdravljenja vključevala vinorelbin 25 mg/m^2 ali 30 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2; ali docetaksel 60 mg/m^2 ali 75 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (ne glede na histologijo).

Ocene tumorjev so bile opravljene ob izhodišču, v 14 dneh po posegu, 2 leti vsakih 12 tednov po posegu, nato pa 3 leta vsakih 6 mesecev in 5 let enkrat na leto do ponovitve ali napredovanja bolezni. Primarna merila izida učinkovitosti so bila preživetje brez dogodka (EFS – event-free survival) na osnovi ocene s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review) in patološki popolni odziv (pCR – pathological complete response) na osnovi ocene slepega neodvisnega patološkega pregleda (BIPR – blinded-independent pathology review). OS je bil ključno

sekundarno merilo izida učinkovitosti, raziskovalni opazovani dogodki pa so vključevali izvedljivost kirurškega posega.

Izhodiščne lastnosti v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent-to-treat), so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starost je bila 65 let (razpon: 34-84), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let; 50 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 47 % je bilo belcev, 71 % je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ob izhodišču je bila 0 (67 %) ali 1 (33 %); 50 % bolnikov s PD-L1 ≥ 1 % in 43 % s PD-L1 < 1 %, 5 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju IB, 17 % v stadiju IIA, 13 % v stadiju IIB, 64 % pa v stadiju IIIA; 51 % bolnikov je imelo skvamozno, 49 % pa neskvamozno histologijo; 89 % je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev. V skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, je bil opravljen dokončni kirurški poseg pri 83 % bolnikov, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa pri 75 % bolnikov. V skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, je adjuvantno sistemsko zdravljenje prejelo 14,8 % bolnikov, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 25 % bolnikov.

Končna analiza pCR in vnaprej določena vmesna analiza EFS (najkrajše obdobje spremljanja 21 mesecev) pri vseh randomiziranih bolnikih sta pokazali statistično pomembno izboljšanje pCR in EFS pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s kemoterapijo. Stopnja odziva pCR je v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, znašala 24 %, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 2,2 % (razlika v pCR 21,6, 99-% IZ: 13,0; 30,3; razmerje obetov za pCR 13,9, 99-% IZ: 3,49; 55,75; stratificirana p-vrednost < 0,0001). Mediana EFS je v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, znašala 31,6 meseca, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 20,8 meseca (HR = 0,63, 97,38-% IZ: 0,43; 0,91; stratificirana log-rank p-vrednost 0,0052). Pri vnaprej določeni vmesni analizi je bila stopnja HR za OS (najkrajše obdobje spremljanja 21 mesecev) 0,57 (99,67-% IZ: 0,30; 1,07) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Pri končni analizi OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 59,9 meseca je bila stopnja HR za OS 0,72 (95,18-% IZ: 0,52; 1,00), s statistično pomembno p-vrednostjo 0,0479 (stratificirani test log-rank) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Raziskovalna analiza po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1 tumorja in stadij bolezni
Ključni rezultati učinkovitosti za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in stadijem bolezni II–IIIA na podlagi raziskovalne analize z najkrajšim obdobjem spremljanja 32,9 meseca so povzeti v preglednici 28.

Preglednica 28: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA* (CA209816)

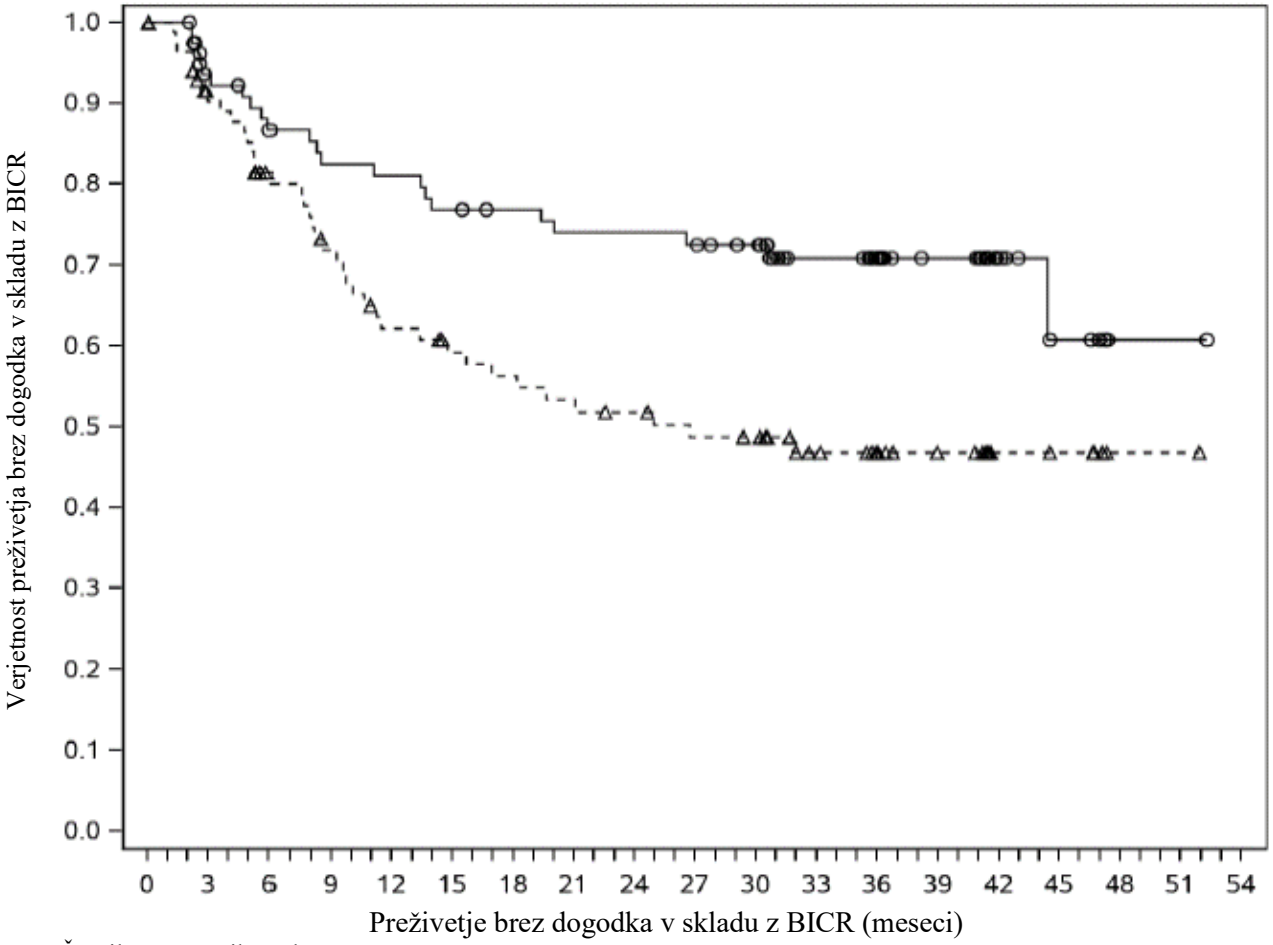
	nivolumab + kemoterapija (n = 81)	**kemoterapija (n = 86)**
Preživetje brez dogodka v skladu z BICR		
Dogodki	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Razmerje ogroženosti[a] (95-% IZ)	0,49 (0,29; 0,83)	
Mediana (meseci)[b] (95-% IZ)	ND (44,42; ND)	26,71 (13,40; ND)
Patološki popolni odziv v skladu z BIPR		
Odzivi	26 (32,1 %)	2 (2,3 %)
(95-% IZ)[c]	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Razlika v pCR (95-% IZ)[d]	29,8 % (19,0; 40,7)	

[a] Na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Kaplan-Meierjeva ocena.
[c] Na osnovi metode Clopper in Pearson.
[d] Dvostranski 95-odstotni interval zaupanja za neuteženo razliko je bil izračunan z metodo po Newcombu.
* 7. izdaja kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC.

Najkrajše obdobje spremljanja za EFS je bilo 32,9 meseca, presečni datum zbiranja podatkov: 6. september 2022
Presečni datum zbiranja podatkov za pCR: 28. julij 2020

Kaplan-Meierjevi krivulji EFS za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA z najkrajšim obdobjem spremljanja 32,9 meseca sta prikazani na sliki 11.

Slika 11: Kaplan-Meierjevi krivulji EFS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA (CA209816)



Število ogroženih oseb

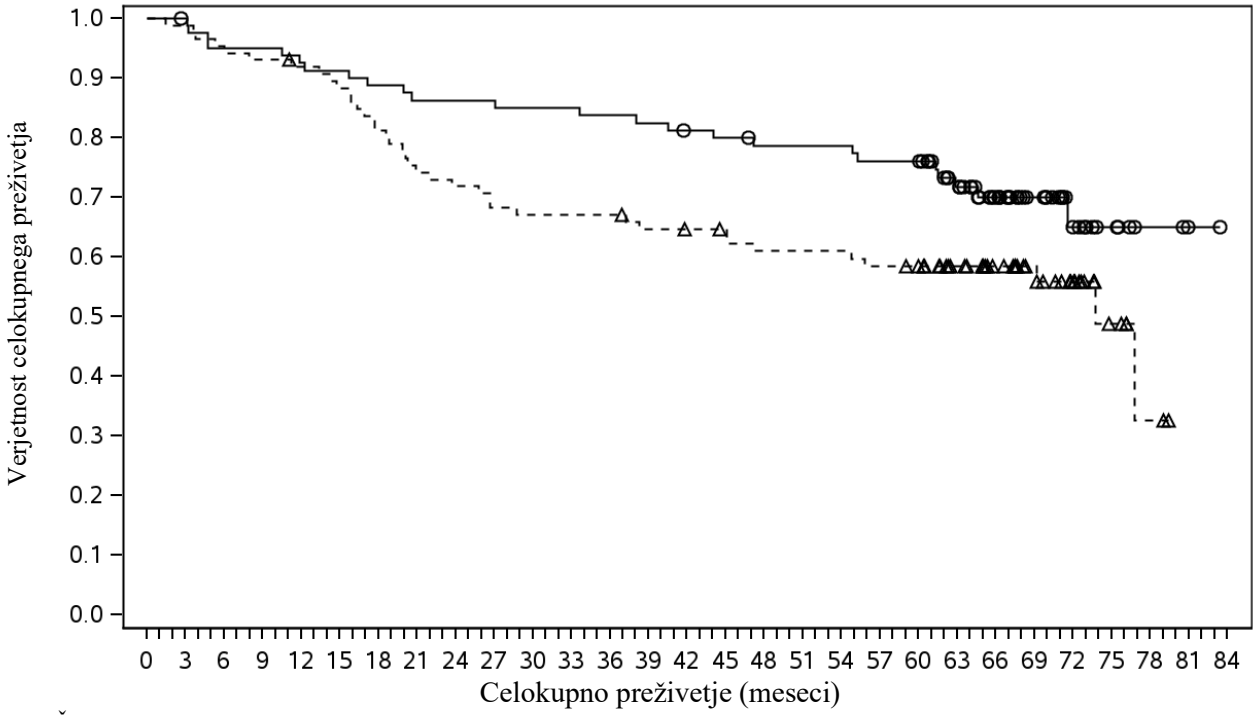
nivolumab + kemoterapija																		
81	69	62	59	58	55	53	51	51	50	47	37	32	21	10	5	1	1	0
kemoterapija																		
86	71	60	52	44	40	38	36	34	31	30	23	18	14	7	6	1	1	0

—○—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 22/81), mediana in 95-% IZ: ND (44,42; ND)
- - -△- - - kemoterapija (dogodki: 39/86), mediana in 95-% IZ: 26,71 (13,40; ND)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 6. september 2022, najkrajše obdobje spremljanja 32,9 meseca

V času posodobljene analize EFS je bila opravljena vmesna analiza za OS (najkrajše obdobje spremljanja je bilo 32,9 meseca). Raziskovalni, opisni HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA je bil 0,43 (95-% IZ: 0,22; 0,83) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Pri končni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 59,9 meseca) je bil HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA 0,59 (95-% IZ: 0,35; 0,98) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo. Ustrezni Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 12.

Slika 12: Kaplan-Meierjevi krivulji OS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA (CA209816)



Število ogroženih oseb
nivolumab + kemoterapija
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
kemoterapija
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

—○—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 24/81), mediana in 95-% IZ: ND (71,59; ND)
- - -△- - - kemoterapija (dogodki: 38/86), mediana in 95-% IZ: 73,72 (47,34; ND)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 23. januar 2025, najkrajše obdobje spremljanja 59,9 meseca

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje NSCLC

Randomizirana, dvojno slepa študija 3. faze za ovrednotenje neoadjuvantnega nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine in adjuvantnim nivolumabom v monoterapiji v primerjavi s placebom (CA20977T)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v 4 ciklih, ki mu sledi zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi študiji (CA20977T). Študija je vključevala bolnike s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, ki so imeli operabilne tumorje, z NSCLC z domnevno ali s histološko potrjenim stadijem od IIA (> 4 cm) do IIIB (T3–T4 N2) (po kriterijih 8. izdaje priročnika za določanje stadija Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC – American Joint Committee on Cancer)). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem ponovitve bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadiju IIA–IIIB v skladu z 8. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC: vsi bolniki z velikostjo tumorja > 4 cm; vsi bolniki z boleznijo N1 ali N2 (ne glede na velikost primarnega tumorja); bolniki z več tumorskimi noduli bodisi v istem režnju ali v različnih ipsilateralnih režnjih; bolniki z invazivnimi tumorji v torakalnih strukturah (neposredno vdirajo v visceralno plevro, parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki vključujejo glavni bronhij; ali tumorji, ki so povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom, ki se širi v hilarni predel ali vključuje celotna pljuča.

Bolnike z neoperabilnim ali metastatskim NSCLC, mutacijami EGFR ali znanimi translokacijami ALK (testiranje na translokacije ALK ob vključitvi v študijo ni bilo obvezno), metastazami v možganih, periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnim neinfekcijskim pnevmonitisom (simptomatska bolezen in/ali bolezen, ki jo je bilo treba zdraviti), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili.

Skupno 461 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji (n = 229), ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu je sledilo prejemanje placeba (n = 232). V neoadjuvantni fazi so bolniki prejemali bodisi nivolumab v odmerku 360 mg, ki so ga dajali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki so ju dajali vsake 3 tedne, ali placebo in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki so ju dajali vsake 3 tedne, dokler bolezen ni napredovala ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, do 4 cikle. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so lahko prejeli standardno oskrbo v obliki pooperativnega zdravljenja z obsevanjem (PORT – Post-Operative Radiation Therapy). V adjuvantni fazi so bolniki v 90 dneh po kirurškem posegu prejemali bodisi nivolumab v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne ali placebo vsake 4 tedne, dokler bolezen ni napredovala, se ponovila ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, do 13 ciklov. Kemoterapija na osnovi platine je vključevala paklitaksel v odmerku 175 mg/m^2 ali 200 mg/m^2 in karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (ne glede na histologijo); pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 in cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 ali karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (neskvamozna histologija); ali cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 in docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 (skvamozna histologija).

Dejavniki stratifikacije za randomizacijo so bili stopnja ekspresije PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % v primerjavi s stopnjo, ki je ni bilo mogoče določiti/ovrednotiti), stadij bolezni (stadij II v primerjavi s stadijem III) in histologija tumorja (skvamozna v primerjavi z neskvamozno). Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile ovrednotene na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Vrednotenje tumorja so izvedli ob izhodišču, v 14 dneh po zadnjem odmerku neoadjuvantnega zdravljenja in pred kirurškim posegom, v 7 dneh pred začetkom adjuvantnega zdravljenja po kirurškem posegu, vsakih 12 tednov po prvem odmerku adjuvantnega zdravljenja v trajanju 2 let, nato pa vsakih 24 tednov v trajanju do 5 let, dokler nista bila z BICR potrjena ponovitev ali napredovanje bolezni.

Med 442 bolniki v študiji CA20977T jih je 256 (58 %) imelo ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Mediana starosti je bila 66 let (razpon: 35–86), 55 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let; 69 % bolnikov je bilo belcev, 28 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 2 % bolnikov je bilo temnopoltih, 75 % bolnikov je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (59 %) ali 1 (41 %); 36 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju II, 63 % bolnikov pa bolezen v stadiju III; 24 % bolnikov je imelo stadij N1, 39 % bolnikov pa N2; 25 % bolnikov je imelo infiltriranost največ ene regije bezgavk (angl. single-station), 14 % bolnikov pa infiltriranost več regij bezgavk (angl. multistation); 61 % bolnikov je imelo tumorje s skvamozno histologijo, 39 % bolnikov pa tumorje z neskvamozno histologijo; 91 % bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev.

Pri 78 % bolnikov v skupini z neoadjuvantnim zdravljenjem z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki mu je sledilo adjuvantno zdravljenje z nivolumabom, je bil opravljen dokončen kirurški poseg, v primerjavi s 77 % bolnikov v skupini z neoadjuvantnim zdravljenjem s placebom in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki jima je sledilo prejemanje placeba. Približno 5 % bolnikov v vsaki skupini zdravljenja je prejelo PORT.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez dogodka (EFS) na osnovi ocene BICR. Dodatna merila izida učinkovitosti so vključevala celokupno preživetje (OS), patološki popolni odziv (pCR) in večji patološki odziv na osnovi ocene slepega neodvisnega patološkega pregleda (BIPR).

V vnaprej določeni vmesni analizi pri vseh randomiziranih bolnikih z mediano spremljanja 25,4 meseca (razpon: 15,7–44,2 meseca) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje EFS. Mediana EFS v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, ni bila

dosežena (95-% IZ: 28,94; NE), v skupini, ki je prejemala placebo in kemoterapijo/placebo, pa je bila 18,43 meseca (95-% IZ: 13,63; 28,06) (HR = 0,58; 97,36-% IZ: 0,42; 0,81; stratificirana log-rank p-vrednost 0,00025). V vnaprej določeni vmesni analizi pri vseh randomiziranih bolnikih z mediano spremljanja 41 mesecev (razpon: 31,3–59,8 meseca) mediana OS ni bila dosežena niti v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, niti v skupini, ki je prejemala placebo s kemoterapijo/placebo (HR = 0,85; 97,63-% IZ: 0,58; 1,25).

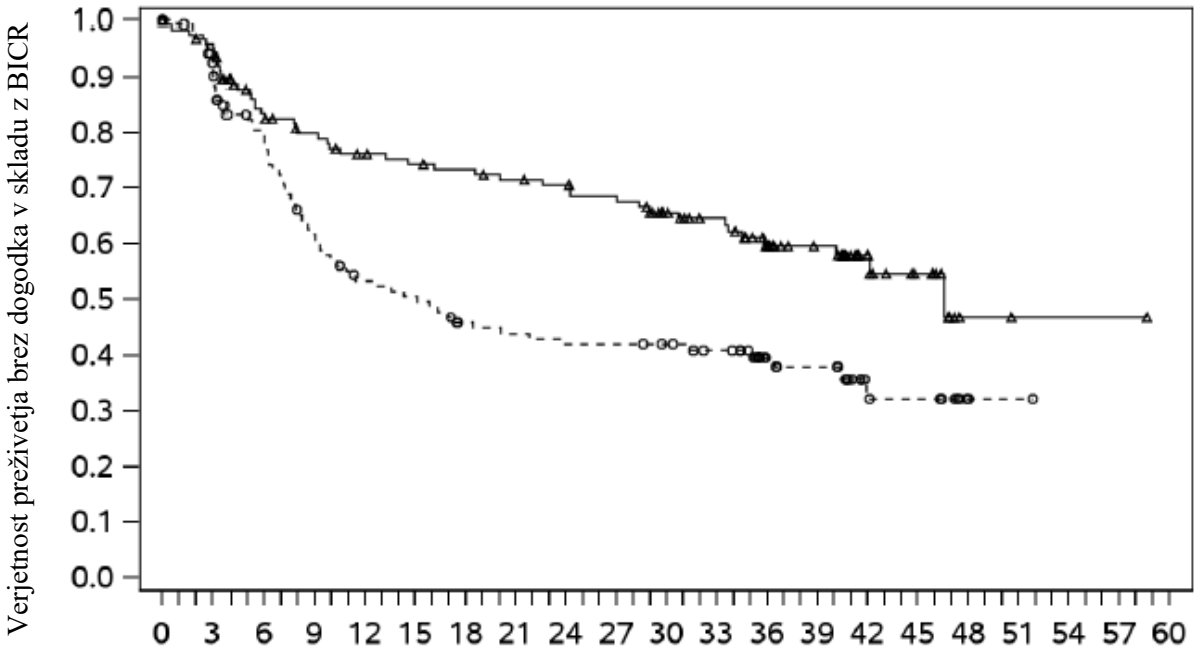
Raziskovalna analiza po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1 tumorja
Vrednosti EFS za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 %, z mediano spremljanja 41 mesecev (razpon: 31,3–59,8 meseca), so prikazane v preglednici 29 in na sliki 13.

Preglednica 29: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)

	nivolumab s kemoterapijo/nivolumab (n = 128)	**placebo s kemoterapijo/placebo (n = 128)**
Preživetje brez dogodka (EFS) v skladu z BICR		
Dogodki (%)	47 (37 %)	70 (55 %)
Mediana (meseci)[a] (95-% IZ)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Razmerje ogroženosti[b] (95-% IZ)	0,53 (0,36; 0,76)	

NE = neocenljivo
Najkrajše obdobje spremljanja za EFS je bilo 31,3 meseca, presečni datum zbiranja podatkov: 11. november 2024.
[a] Kaplan-Meierjeva ocena.
[b] Na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

Slika 13: Kaplan-Meierjevi krivulji EFS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)



Preživetje brez dogodka v skladu z BICR (meseci)

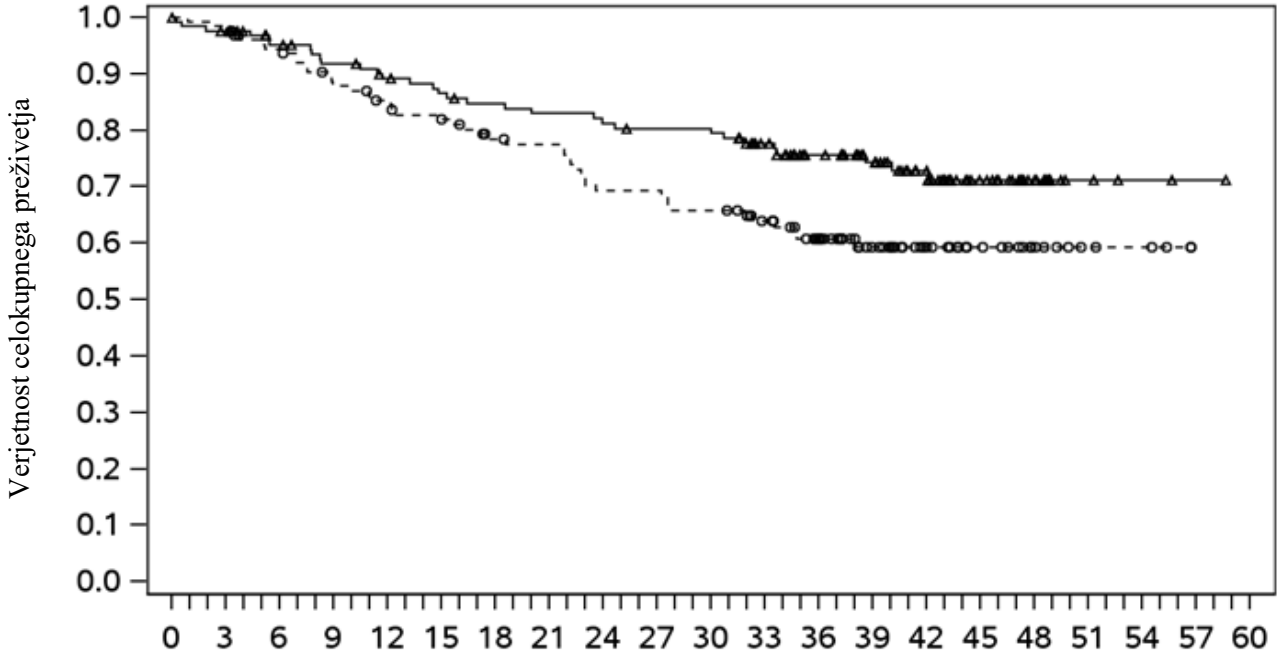
Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + kemoterapija/nivolumab (dogodki: 47/128), mediana in 95-% IZ: 46,55 (35,81; NE)
- - -❍- - - placebo + kemoterapija/placebo (dogodki: 70/128), mediana in 95-% IZ: 15,08 (9,33; 31,41)
Na osnovi podatkov na presečni dan 11. novembra 2024, najkrajše obdobje spremljanja 31,3 meseca

V času posodobljene analize EFS je bila opravljena vmesna analiza za OS (najkrajše obdobje spremljanja je bilo 31,3 meseca). Raziskovalni, opisni HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je bil 0,61 (95-% IZ: 0,39; 0,97) za skupino, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo s kemoterapijo/placebo. Kaplan-Meierjevi krivulji za OS pri podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % sta prikazani na sliki 14.

Slika 14: Kaplan-Meierjevi krivulji OS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + kemoterapija/nivolumab (dogodki: 31/128), mediana in 95-% IZ: ND
- - -❍- - - placebo + kemoterapija/placebo (dogodki: 46/128), mediana in 95-% IZ: ND (38,08; NE)
Na osnovi podatkov na presečni dan 11. novembra 2024, najkrajše obdobje spremljanja 31,3 meseca

Prva linija zdravljenja NSCLC

Randomizirana študija 3. faze uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s 4 cikli kemoterapije na osnovi platine (študija CA2099LA)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA2099LA). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim neskvamoznim ali ploščatoceličnim NSCLC v IV. stadiju ali njegovo ponovitvijo (v skladu s 7. klasifikacijo Mednarodnega združenja za raziskovanje pljučnega raka), ki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in se predhodno niso zdravili s protitumorskimi zdravili (vključno z zaviralci EGFR in ALK). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Bolnike s senzitacijskimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK, z aktivnimi (nezdravljenimi) zasevki v možganih, s karcinomatoznim meningitisom, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim ali manjšajočim se odmerkom kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan. Randomizacija je bila razslojena glede na histologijo tumorja (ploščatoceličen v primerjavi z neskvamoznim), stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja in spol (moški v primerjavi z ženskami).

Skupno 719 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo na osnovi platine (n = 361) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine (n = 358). Bolniki v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo na osnovi platine so prejeli nivolumab v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov in 2 cikla kemoterapije na osnovi platine vsake 3 tedne. Bolniki v skupini s kemoterapijo so prejeli 4 cikle kemoterapije na osnovi platine vsake 3 tedne. Bolniki z neskvamozno obliko tumorja so opcijsko lahko prejemali vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom.

Kemoterapija na osnovi platine je obsegala karboplatin (AUC 5 ali 6) in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 ali cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 pri neskvamoznem NSCLC oziroma karboplatin (AUC 6) in paklitaksel v odmerku 200 mg/m^2 pri ploščatoceličnem NSCLC.

Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ocenil, da je prisotna klinična korist zdravljenja. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji. Vrednotenje tumorja je bilo prvih 12 mesecev po vključitvi v študijo izvedeno na vsakih 6 tednov po prvem odmerku, nato pa na vsakih 12 tednov in je trajalo do napredovanja bolezni ali ukinitve študijskega zdravljenja.

V študiji CA2099LA so bile izhodiščne lastnosti med vsemi skupinami zdravljenja na splošno uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon: 26–86), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 10 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (89 %) in moškega spola (70 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (31 %) ali 1 (68 %). Pri 57 % bolnikov je bil PD-L1 ≥ 1 %, pri 37 % bolnikov pa je bil PD-L1 < 1%. 31 % bolnikov je imelo ploščatocelično, 69 % bolnikov pa neskvamozno histologijo. 17 % bolnikov je imelo zasevke v možganih. 86 % bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev. Noben bolnik se predhodno ni zdravil z imunoterapijo.

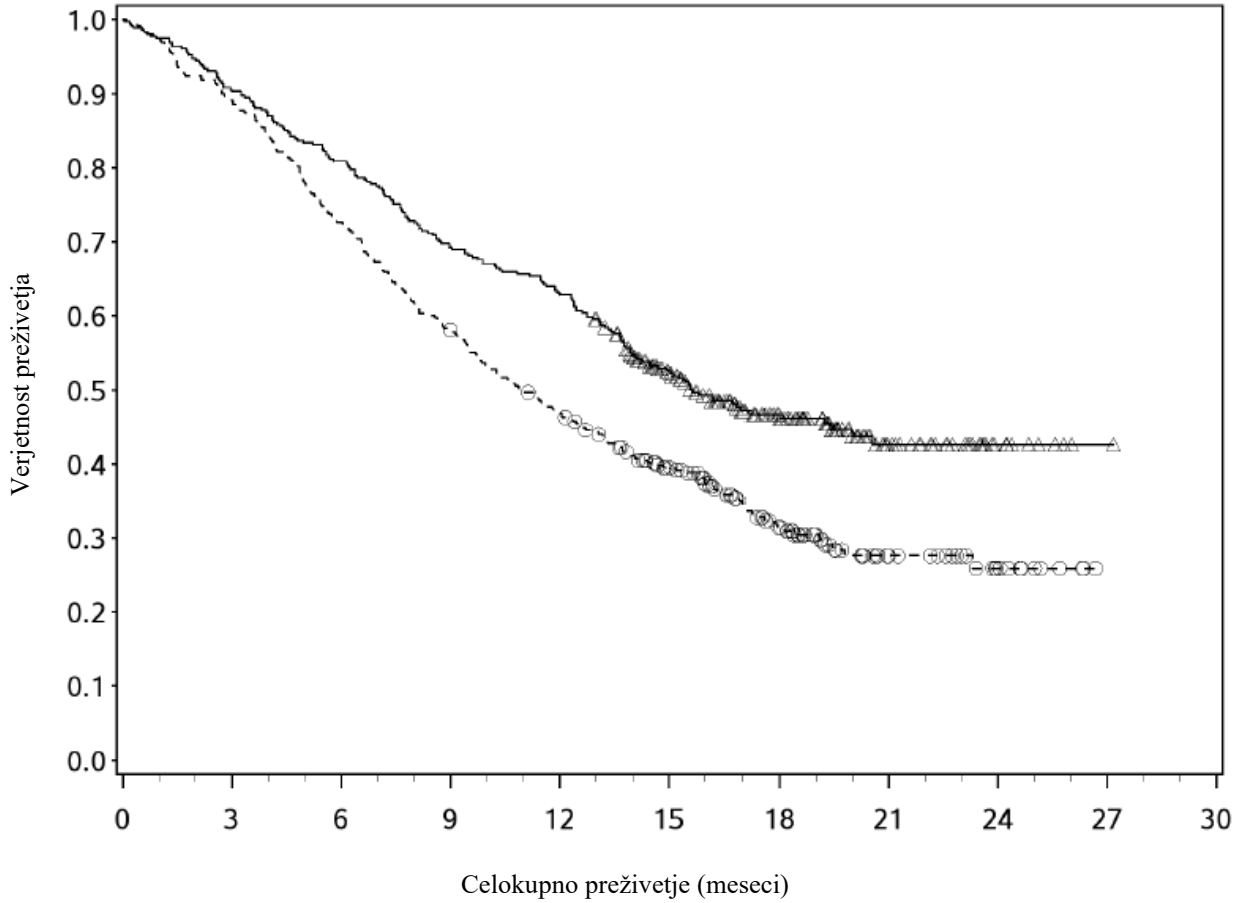
Primarno merilo učinkovitosti v študiji CA2099LA je bilo OS. Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), delež objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva, ki so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Študija je pri vnaprej predvideni vmesni analizi, ko je bilo obdelanih 351 dogodkov (87 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo), pokazala statistično pomembno korist za OS, PFS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s kemoterapijo na osnovi platine. Najkrajše obdobje spremljanja OS je znašalo 8,1 meseca.

Rezultati učinkovitosti so prikazani na sliki 15 (dopolnjena analiza OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,7 meseca) in v preglednici 30 (primarna analiza z najkrajšim obdobjem spremljanja 8,1 meseca).

Dopolnjena analiza učinkovitosti je bila opravljena, ko so vse bolnike spremljali najmanj 12,7 meseca (glejte sliko 15). V času te analize je razmerje ogroženosti za OS znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,55; 0,80), razmerje ogroženosti za PFS pa 0,68 (95-% IZ: 0,57; 0,82).

Slika 15: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA2099LA)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (dogodki: 190/361), mediana in 95-% IZ: 15,64 (13,93; 19,98)

- - -❍- - - kemoterapija (dogodki: 242/358), mediana in 95-% IZ: 10,91 (9,46; 12,55)

Preglednica 30: Rezultati učinkovitosti (študija CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (n = 361)	**kemoterapija (n = 358)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Razmerje ogroženosti (96,71-% IZ)[a]	0,69 (0,55; 0,87)	
stratificirana log-rank p-vrednost[b]	0,0006	
Mediana (meseci) (95-% IZ)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (n = 361)		kemoterapija (n = 358)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	232 (64,3 %)		249 (69,6 %)
Razmerje ogroženosti (97,48-% IZ)[a]		0,70 (0,57; 0,86)	
stratificirana log-rank p-vrednost[c]		0,0001	
Mediana (meseci)[d] (95-% IZ)	6,83 (5,55; 7,66)		4,96 (4,27; 5,55)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	51,7 (46,2; 56,8)		35,9 (30,5; 41,3)
Delež celokupnega odziva[e]	136 (37,7 %)		90 (25,1 %)
(95-% IZ)	(32,7; 42,9)		(20,7; 30,0)
stratificirani CMH test, p-vrednost[f]		0,0003	
Popolni odziv (CR)	7 (1,9 %)		3 (0,8 %)
Delni odziv (PR)	129 (35,7 %)		87 (24,3 %)
Trajanje odziva			
Mediana (meseci) (95-% IZ)[d]	10,02 (8,21; 13,01)		5,09 (4,34; 7,00)
% s trajanjem ≥ 6 mesecev[g]	74		41

[a] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0329 za to vmesno analizo.
[c] p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0252 za to vmesno analizo.
[d] Kaplan-Meierjeva ocena.
[e] Delež s popolnim ali delnim odzivom; IZ na osnovi metode Clopper-Pearson.
[f] p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,025 za to vmesno analizo.
[g] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene za trajanje odziva.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 28,8 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 41,1 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD-1, anti-PD-L1 in anti-CTLA4) zdravilo 3,9 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 27,9 % bolnikov.

V študiji CA2099LA je bila pri opisni analizi po podskupinah v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo, dokazana korist za OS, in sicer pri bolnikih s ploščatocelično histologijo (HR [95-% IZ] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) in bolnikih z neskvamozno histologijo (HR [95-% IZ] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Preglednica 31 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za OS, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih analizah podskupin.

Preglednica 31: Rezultati učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemo-terapija	**kemo-terapija**	**nivolumab + ipilimumab + kemoterapija**	**kemo-terapija**	**nivolumab + ipilimumab + kemo-terapija**	**kemo-terapija**	**nivolumab + ipilimumab + kemo-terapija**	**kemo-terapija**
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		**PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)**		**PD-L1 ≥ 1 % do 49 % (n = 233)**		**PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)**	
OS razmerje ogroženosti (95-% IZ)[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 razmerje ogroženosti (95-% IZ)[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] Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

V študijo CA2099LA je bilo skupno vključenih 70 bolnikov z NSCLC, starih ≥ 75 let (37 bolnikov v skupino zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo ter 33 bolnikov v skupino zdravljenja s kemoterapijo). V tej študijski podskupini je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo HR za OS znašal 1,36 (95-% IZ: 0,74; 2,52), HR za PFS pa 1,12 (95-% IZ: 0,64; 1,96). V skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo je ORR znašal 27,0 %, v skupini s kemoterapijo pa 15,2 %. Zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo je bilo prekinjeno pri 43 % bolnikov, starih ≥ 75 let. Pri tej populaciji bolnikov je na voljo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo.

Pri analizi po podskupinah je bila pri bolnikih, ki niso nikoli kadili, opažena manjša korist za preživetje pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo. Zaradi majhnega števila bolnikov pa definitivnih zaključkov na osnovi teh podatkov ni mogoče navesti.

Zdravljenje NSCLC po predhodni kemoterapiji

Ploščatocelični NSCLC

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z docetakselom (študija CA209017)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega NSCLC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209017). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine napredovala in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnimi zasevki v možganih so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim ali manjšajočim se odmerkom kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan.

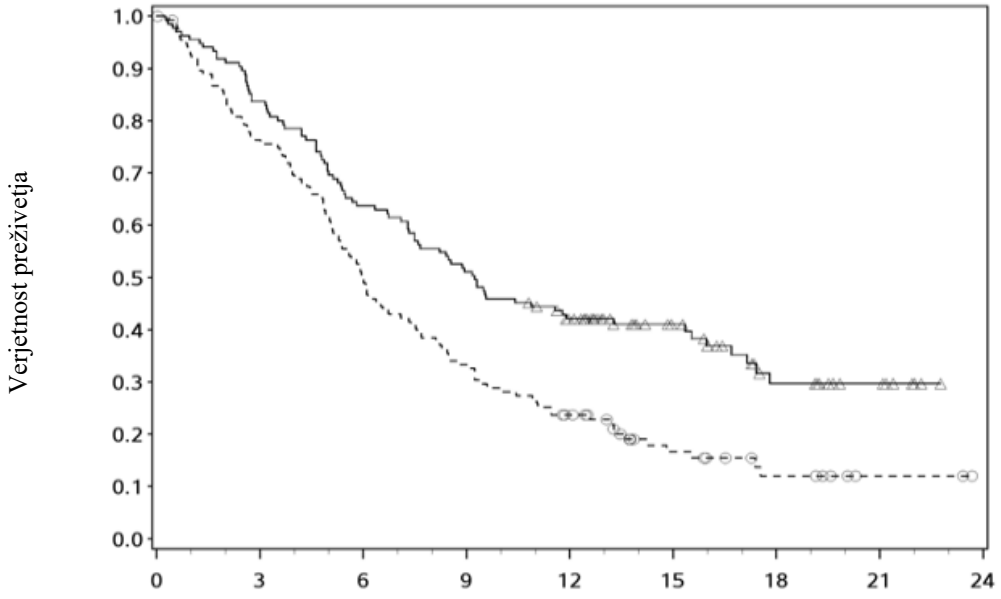
Skupno 272 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 135) v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z docetakselom (n = 137) v

odmerku 75 mg/m^2 vsake 3 tedne. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1, je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji, nato pa se je nadaljevalo na vsakih 6 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva in preživetja brez napredovanja bolezni. Poleg tega pa so vrednotili tudi izboljšanje simptomov in splošno zdravstveno stanje s pomočjo povprečnega indeksa bremena simptomov na lestvici LCSS (Lung Cancer Symptom Score) in vizualni analogni lestvici EQ-5D (EQ-VAS).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 63 let (razpon: 39–85), 44 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 11 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (93 %) in moškega spola (76 %). Pri 31 % bolnikov je bolezen pri zadnjem predhodnem režimu zdravljenja napredovala, 45 % bolnikov pa je nivolumab prejelo v 3 mesecih po dokončanju zadnjega predhodnega režima zdravljenja. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (24 %) ali 1 (76 %).

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 16.

Slika 16: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209017)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 86/135), mediana in 95-% IZ: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - docetaksel (dogodki: 113/137), mediana in 95-% IZ: 6,01 (5,13; 7,33)

Opažena korist za OS je bila konsistentna po vseh podskupinah bolnikov. Korist za preživetje je bila opažena ne glede na PD-L1 negativno ali PD-L1 pozitivno označenost tumorja (mejna stopnja ekspresije tumorske membrane 1 %, 5 % ali 10 %). Vendar pa vloga tega biološkega označevalca (ekspresija PD-L1 tumorja) ni bila povsem pojasnjena. Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 62,6 meseca, je korist za OS ostala konsistentna po vseh podskupinah bolnikov.

V študijo CA209017 je bilo vključeno omejeno število bolnikov, starih ≥ 75 let (11 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 18 bolnikov v skupini, ki je prejemala docetaksel). Nivolumab je bil numerično manj učinkovit pri OS (razmerje ogroženosti 1,85; 95-% interval zaupanja: 0,76;

4,51), preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti = 1,76; 95-% interval zaupanja: 0,77; 4,05) in deležu objektivnega odziva (9,1 % v primerjavi s 16,7 %). Ti podatki zaradi majhne velikosti vzorca ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 32.

Preglednica 32: Rezultati učinkovitosti (študija CA209017)

	nivolumab (n = 135)		**docetaksel (n = 137)**
Primarna analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 10,6 meseca			
Celokupno preživetje			
Dogodki	86 (63,7 %)		113 (82,5 %)
Razmerje ogroženosti		0,59	
96,85-% IZ		(0,43; 0,81)	
p-vrednost		0,0002	
Mediana (95-% IZ) meseci	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Potrjeni objektivni odziv	27 (20,0 %)		12 (8,8 %)
(95-% IZ)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Razmerje obetov (95-% IZ)		2,64 (1,27; 5,49)	
p-vrednost		0,0083	
Popolni odziv (CR)	1 (0,7 %)		0
Delni odziv (PR)	26 (19,3 %)		12 (8,8 %)
Stabilna bolezen (SD)	39 (28,9 %)		47 (34,3 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	ni dosežena (2,9–20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}–15,2^{+})
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,2 (1,6–11,8)		2,1 (1,8–9,5)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	105 (77,8 %)		122 (89,1 %)
Razmerje ogroženosti		0,62	
95-% IZ		(0,47; 0,81)	
p-vrednost		< 0,0004	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca			
Celokupno preživetje[a]			
Dogodki	110 (81,4 %)		128 (93,4 %)
Razmerje ogroženosti		0,62	
95-% IZ		(0,47; 0,80)	
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)

	nivolumab (n = 135)		docetaksel (n = 137)
Potrjeni objektivni odziv	20,0 %		8,8 %
(95-% IZ)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	25,2 (2,9–30,4)		8,4 (1,4^{+}–18,0^{+})
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	15,6 (9,7; 22,7)		Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 62,6 meseca			
Celokupno preživetje[a]			
Dogodki	118 (87,4 %)		133 (97,1 %)
Razmerje ogroženosti 95-% IZ		0,62 (0,48; 0,79)	
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Potrjeni objektivni odziv	20,0 %		8,8 %
(95-% IZ)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	25,2 (2,9–70,6^{+})		7,5 (0,0^{+}–18,0^{+})
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	9,4 (4,8; 15,8)		Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje

[a] Šest bolnikov (4 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.

"+" Označuje cenzurirane podatke.

Delež izboljšanja z boleznijo povezanih simptomov, ovrednoten po lestvici LCSS, je bil podoben med skupino z nivolumabom (18,5 %) in skupino z docetakselom (21,2 %). Povprečna ocena EQ-VAS se je sčasoma povečala v obeh skupinah zdravljenja, kar kaže boljše splošno zdravstveno stanje bolnikov, ki so ostali na zdravljenju.

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209063)

Študija CA209063 je bila enoskupinska odprta študija, izvedena pri 117 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim NSCLC po dveh ali več predhodnih režimih zdravljenja. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209017. Pri uporabi nivolumaba v odmerku 3 mg/kg je delež ORR znašal 14,5 % (95-% interval zaupanja: 8,7; 22,2), mediana OS 8,21 meseca (95-% interval zaupanja: 6,05; 10,9 meseca), mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 1,87 meseca (95-% interval zaupanja: 1,77; 3,15 meseca). Preživetje brez napredovanja bolezni so vrednotili na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1. Ocenjeni delež 1-letnega preživetja je znašal 41 %.

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209171)
Študija CA209171 je bila enoskupinska odprta študija uporabe nivolumaba v monoterapiji pri bolnikih s predhodno zdravljenim napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Varnost je bila primarni opazovani dogodek, učinkovitost pa sekundarni opazovani dogodek. Od 811 zdravljenih bolnikov so 103 bolniki (13 %) imeli stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2, 686 bolnikov (85 %) je bilo mlajših od 75 let, 125 bolnikov (15 %) pa starih 75 let ali starejših. Pri nobenem od zdravljenih bolnikov niso odkrili novih varnostnih signalov, celokupni varnostni profil nivolumaba pa je bil podoben po vseh podskupinah zdravljenih bolnikov. Rezultati učinkovitosti na osnovi deleža objektivnega odziva po oceni raziskovalca so predstavljeni v preglednici 33 v nadaljevanju.

Preglednica 33: Delež objektivnega odziva (ORR) na osnovi bolnikov z ovrednotenim odzivom – skupaj in po podskupinah bolnikov (študija CA209171)

Rezultat	Skupaj	Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2	Mlajši od 75 let	Stari 75 let ali starejši
Število bolnikov z odzivom/število ovrednotenih bolnikov[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95-% interval zaupanja[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] vključuje potrjene in nepotrjene odzive, kontrolni pregledi so bili obvezni le v 8/9. tednu in 52. tednu.
[b] popolni odziv (CR) + delni odziv (PR), interval zaupanja na osnovi Clopper-Pearsonove metode.

Neploščatocelični NSCLC

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z docetakselom (študija CA209057)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega ali metastatskega neploščatoceličnega NSCLC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209057). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine napredovala (vključno z vzdrževalnim zdravljenjem) in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Pri bolnikih z znano EGFR mutacijo ali ALK translokacijo je bila dovoljena še dodatna linija zdravljenja z zaviralcem tirozin-kinaze (TKI). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnimi zasevki v možganih so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim odmerkom ali z nižanjem odmerka kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan.

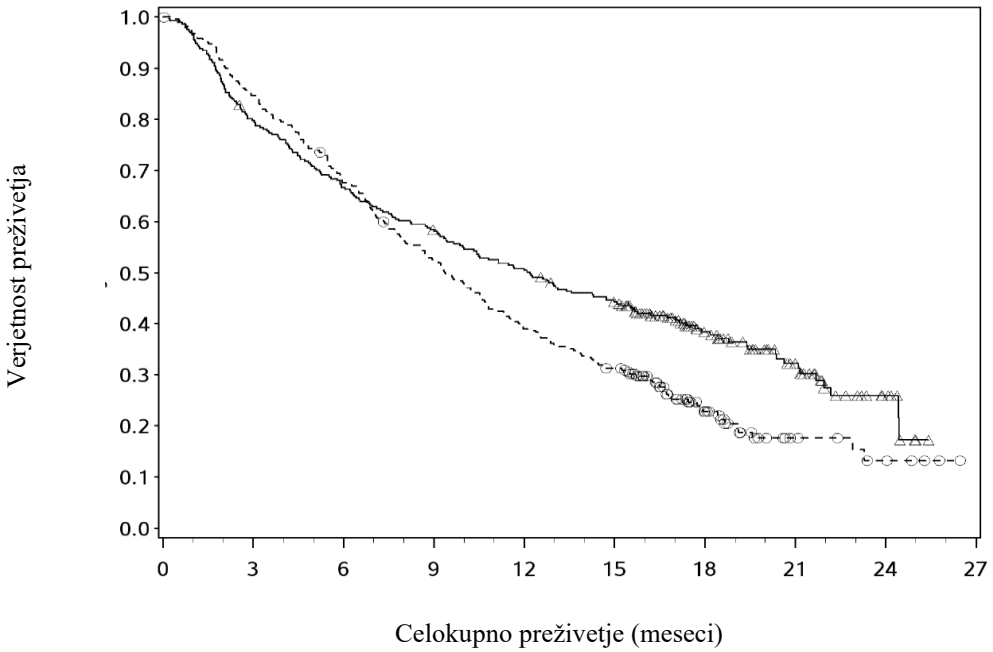
Skupno 582 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 292) ali na zdravljenje z docetakselom v odmerku 75 mg/m^2 vsake 3 tedne (n = 290). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno po kriterijih RECIST, različica 1.1. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva in preživetja brez napredovanja bolezni. Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti ekspresije PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih stopnjah 1 %, 5 % in 10 %. Vrednotenje po diskretnih intervalih ekspresije PD-L1 ni bilo vključeno v vnaprej predvidene analize zaradi premajhne velikosti vzorcev znotraj intervalov.

Pred randomizacijo so sistematično zbrali vzorce tumorskega tkiva z namenom izvedbe vnaprej predvidenih analiz učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Mediana starost bolnikov je bila 62 let (razpon: 21 do 85), 34 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo belcev (92 %) in moškega spola (55 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (31 %) ali 1 (69 %). Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 17.

Slika 17: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209057)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 190/292), mediana in 95-% IZ: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - docetaksel (dogodki: 223/290), mediana in 95-% IZ: 9,36 (8,05; 10,68)

Pri vnaprej predvideni vmesni analizi po 413 opaženih dogodkih (93 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z docetakselom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 34.

Preglednica 34: Rezultati učinkovitosti (študija CA209057)

	nivolumab (n = 292)	**docetaksel (n = 290)**
Vnaprej predvidena vmesna analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca		
Celokupno preživetje		
Dogodki	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,73	
(95,92-% IZ)	(0,59; 0,89)	
p-vrednost[b]	0,0015	
Mediana (95-% IZ) meseci	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Potrjeni objektivni odziv	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95-% IZ)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Razmerje obetov (95-% IZ)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-vrednost	0,0246	
Popolni odziv (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Delni odziv (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabilna bolezen (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,15 (1,8–22,6[+])	5,55 (1,2[+]–15,2[+])
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Razmerje ogroženosti	0,92	
95-% IZ	(0,77; 1,11)	
p-vrednost	0,3932	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca		
Celokupno preživetje[c]		
Dogodki	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,75	
(95-% IZ)	(0,63; 0,91)	
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potrjeni objektivni odziv	19,2 %	12,4 %
(95-% IZ)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,2 (1,8–33,7[+])	5,6 (1,2[+]–16,8)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 62,7 meseca		
Celokupno preživetje[d]		
Dogodki	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,70	
(95-% IZ)	(0,58; 0,83)	
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Potrjeni objektivni odziv	19,5 %	12,4 %
(95-% IZ)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,2 (1,8–70,4[+])	5,6 (0,0[+]–33,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	7,5 (4,5; 11,4)	Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost na osnovi testa log-rank, stratificiranega glede na predhodno vzdrževalno zdravljenje in linije zdravljenja; ustrezna O'Brien-Flemingova mejna vrednost signifikantne učinkovitosti je 0,0408.
[c] Šestnajst bolnikov (6 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.
[d] Sedemnajst bolnikov (6 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.
"+" označuje cenzurirane podatke

Merljiva ekspresija PD-L1 tumorja je bila izmerjena pri 79 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 77 % bolnikov v skupini z docetakselom. Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile med obema skupinama zdravljena uravnotežene (nivolumab v primerjavi z docetakselom) pri vsaki vnaprej določeni stopnji ekspresije PD-L1 tumorja: ≥ 1 % (53 % v primerjavi s 55 %), ≥ 5 % (41 % v primerjavi z 38 %) ali ≥ 10 % (37 % v primerjavi s 35 %).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja v skupini z nivolumabom so pri vseh vnaprej določenih stopnjah ekspresije ugotovili večjo verjetnost izboljšanja preživetja v primerjavi z bolniki v skupini z docetakselom, kjer je bilo preživetje podobno kot pri uporabi docetaksela pri bolnikih z majhno ekspresijo PD-L1 tumorja ali brez nje. V smislu deleža objektivnega odziva je bila večja ekspresija PD-L1 povezana z večjim deležem objektivnega odziva. V primerjavi s celokupno populacijo je bilo mediano trajanje odziva daljše pri nivolumabu v primerjavi z docetakselom pri bolnikih brez ekspresije PD-L1 (18,3 meseca v primerjavi s 5,6 meseca) in pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 (16,0 meseca v primerjavi s 5,6 meseca).

Povzetek rezultatov deleža objektivnega odziva in OS glede na ekspresijo PD-L1 tumorja je prikazan v preglednici 35.

Preglednica 35: Delež objektivnega odziva in celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209057)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	docetaksel	
Delež objektivnega odziva (ORR) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca			
			Razmerje obetov (95-% IZ)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95-% IZ: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95-% IZ: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95-% IZ: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95-% IZ: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % do < 10 %[a]	6/37 (16,2 %) 95-% IZ: 6,2; 32,0	5/ 44 (11,4 %) 95-% IZ: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10 % do < 50 %[a]	5/20 (25,0 %) 95-% IZ: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95-% IZ: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50 %[a]	27/66 (40,9 %) 95-% IZ: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95-% IZ: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	docetaksel	
Celokupno preživetje (OS) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca			
	Število dogodkov (število bolnikov)		**Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)**
< 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)
Dopolnjena analiza			
Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Dopolnjena analiza			
Najkrajše obdobje spremljanja: 62,7 meseca			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

[a] Post-hoc analiza; rezultate je treba interpretirati previdno, saj je velikost vzorca podskupine majhna, v času analize pa test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ni bil analitično validiran pri stopnjah ekspresije 10 % ali 50 %.

V skupini z nivolumabom je v prvih 3 mesecih umrl večji delež bolnikov (59/292, 20,2 %) kot v skupini z docetakselom (44/290, 15,2 %). Rezultati post-hoc eksploratorne analize multivariat so pokazali, da je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, in so imeli slabše prognostične dejavnike in/ali agresivno bolezen v kombinaciji z manjšo ekspresijo PD-L1 tumorja (npr. < 50 %) ali brez nje, tveganje za smrt v prvih 3 mesecih lahko večje.

Pri analizah po podskupinah pri bolnikih, ki niso nikoli kadili ali katerih tumor je imel EGFR aktivirajoče mutacije, niso ugotovili koristi za preživetje v primerjavi z docetakselom, vendar pa zaradi majhnega števila bolnikov, ti podatki ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Maligni mezoteliom plevre

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209743)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209743). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim in predhodno nezdravljenim malignim mezoteliomom plevre epitelioidne ali neepitelioidne histologije in s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, ki se v 14 dneh pred prvim zdravljenjem v študiji niso zdravili s paliativno radioterapijo. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Bolnike s primitivnim mezoteliomom peritoneja, perikarda, testisov ali vaginalne tunike, z boleznijo pljučnega intersticija, aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in zasevki v možganih (razen v primeru njihove kirurške odstranitve ali zdravljenja s stereotaksično radioterapijo ter brez njihovega pojava v 3 mesecih pred vključitvijo v študijo) so iz preskušanja izključili. Randomizacija je bila razslojena glede na histologijo (epiteloidni subtip v primerjavi s sarkomatoidnim subtipom ali subtipom mešane histologije) in spol (moški v primerjavi z ženskami).

Skupno 605 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 303) ali kemoterapijo (n = 302). Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z

ipilimumabom so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsakih 6 tednov, zdravljenje pa je trajalo do 2 leti. Bolniki v skupini zdravljenja s kemoterapijo so prejeli do 6 ciklov kemoterapije (vsak cikel na 21 dni). Kemoterapija je vključevala cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 ali karboplatin AUC 5 in pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2.

Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Zdravljenje se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ocenil, da je prisotna klinična korist zdravljenja. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji. Vrednotenje tumorja je bilo prvih 12 mesecev po vključitvi v študijo izvedeno na vsakih 6 tednov po prvem odmerku, nato pa na vsakih 12 tednov in je trajalo do napredovanja bolezni ali ukinitve študijskega zdravljenja.

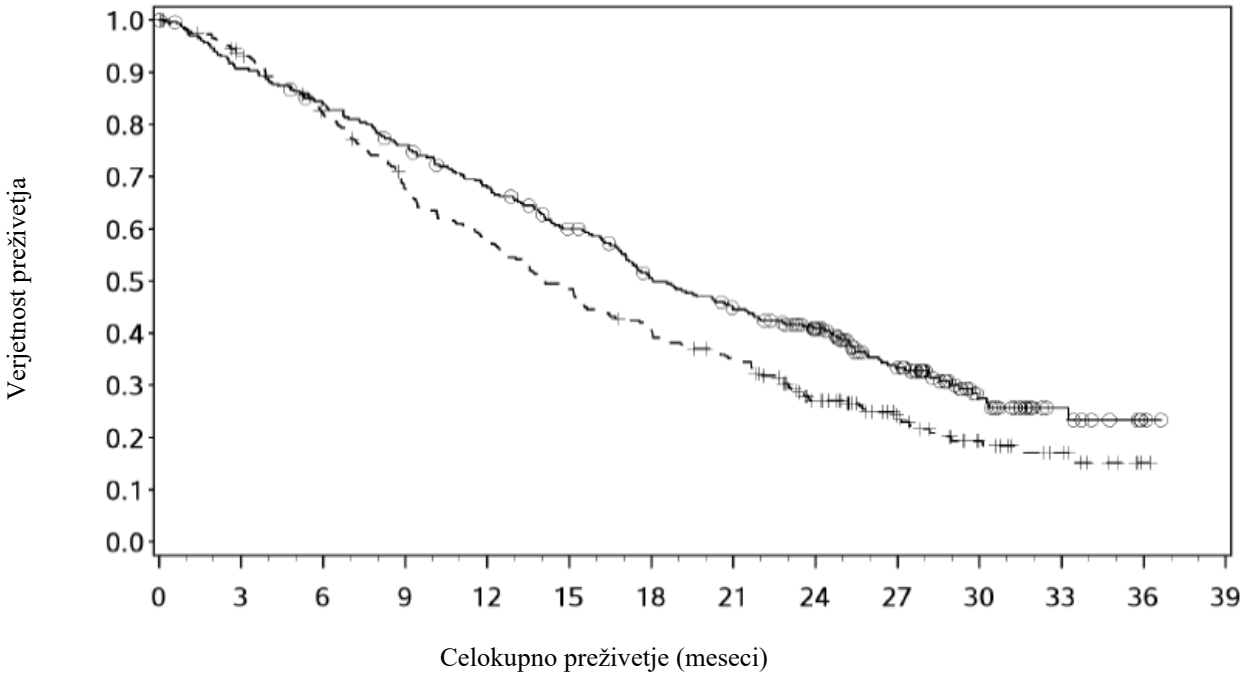
V študiji CA209743 so bile izhodiščne lastnosti med vsemi skupinami zdravljenja na splošno uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 69 let (razpon: 25–89), 72 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 26 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (85 %) in moškega spola (77 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (40 %) ali 1 (60 %). Pri 80 % bolnikov je bil PD-L1 ≥ 1%, pri 20 % pa je bil PD-L1 < 1%. 75 % bolnikov je imelo epiteloidno histologijo, 25 % bolnikov pa neepitelioidno histologijo.

Primarno merilo učinkovitosti v študiji CA209743 je bilo celokupno preživetje (OS). Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), delež objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva, ki so bili ocenjeni z BICR na osnovi meril RECIST, prilagojenih za mezoteliom plevre. Opisne analize za te sekundarne opazovane dogodke so predstavljene v preglednici 36.

Študija je pri vnaprej predvideni vmesni analizi, ko je bilo obdelanih 419 dogodkov (89 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) pokazala statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje s kemoterapijo. Najkrajše obdobje spremljanja OS je znašalo 22 mesecev.

Rezultati učinkovitosti so prikazani na sliki 18 in v preglednici 36.

Slika 18: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209743)



Število ogroženih oseb

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

—○— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 200/303), mediana in 95-% IZ: 18,07 (16,82; 21,45)
- - -+- - - kemoterapija (dogodki: 219/302), mediana in 95-% IZ: 14,09 (12,45; 16,23)

Preglednica 36: Rezultati učinkovitosti (študija CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	**kemoterapija (n = 302)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	200 (66 %)	219 (73 %)
Razmerje ogroženosti (96,6-% IZ)[a]	0,74 (0,60; 0,91)	
stratificirana log-rank p-vrednost[b]	0,002	
Mediana (meseci)[c] (95-% IZ)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu[c]	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	218 (72 %)	209 (69 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meseci)[c] (95-% IZ)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterapija (n = 302)
Delež celokupnega odziva	40 %	43 %
(95-% IZ)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Popolni odziv (CR)	1,7 %	0
Delni odziv (PR)	38 %	43 %
Trajanje odziva		
Mediana (meseci)[c]	11,0	6,7
(95-% IZ)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost v primerjavi z dodeljeno alfa 0,0345 za to vmesno analizo.
[c] Kaplan-Meierjeva ocena.

V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 44,2 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 40,7 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD-1, anti-PD-L1 in anti-CTLA4) zdravilo 3,3 % bolnikov, v skupini zdravljenja s kemoterapijo pa 20,2 % bolnikov.

Preglednica 37 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za celokupno preživetje (OS), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na histologijo pri vnaprej določenih analizah podskupin.

Preglednica 37: Rezultati učinkovitosti glede na histologijo (študija CA209743)

	epiteloidna (n = 471)		neepiteloidna (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kemoterapija (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kemoterapija (n = 67)
Celokupno preživetje				
Dogodki	157	164	43	55
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Delež celokupnega odziva	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95-% IZ)[b]	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
Trajanje odziva	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (meseci) (95-% IZ)[c]	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

[a] Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Interval zaupanja na osnovi metode Clopper-Pearson.
[c] Mediana, izračunana na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Preglednica 38 prikazuje povzetek rezultatov učinkovitosti za celokupno preživetje (OS), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) glede na izhodiščno ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih analizah podskupin.

Preglednica 38: Rezultati učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		**PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)**	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	**kemoterapija (n = 78)**	**nivolumab + ipilimumab (n = 232)**	**kemoterapija (n = 219)**
Celokupno preživetje				
Dogodki	40	58	150	157
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)[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)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Preživetje brez napredovanja bolezni				
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meseci) (95-% IZ)[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)
Delež celokupnega odziva	21,1 %	38,5 %	43,5 %	44,3 %
(95-% IZ)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(37,6; 51,1)

[a] Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Mediana, izračunana na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[c] Interval zaupanja na osnovi metode Clopper-Pearson.

V študijo CA209743 je bilo skupno vključenih 157 bolnikov z MPM, starih ≥ 75 let (78 bolnikov v skupino zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in 79 bolnikov v skupino zdravljenja s kemoterapijo). V tej študijski podskupini je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi z zdravljenjem s kemoterapijo HR za OS znašal 1,02 (95-% IZ: 0,70; 1,48). V primerjavi z vsemi bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, so pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, opazili večji delež resnih neželenih učinkov in večji delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Zaradi eksploratorne narave analize te podskupine pa definitivnih zaključkov ni mogoče navesti.

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s sunitinibom (študija CA209214)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg pri zdravljenju napredovalega/metastatskega karcinoma ledvičnih celic so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209214). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s predhodno nezdravljenim, napredovalim ali metastatskim svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic. Primarna populacija za vrednotenje učinkovitosti je vključevala bolnike s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, ki so imeli vsaj 1 ali več od 6 prognostičnih dejavnikov tveganja v skladu s kriteriji IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (manj kot eno leto od začetne diagnoze karcinoma ledvičnih celic do randomizacije, ocena stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 80 %, vrednost hemoglobina manjša od spodnje meje normalne

vrednosti, korigirana vrednost kalcija večja od 10 mg/dl, število trombocitov večje od zgornje meje normalne vrednosti in absolutno število nevtrofilcev večje od zgornje meje normalne vrednosti). Bolnike so v to študijo vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 70 % in bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz te študije izključili. Bolnike so razslojili glede na prognostično oceno IMDC in regijo.

V preskušanju so skupno randomizirali 1096 bolnikov, od katerih je 847 bolnikov imelo RCC s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom. Bolniki so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg (n = 425) v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke; temu je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna, ali sunitinib (n = 422) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila pri vsakem ciklu. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je prvo leto zdravljenja nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1 je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarna merila izida učinkovitosti so bila celokupno preživetje (OS - overall survival), delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, kar je bilo ocenjeno z BICR.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 21–85), 38 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 8 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo moškega spola (73 %) in belcev (87 %), 31 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem od 70 do 80 %, 69 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Mediana trajanja časa od začetne diagnoze do randomizacije je bila 0,4 leta v obeh skupinah, v skupini z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, in v skupini s sunitinibom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je mediana trajanja zdravljenja znašala 7,9 meseca (razpon: 1 dan – 21,4^{+} meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 7,8 meseca (razpon: 1 dan – 20,2^{+} meseca). Po napredovanju bolezni se je zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom nadaljevalo pri 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so prikazani v preglednici 39 (primarni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 17,5 meseca in z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev) ter na sliki 19 (najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev).

Pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najmanj 60-mesečnem spremljanju, so bili rezultati za OS konsistentni z originalno primarno analizo.

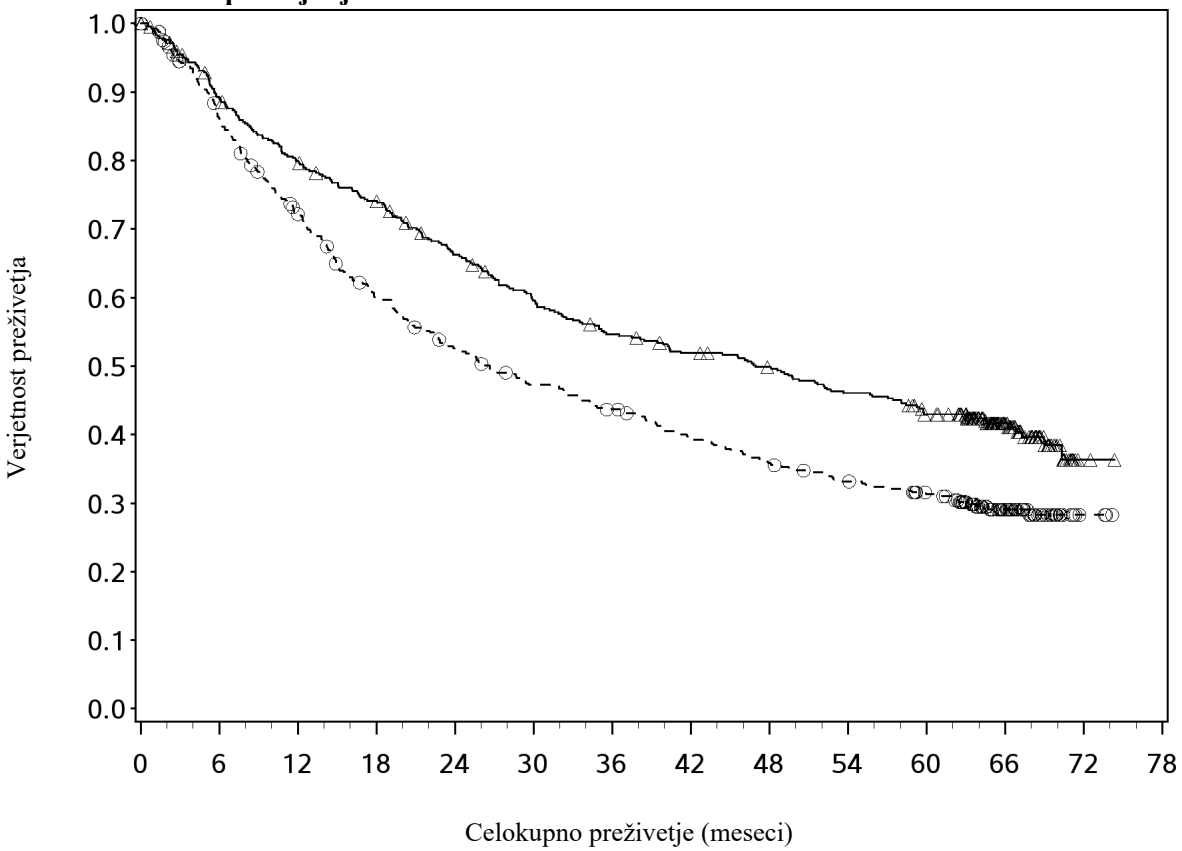
Preglednica 39: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Primarna analiza najkrajše obdobje spremljanja: 17,5 meseca			
Celokupno preživetje			
Dogodki	140 (33 %)		188 (45 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,63	
99,8-% IZ		(0,44; 0,89)	
p-vrednost[b, c]		< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
v 12. mesecu	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	228 (53,6 %)		228 (54,0 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,82	
99,1-% IZ		(0,64; 1,05)	
p-vrednost[b,h]		0,0331	
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	177 (41,6 %)		112 (26,5 %)
(95-% IZ)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
p-vrednost[e,f]		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	40 (9,4 %)		5 (1,2 %)
Delni odziv (PR)	137 (32,2 %)		107 (25,4 %)
Stabilna bolezen (SD)	133 (31,3 %)		188 (44,5 %)
Mediana trajanja odziva[g]			
Meseci (razpon)	NE ($1,4^{+}$–$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$–$23,6^{+}$)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–11,3)		3,0 (0,6–15,0)
Dopolnjena analiza* najkrajše obdobje spremljanja: 60 mesecev			
Celokupno preživetje			
Dogodki	242 (57 %)		282 (67 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,68	
95-% IZ		(0,58; 0,81)	
Mediana (95-% IZ)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Delež (95-% IZ)			
v 24. mesecu	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57,1)
v 36. mesecu	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
v 48. mesecu	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
v 60. mesecu	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	245 (57,6 %)		253 (60,0 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,73	
95-% IZ		(0,61; 0,87)	
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	179 (42,1 %)		113 (26,8 %)
(95-% IZ)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Popolni odziv (CR)	48 (11,3 %)		9 (2,1 %)
Delni odziv (PR)	131 (30,8 %)		104 (24,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	131 (30,8 %)		187 (44,3 %)
Mediana trajanja odziva[g]			
Meseci (razpon)	NE (50,89–NE)		19,38 (15,38–25,10)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–35,0)		3,1 (0,6–23,6)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] Na osnovi stratificiranega testa log-rank.
[c] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,002 za dosego statističnega pomena.
[d] Za stratum prilagojena razlika.
[e] Na osnovi stratificiranega DerSimonian-Lairdovega testa.
[f] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,001 za dosego statističnega pomena.
[g] Izračunano z uporabo Kaplan-Meierjeve metode.
[h] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,009 za dosego statističnega pomena.
"+" označuje cenzurirane podatke.
NE = neocenljivo
***** Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan 26. februar 2021.

Slika 19: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214) – najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 242/425), mediana in 95,0-% IZ: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 282/422), mediana in 95,0-% IZ: 26,64 (22,08; 33,54)

Po najmanj 24-mesečnem spremljanju vseh bolnikov je bila izvedena dopolnjena opisna analiza OS. V času te analize je razmerje ogroženosti znašalo 0,66 (99,8-% IZ 0,48–0,91) s 166/425 dogodkov v skupini kombiniranega zdravljenja in z 209/422 dogodkov v skupini zdravljenja s sunitinibom. Pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so korist za OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s skupino s sunitinibom opazili ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri ekspresiji PD-L1 tumorja ≥ 1 % mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni bila dosežena, v skupini s sunitinibom pa je znašala 19,61 meseca (HR = 0,52; 95-% IZ: 0,34; 0,78). Pri ekspresiji PD-L1 tumorja < 1 % je mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom znašala 34,7 meseca, v skupini s sunitinibom pa 32,2 meseca (HR = 0,70; 95-% IZ: 0,54; 0,92).

V študiji CA209214 je bilo randomiziranih tudi 249 bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom po kriterijih IMDC na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 125) ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 124). Ti bolniki niso bili obravnavani kot del primarne populacije za vrednotenje učinkovitosti. Po najkrajšem obdobju spremljanja 24 mesecev je razmerje ogroženosti za OS pri bolnikih z ugodnim prognostičnim obetom, ki so prejemali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi s sunitinibom, znašalo 1,13 (95-% IZ: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Po najmanj 60-mesečnem spremljanju je razmerje ogroženosti za OS znašalo 0,94 (95-% IZ: 0,65; 1,37).

O uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom za prvo linijo zdravljenja RCC pri bolnikih z le nesvetlocelično histologijo ni podatkov.

Bolniki, stari ≥ 75 let, so predstavljali 8 % vseh bolnikov s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom v študiji CA209214. V tej podskupini bolnikov je po najkrajšem obdobju spremljanja 17,5 meseca kombinacija nivolumaba in ipilimumaba imela numerično manjši učinek na OS (HR 0,97; 95-% IZ: 0,48; 1,95) v primerjavi s celotno populacijo. Zaradi majhne velikosti te podskupine pa definitivnih zaključkov na osnovi teh podatkov ni mogoče navesti.

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom v primerjavi s sunitinibom (študija CA2099ER)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg za prvo linijo zdravljenja napredovalega/metastatskega RCC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA2099ER). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) z napredovalim ali metastatskim svetloceličnim RCC, z oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem (KPS) ≥ 70 % in ovrednoteno boleznijo po kriterijih RECIST, različica 1.1, ne glede na status PD-L1 tumorja ali skupino tveganja po IMDC. Bolnike z avtoimunsko boleznijo ali drugimi zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, bolnike, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti-CTLA-4 protitelesi, bolnike s slabo nadzorovano hipertenzijo kljub zdravljenju z antihipertenzivi, bolnike z aktivnimi zasevki v možganih ali bolnike z nenadzorovano insuficienco nadledvičnih žlez, so iz študije izključili. Bolnike so razslojili glede na prognostično oceno po IMDC, ekspresijo PD-L1 tumorja in regijo.

Skupno so randomizirali 651 bolnikov na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 240 mg (n = 323) intravensko vsaka 2 tedna v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg peroralno enkrat na dan ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 328) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila. Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, pri čemer je zdravljenje z nivolumabom trajalo do 24 mesecev. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Prvo poizhodiščno vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov (± 7 dni) po randomizaciji in se je do 60. tedna nadaljevalo na vsakih 6 tednov (± 7 dni), nato pa na vsakih 12 tednov (± 14 dni) do radiografsko potrjenega napredovanja bolezni, kar je bilo potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo PFS, kar je bilo ocenjeno z BICR. Dodatni merili izida učinkovitosti sta bili OS in ORR, kot ključna sekundarna opazovana dogodka.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 28–90), 38,4 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9,5 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila moškega spola (73,9 %) in belcev (81,9 %). Osem odstotkov bolnikov je bilo azijskega porekla. 23,2 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem v izhodišču od 70 do 80 %, 76,5 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Porazdelitev bolnikov glede na kategorije tveganja po IMDC je bila naslednja: 22,6 % bolnikov je imelo ugoden, 57,6 % bolnikov srednje ugoden, 19,7 % bolnikov pa slab prognostični obet. Pri 72,5 % bolnikov je bila ekspresija PD-L1 tumorja < 1 % ali nedoločena, pri 24,9 % bolnikov pa je bila ekspresija PD-L1 tumorja ≥ 1 %. Pri 11,5 % bolnikov je tumor imel sarkomatoidne lastnosti. Mediana trajanja zdravljenja je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, znašala 14,26 meseca (razpon: 0,2–27,3 meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 9,23 meseca (razpon: 0,8–27,6 meseca).

Študija je pokazala statistično pomembno korist za PFS, OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje s sunitinibom. Rezultati učinkovitosti iz primarne analize (najkrajše obdobje spremljanja 10,6 meseca; mediana spremljanja 18,1 meseca) so prikazani v preglednici 40.

Preglednica 40: Rezultati učinkovitosti (študija CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,51	
95-% IZ	(0,41; 0,64)	
p-vrednost[b, c]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Celokupno preživetje		
Dogodki	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,60	
98,89-% IZ	(0,40; 0,89)	
p-vrednost[b,c,e]	0,0010	
Mediana (95-% IZ)	NE	NE (22,6; NE)
Delež (95-% IZ)		
v 6. mesecu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95-% IZ)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Razlika v ORR (95-% IZ) [g]	28,6 (21,7; 35,6)	
p-vrednost[h]	< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delni odziv (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Mediana trajanja odziva[d]		
Meseci (razpon)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti. Razmerje ogroženosti za nivolumab in kabozantinib v primerjavi s sunitinibom.
[b] Test log-rank, stratificiran glede na oceno IMDC prognostičnega tveganja (0, 1–2, 3–6), ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno) in regijo (ZDA/Kanada/Zahodna Evropa/Severna Evropa, ostali svet), kot so bili vneseni v IRT.
[c] 2-stranska p-vrednost iz stratificiranega rednega testa log-rank.
[d] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[e] Meja za statistično pomembnost p-vrednosti < 0,0111.
[f] IZ na osnovi metode Clopper in Pearsonove metode.
[g] Za stratum prilagojena razlika v deležu objektivnega odziva (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) na osnovi DerSimonian in Lairda.
[h] 2-stranska p-vrednost iz testa CMH.
NE = neocenljivo

Primarna analiza PFS je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravljenje raka (preglednica 40). Rezultati za PFS z vključenimi ″cenzuriranimi podatki″ za novo zdravljenje raka in brez njih so konsistentni.

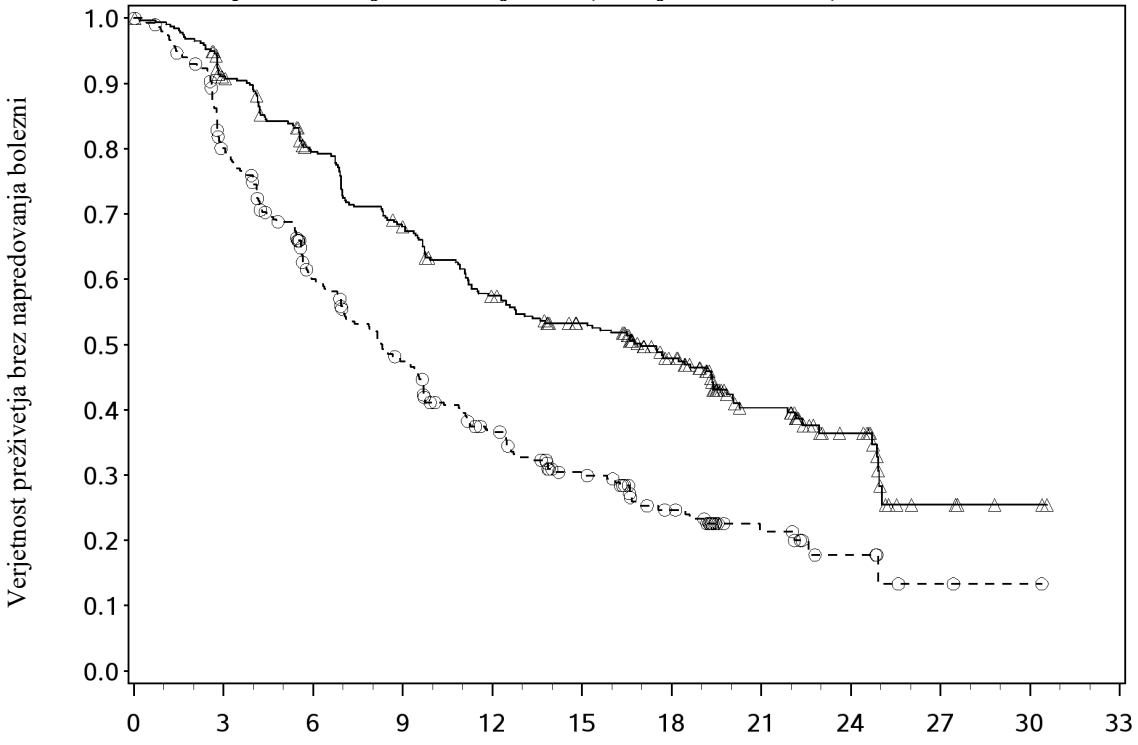
V skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na kategorijo tveganja po IMDC. V skupini bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom ni bila dosežena, pri zdravljenju s sunitinibom pa je znašala 12,81 meseca (HR = 0,60; 95-% IZ: 0,37; 0,98). V skupini bolnikov s srednje ugodnim prognostičnim

obetom je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 17,71 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 8,38 meseca (HR = 0,54; 95-% IZ: 0,41; 0,73). V skupini bolnikov s slabim prognostičnim obetom je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 12,29 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,21 meseca (HR = 0,36; 95-% IZ: 0,23; 0,58).

V skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1% je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 13,08 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,67 meseca (HR = 0,45; 95-% IZ: 0,29; 0,68). V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1% je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 19,84 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 9,26 meseca (HR = 0,50; 95-% IZ: 0,38; 0,65).

Dopolnjena analiza PFS in OS je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali najmanj 16,0 meseca, mediana spremljanja pa je znašala 23,5 meseca (glejte sliko 20 in sliko 21). Razmerje ogroženosti za PFS je znašalo 0,52 (95-% IZ: 0,43; 0,64). Razmerje ogroženosti za OS je znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,50; 0,87). Dopolnjeni podatki o učinkovitosti (PFS in OS) v podskupinah glede na kategorijo tveganja po IMDC in stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja potrjujejo prvotne rezultate. Pri dopolnjeni analizi je bila mediana PFS dosežena tudi v skupini z ugodnim prognostičnim obetom.

Slika 20: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS (študija CA2099ER)



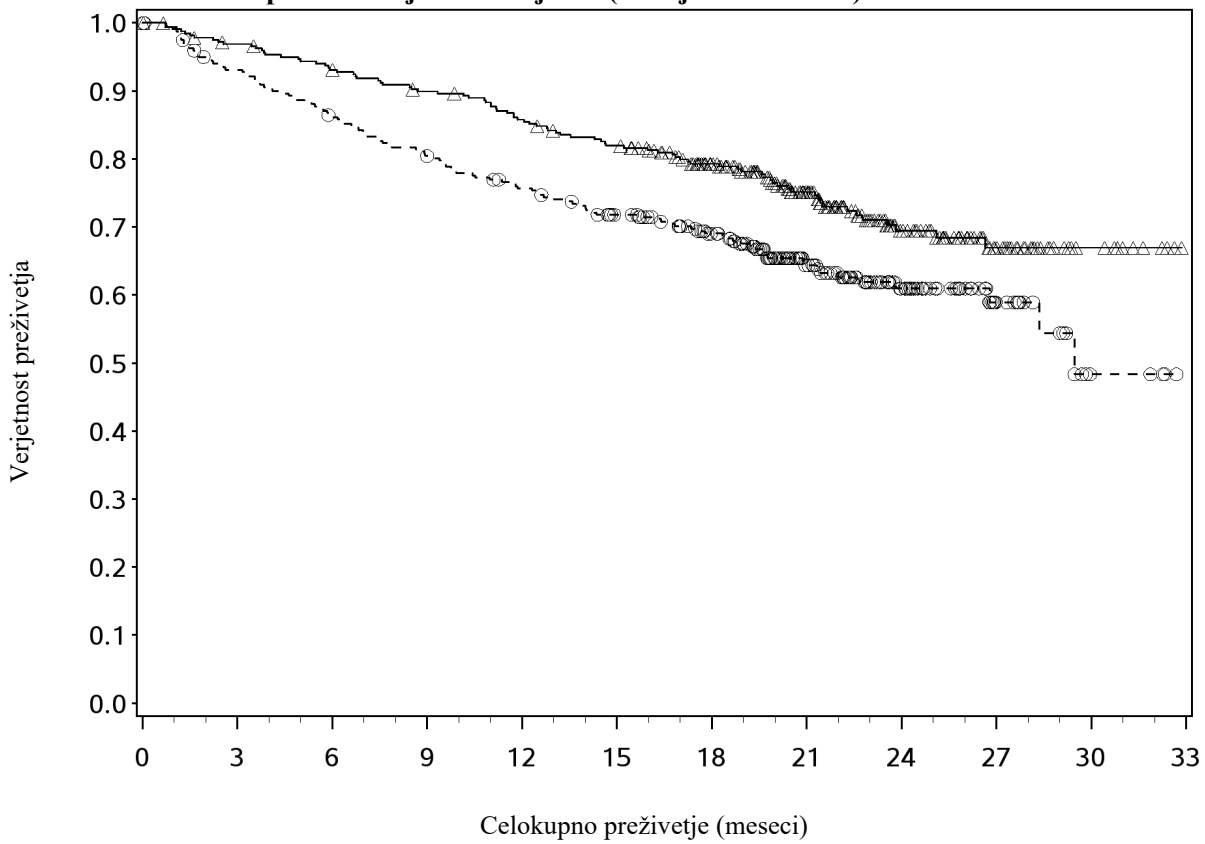
Preživetje brez napredovanje bolezni po oceni BICR (meseci)

Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + kabozantinib (dogodki: 175/323), mediana in 95,0-% IZ: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 206/328), mediana in 95,0-% IZ: 8,31 (6,93; 9,69)

Slika 21: Kaplan-Meierjevi krivulji OS (študija CA2099ER)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + kabozantinib (dogodki: 86/323), mediana in 95-% IZ: NE
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 116/328), mediana in 95-% IZ: 29,47 (28,35; NE)

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v monoterapiji v primerjavi z everolimusom (študija CA209025)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209025). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po 1 ali 2 režimih predhodnega antiangiogenega zdravljenja napredovala in se predhodno niso zdravili z več kot 3 režimi sistemskega zdravljenja. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem (KPS - Karnofsky Performance Score) ≥ 70 %. Bolnike so v to študijo vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, predhodnim zdravljenjem z zaviralcem mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih; mammalian target of rapamycin), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz te študije izključili.

Skupno 821 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 410) v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z everolimusom (n = 411) v odmerku 10 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 8 tednov po randomizaciji in se je prvo leto zdravljenja nadaljevalo na vsakih 8 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Pri bolnikih, ki so zdravljenje zaključili zaradi drugih razlogov in ne napredovanja bolezni, se je vrednotenje tumorja nadaljevalo tudi po zdravljenju. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1 je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična

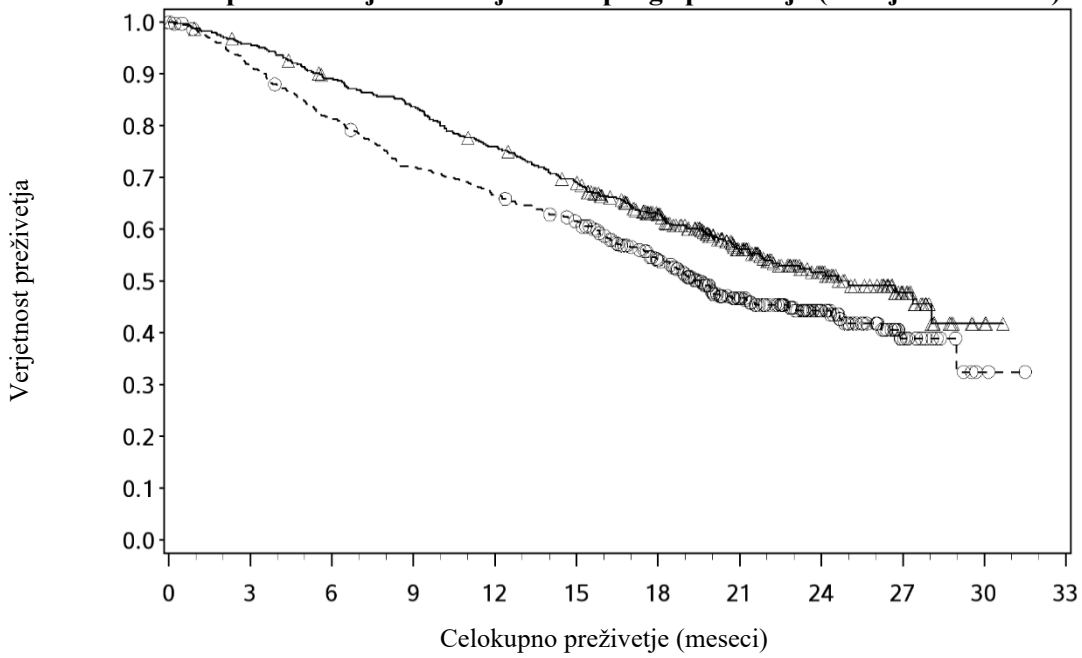
korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala raziskovalčevo oceno deleža objektivnega odziva in preživetje brez napredovanja bolezni.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 62 let (razpon: 18–88), 40 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo moškega spola (75 %) in belcev (88 %), zastopane so bile vse rizične skupine po MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), 34 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem od 70 do 80 %, 66 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Večina bolnikov (72 %) se je zdravila z enim predhodnim antiangiogenim zdravljenjem. Mediana trajanja časa od začetne diagnoze do randomizacije je bila 2,6 leta v obeh skupinah, v skupini z nivolumabom in skupini z everolimusom. Mediana trajanja zdravljenja je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, znašala 5,5 meseca (razpon: 0–29,6+ meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, pa 3,7 meseca (razpon: 6 dni–25,7+ meseca).

Pri 44 % bolnikov se je zdravljenje z nivolumabom nadaljevalo po napredovanju bolezni.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 22.

Slika 22: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209025)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 183/410), mediana in 95-% IZ: 25,00 (21,75; ni podatka)
- - -❍- - - everolimus 10 mg (dogodki: 215/411), mediana in 95-% IZ: 19,55 (17,64; 23,06)

Pri vnaprej predvideni vmesni analizi po 398 opaženih dogodkih (70 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z everolimusom (preglednica 41 in slika 22). Korist za OS je bila opažena ne glede na nivo ekspresije PD-L1 tumorja.
Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 41.

Preglednica 41: Rezultati učinkovitosti (študija CA209025)

	nivolumab (n = 410)		everolimus (n = 411)
Celokupno preživetje			
Dogodki	183 (45 %)		215 (52 %)
Razmerje ogroženosti		0,73	
98,52-% IZ		(0,57; 0,93)	
p-vrednost		0,0018	
Mediana (95-% IZ)	25,0 (21,7; NE)		19,6 (17,6; 23,1)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	89,2 (85,7; 91,8)		81,2 (77,0; 84,7)
v 12. mesecu	76,0 (71,5; 79,9)		66,7 (61,8; 71,0)
Objektivni odziv	103 (25,1 %)		22 (5,4 %)
(95-% IZ)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Razmerje obetov (95-% IZ)		5,98 (3,68; 9,72)	
p-vrednost		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	4 (1,0 %)		2 (0,5 %)
Delni odziv (PR)	99 (24,1 %)		20 (4,9 %)
Stabilna bolezen (SD)	141 (34,4 %)		227 (55,2 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	11,99 (0,0–27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	3,5 (1,4–24,8)		3,7 (1,5–11,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	318 (77,6 %)		322 (78,3 %)
Razmerje ogroženosti		0,88	
95-% IZ		(0,75; 1,03)	
p-vrednost		0,1135	
Mediana (95-% IZ)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)

"$^{+}$" označuje cenzurirane podatke.
NE = neocenljivo

Mediana časa do nastopa objektivnega odziva je znašala 3,5 meseca (razpon: 1,4–24,8 meseca) po začetku zdravljenja z nivolumabom. Pri devetinštiridesetih (47,6 %) bolnikih z odzivom je ta še prisoten, s trajanjem v razponu od 0,0–27,6^{+} meseca.

Celokupno preživetje bi lahko spremljalo izboljšanje z boleznijo povezanih simptomov in za bolezen nespecifične kakovosti življenja, kar je bilo ovrednoteno s pomočjo validiranih in zanesljivih lestvic FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) in EuroQoL EQ-5D. Pomembno izboljšanje simptomov (minimalna pomembna razlika (MID) = 2 točki po lestvici FKSI-DRS; $p < 0,001$) in časa do izboljšanja (razmerje ogroženosti = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) je bilo pomembno boljše pri bolnikih v skupini z nivolumabom. Obe skupini v študiji sta se zdravili z učinkovino, vendar pa je podatke o kakovosti življenja treba interpretirati v kontekstu odprte zasnove študije in posledično razlagati previdno.

Študija varnosti faze 3b/4 (študija CA209374)
Iz študije CA209374, odprte študije o varnosti uporabe nivolumaba v monoterapiji (zdravljenje z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna) faze 3b/4, so na voljo dodatni podatki o varnosti in opisni podatki o učinkovitosti pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ali metastatskim karcinomom ledvičnih celic (n = 142), vključno s 44 bolniki z nejasno celično histologijo.

Pri osebah z nejasno celično histologijo je po najkrajšem obdobju spremljanja približno 16,7 meseca delež objektivnega odziva znašal 13,6 %, mediana trajanja odziva pa 10,2 meseca. Klinična aktivnost je bila opažena ne glede na status ekspresije PD-L1 tumorja.

Klasični Hodgkinov limfom

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z AVD v primerjavi z brentuksimab vedotinom v kombinaciji z AVD (študija CA2098UT)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom (AVD) pri zdravljenju odraslih in mladostnikov, starih 12 let in starejših, s predhodno nezdravljenim cHL v stadiju III ali IV so ovrednotili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji 3. faze.

Skupno 994 bolnikov so v razmerju 1 : 1 randomizirali na prejemanje nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo z AVD (n = 496) ali brentuksimab vedotina v kombinaciji s kemoterapijo z AVD (BV + AVD) (n = 498). Dejavniki stratifikacije za randomizacijo so bili starost (12–17 v primerjavi z 18–60 v primerjavi z > 60 let), mednarodna prognostična ocena (0–3 v primerjavi s 4–7) in vnaprej opredeljena radioterapija za ostanek bolezni na PET-slikah (da v primerjavi z ne). Ocene tumorjev so bile opravljene 4–8 tednov po 6. ciklu odmerjanja ali ob ukinitvi študijskega zdravljenja. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo PFS po oceni raziskovalca. Dodatna merila izida učinkovitosti so vključevala OS, EFS in stopnjo popolnega metabolnega odziva ob koncu zdravljenja.

Študijsko populacijo so sestavljali preiskovanci s histološko potrjenim na novo diagnosticiranim, predhodno nezdravljenim cHL v stadiju III ali IV (tipa nodularne skleroze, mešano-celičnega tipa, tipa, bogatega z limfociti, ali tipa limfocitne deplecije ali cHL, ki ni drugače opredeljen) ter dvodimenzionalno merljivo boleznijo (vsaj ena lezija z najdaljšim premerom > 1,5 cm). Preiskovanci s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance niso bili primerni. Pri preiskovancih so v 42 dneh pred randomizacijo opravili popolno ali omejeno PET-CT-slikanje celega telesa. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, periferno nevropatijo stopnje > 2, aktivnim intersticijskim pnevmonitisom ali boleznijo pljučnega intersticija ali limfomom osrednjega živčevja so iz preskušanja izključili.

Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so v 6 ciklih odmerjanja 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla prejeli intravensko zdravljenje, ki je vključevalo naslednje:

- nivolumab v odmerku 240 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z doksorubicinom (25 mg/m^2), vinblastinom (6 mg/m^2) in dakarbazinom (375 mg/m^2) vsaka 2 tedna pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 80 kg); ali
- nivolumab v odmerku 3 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z doksorubicinom (25 mg/m^2), vinblastinom (6 mg/m^2) in dakarbazinom (375 mg/m^2) vsaka 2 tedna pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 80 kg; ali
- brentuksimab vedotin v odmerku 1,2 mg/kg v kombinaciji z doksorubicinom (25 mg/m^2), vinblastinom (6 mg/m^2) in dakarbazinom (375 mg/m^2) vsaka 2 tedna pri odraslih in mladostnikih.

Izhodiščne lastnosti vseh randomiziranih preiskovancev so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti preučevane populacije je bila 27 let (razpon: od 12 do 83 let), 31 (6 %) bolnikov pa je bilo starih ≥ 65 let. Večina bolnikov je bila belcev (75 %), 56 % je bilo moških. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bilo 0 (56 %), 1 (38 %) ali 2 (5 %). Ob diagnozi je 36 % bolnikov imelo cHL v stadiju III, 64 % bolnikov pa cHL v stadiju IV. V skupini z

nivolumabom+AVD je ob diagnozi 338 bolnikov (68,1 %) imelo mednarodno prognostično oceno (IPS – international prognostic score) 0–3, 158 bolnikov (31,9 %) pa 4–7.

Pri vnaprej določeni vmesni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 2,4 meseca) je bilo pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo z AVD v primerjavi z BV + AVD dokazano statistično pomembno izboljšanje PFS, pri čemer je HR znašal 0,42 (95-% IZ: 0,27; 0,67). Pri dopolnjeni opisni analizi z minimalnim spremljanjem 30,4 meseca je bilo za prikaz OS še prezgodaj. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 42 in na sliki 23.

Preglednica 42 Rezultati učinkovitosti (študija CA2098UT)

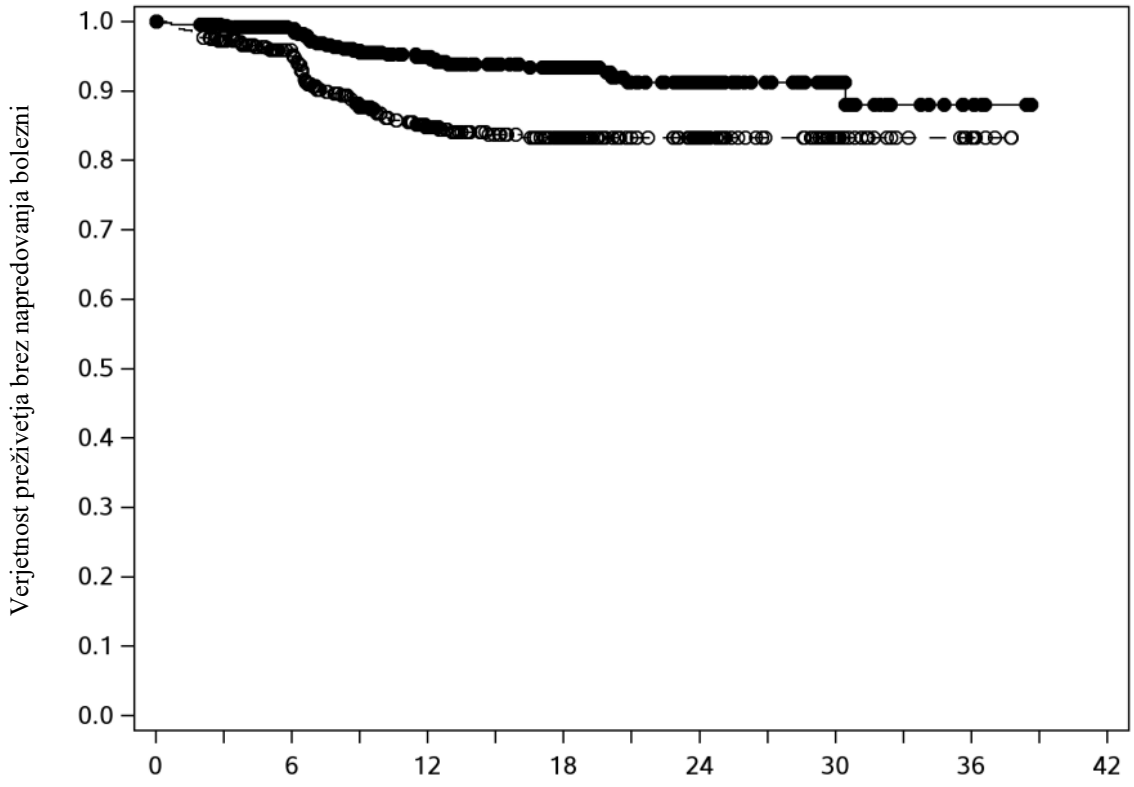
	nivolumab + AVD (n = 496)	**BV + AVD (n = 498)**
	Najkrajše obdobje spremljanja: 2,4 meseca	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki (%)	28/496 (5,6)	62/498 (12,4)
Razmerje ogroženosti	0,42	
(95-% IZ)[a]	(0,27;0,67)	
p-vrednost[b]	< 0,0001	
Mediana (meseci)[c] (95-% IZ)	ni podatka	ni podatka

[a] HR je izračunan za nivolumab + AVD v primerjavi z BV + AVD z uporabo Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti, stratificiranega glede na starost (12–17 v primerjavi z 18–60 v primerjavi z > 60 let), IPS (0–3 v primerjavi s 4–7) in vnaprej opredeljeni načrt uporabe radioterapije za rezidualno bolezen na PET-slikah (da v primerjavi z ne), ki ga je izvedel Oncology Patient Enrollment Network (OPEN).

[b] Enostranski test log-rank za superiornost, stratificiran glede na iste dejavnike, kot so bili uporabljeni pri Coxovem modelu proporcionalnih ogroženosti.

[c] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Slika 23: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS (študija CA2098UT)



Število ogroženih oseb							
nivolumab + AVD							
496	412	285	189	93	36	6	0
BV + AVD							
498	396	249	165	89	32	9	0

——●—— nivolumab + AVD (dogodki: 28/496), mediana in 95-% IZ: ni podatka
- - -❍- - - BV + AVD (dogodki: 62/498), mediana in 95-% IZ: ni podatka

Na osnovi kliničnih podatkov na presečni dan: 15. december 2022, najkrajše obdobje spremljanja 2,4 meseca

Odprta študija 2. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z brentuksimab vedotinom (CA209744)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z brentuksimab vedotinom v odmerku 1,8 mg/kg pri zdravljenju ponovljenega ali neodzivnega cHL po eni predhodni liniji zdravljenja so ovrednotili v odprti študiji 2. faze, v kateri je zdravljenje temeljilo na tveganju in so ga prilagajali odzivu. V kohorti R1 je bilo 28 bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev, v kohorti R2 pa 44 bolnikov z običajnim tveganjem za ponovitev. Stratifikacija glede na tveganje je temeljila na naslednjih dejavnikih: stadij ob začetni diagnozi, čas do ponovitve (od zaključka zdravljenja), B-simptomi ali ekstranodalna bolezen ob ponovitvi, razširjena bolezen, pri kateri je bila radioterapija ob ponovitvi kontraindicirana, ali ponovitev bolezni na predhodno obsevanem mestu, kot je prikazano v preglednici 43. Izražanja CD30 pred vključitvijo v študijo niso ocenili.

Preglednica 43: Algoritem za stratifikacijo glede na tveganje v študiji CA209744

Stadij ob začetni diagnozi	Čas do ponovitve (od zaključka zdravljenja)	B-simptomi ali ekstranodalna bolezen ob ponovitvi, razširjena bolezen, pri kateri je bila radioterapija ob ponovitvi kontraindicirana, ali ponovitev bolezni na predhodno obsevanem mestu	Kategorija tveganja za ponovitev
IA, IIA	≥ 12 mesecev	ne	**Kohorta R1 z nizkim tveganjem**
	3–12 mesecev (≤ 3 cikli in brez RT)	ne	
IB, IIB, IIIA	> 12 mesecev	ne	
vsi ostali			**Kohorta R2 z običajnim tveganjem**

Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 6 tednov po začetku zdravljenja in se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali do zaključka ali prekinitve zdravljenja. Sočasni primarni merili izida učinkovitosti v kohorti R1 sta bili stopnja popolnega metabolnega odziva (CMR – complete metabolic response) po oceni BICR kadar koli pred radioterapijo in stopnja EFS po oceni BICR po 3 letih. Primarno merilo izida učinkovitosti v kohorti R2 je bila stopnja CMR po oceni BICR kadar koli pred kemoterapijo z visokimi odmerki in ASCT (HDCT – high-dose chemotherapy/ASCT). Dodatni merili učinkovitosti sta bili ORR po oceni BICR po 4 ciklih zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom in stopnja PFS po oceni BICR po 3 letih. Bolniki, ki so bili predhodno izpostavljeni anti-PD(L) 1/2 ali brentuksimab vedotinu, so bili iz študije izključeni.

Vsi bolniki so bili vključeni v fazo indukcijskega zdravljenja in so prejemali zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom. Pri bolnikih, pri katerih je tumor po dveh ciklih po oceni raziskovalca napredoval, so zdravljenje ukinili. Bolniki, ki po 4 ciklih zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom niso dosegli CMR, so prešli v fazo intenziviranega zdravljenja in prejeli 2 cikla (kohorta R1) ali 2–4 cikle (kohorta R2) zdravljenja z brentuksimab vedotinom v kombinaciji z bendamustinom v odmerku 90 mg/m^2/dan, da bi lažje dosegli CMR. Bolniki v kohorti R1, ki so po 4 ciklih zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom dosegli CMR, so pred fazo konsolidacijskega zdravljenja prejeli 2 dodatna cikla zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom. Bolniki, ki so dosegli CMR po indukcijskem ali intenziviranem zdravljenju, so prešli v fazo konsolidacijskega zdravljenja, med katerim so prejemali radioterapijo (kohorta R1) ali HDCT/ASCT (kohorta R2).

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Večina bolnikov v kohortah R1 in R2 je bila starih od ≥ 5 let do < 18 let (64,3 % oziroma 70,5 %). V kohorti R1 so zdravili 3 otroke (stare 5–11 let), 15 mladostnikov (starih 12–17 let) in 10 odraslih (starih 18–30 let), v kohorti R2 pa 4 otroke (stare 5–11 let), 27 mladostnikov (starih 12–17 let) in 13 odraslih (starih 18–30 let). V kohorti R1 je bilo 64,3 % žensk, v kohorti R2 pa je bilo 65,9 % moških. V kohorti R1 je 64,3 % bolnikov ob vključitvi v študijo imelo bolezen v stadiju IIA, medtem ko je v kohorti R2 ob vključitvi v študijo 25 % bolnikov imelo bolezen v stadiju IIA, 22,7 % bolezen v stadiju IIB in 25 % bolezen v stadiju IVA. Povprečna ocena stanja zmogljivosti po Karnofskem in Lanskem je bila v obeh kohortah > 95 %. V kohorti R1 je bil pri 82,1 % bolnikov čas od zaključka predhodnega zdravljenja do ponovitve bolezni ≥ 12 mesecev. V kohorti R2 je bil pri 36,4 % bolnikov čas od zaključka predhodnega zdravljenja do ponovitve bolezni < 3 mesece, pri 40,9 % pa je bil čas od zaključka predhodnega zdravljenja do ponovitve bolezni od ≥ 3 mesecev do < 12 mesecev. Pri 96,4 % bolnikov v kohorti R1 se je bolezen ponovila po predhodni liniji zdravljenja, medtem ko je bil v kohorti R2 približno enak delež bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila (45,5 %), in bolnikov, ki se niso odzvali (54,5 %) na predhodno linijo zdravljenja.

Vsi bolniki v kohortah R1 in R2 so predhodno prejemali zdravljenje proti raku. Najpogostejše predhodno zdravljenje proti raku je bilo OEPA/COPDAC, tako v kohorti R1 (42,9 %) kot v kohorti R2 (45,5 %).

Izhodiščne lastnosti zdravljenih pediatričnih bolnikov in predhodna zdravljenja proti raku, ki so jih prejemali, so bila skladna s tistimi pri vseh zdravljenih bolnikih v študiji CA209744.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 44.

Preglednica 44: Rezultati učinkovitosti (študija CA209744)

	Kohorta R1 Nizko tveganje za ponovitev		Kohorta R2 Standardno tveganje za ponovitev	
	Vsi zdravljeni bolniki (n = 28)	**Zdravljeni pediatrični bolniki (n = 18)**	**Vsi zdravljeni bolniki (n = 44)**	**Zdravljeni pediatrični bolniki (n = 31)**
Popolni metabolni odziv pred konsolidacijskim zdravljenjem[a, b]				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
95-% IZ	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Delež celokupnega odziva po 4 ciklih indukcijskega zdravljenja[c]				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
95-% IZ	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Popolni metabolni odziv, n (%)				
	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Delni metabolni odziv, n (%)				
	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

[a] Imenovalec je število bolnikov z ovrednotenim odzivom. Odziv je bil ovrednoten pri vseh zdravljenih bolnikih/zdravljenih pediatričnih bolnikih.
Šest bolnikov v kohorti R1 in 11 bolnikov v kohorti R2 je pred konsolidacijskim zdravljenjem prejemalo intenzivirano kemoterapijo z brentuksimab vedotinom v kombinaciji z bendamustinom, ker po 4 ciklih indukcijskega zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom niso dosegli CMR.

[b] V kohorti R1 je 22 bolnikov prešlo na konsolidacijsko zdravljenje z radioterapijo v okviru študije. V kohorti R2 je 41 bolnikov prejemalo konsolidacijsko zdravljenje s HDCT v kombinaciji z avtologno presaditvijo matičnih celic (32 v okviru študije in 9 zunaj študije po presoji glavnega raziskovalca).

[c] Imenovalec je število ovrednotenih bolnikov po 4 ciklih zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z brentuksimab vedotinom.

Odprta študija 2. faze (CA209205) in odprta študija faze 1b (CA209039) za ovrednotenje nivolumaba v monoterapiji

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega cHL po ASCT so vrednotili v dveh multicentričnih, odprtih, enoskupinskih študijah (CA209205 in CA209039).

Študija CA209205 je odprta enoskupinska študija 2. faze uporabe nivolumaba pri cHL z več kohortami. Študija vključuje 243 bolnikov, ki so imeli opravljeno avtologno presaditev matičnih celic (ASCT): v kohorto A je bilo vključenih 63 (26 %) bolnikov, ki se še niso zdravili z brentuksimab vedotinom, v kohorto B je bilo vključenih 80 (33 %) bolnikov, ki so se zdravili z brentuksimab vedotinom po neuspešni ASCT, v kohorto C pa je bilo vključenih 100 (41 %) bolnikov, ki so se zdravili z brentuksimab vedotinom pred in/ali po ASCT, od katerih se je 33 (14 %) bolnikov zdravilo z brentuksimab vedotinom le pred ASCT. Vsi bolniki prejemajo nivolumab v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 9 tednov po začetku zdravljenja in se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali prekinitve zdravljenja. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva, kar je ovrednotil neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC). Dodatna merila učinkovitosti vključujejo trajanje odziva, preživetje brez napredovanja bolezni in OS.

Študija CA209039 je odprta, multicentrična študija faze 1b s povečevanjem odmerka in uporabo različnih odmerkov nivolumaba pri ponovitvi/neodzivnosti malignih hematoloških bolezni, ki je vključevala 23 bolnikov s cHL, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji. 15 od teh bolnikov se je predhodno rešilno zdravilo z brentuksimab vedotinom po ASCT, podobno kot bolniki v kohorti B v študiji CA209205. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 4 tedne po začetku zdravljenja in se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali prekinitve zdravljenja. Vrednotenje

učinkovitosti je vključevalo raziskovalčevo oceno deleža objektivnega odziva, kar je retrospektivno ovrednotil tudi neodvisni odbor za radiološki pregled, in trajanje odziva.

Podatki, pridobljeni pri 80 bolnikih iz kohorte B v študiji CA209205 in pri 15 bolnikih iz študije CA209039, ki so se predhodno zdravili z brentuksimab vedotinom po ASCT, so združeni skupaj. Prikazani so tudi dodatni podatki, pridobljeni pri 100 bolnikih iz kohorte C študije CA209205, ki so se zdravili z brentuksimabom pred in/ali po ASCT. Izhodiščne lastnosti so v obeh študijah in kohortah podobne (glejte preglednico 45 v nadaljevanju).

Preglednica 45: Izhodiščne lastnosti bolnikov v kohorti B in kohorti C v študiji CA209205 in študiji CA209039

	Kohorta B študije CA209205 in študija CA209039	**Kohorta B študije CA209205 [a]**	**Študija CA209039**	**Kohorta C študije CA209205[b]**
	(n = 95)	**(n = 80)**	**(n = 15)**	**(n = 100)**
Mediana starost, leta (razpon)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Spol	61 (64 %) M 34 (36 %) Ž	51 (64 %) M 29 (36 %) Ž	10 (67 %) M 5 (33 %) Ž	56 (56 %) M 44 (44 %) Ž
ECOG status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 predhodnih linij sistemskega zdravljenja	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Predhodno zdravljenje z obsevanjem	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Predhodna ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Leta od zadnje presaditve do prvega odmerka preučevanega zdravila, mediana (min-maks.)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

[a] V izhodišču so bili B-simptomi prisotni pri 18/80 (22,5 %) bolnikov v kohorti B študije CA209205.
[b] V izhodišču so bili B-simptomi prisotni pri 25/100 (25 %) bolnikov v kohorti C študije CA209205.

Učinkovitost je v obeh študijah ovrednotil isti neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC). Rezultati so prikazani v preglednici 46.

Preglednica 46: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim/neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom

Število (n)/ najkrajše obdobje spremljanja (meseci)	**Kohorta B študije CA209205[a] in študija CA209039** **(n = 95/12,0)**	**Kohorta B študije CA209205[a]** **(n = 80/12,0)**	**Študija CA209039** **(n = 15/12,0)**
Objektivni odziv, n (%); (95-% IZ)	63 (66 %); (56; 76)	54 (68 %); (56; 78)	9 (60 %); (32; 84)
Popolna remisija (CR), n (%); (95-% IZ)	6 (6 %); (2; 13)	6 (8 %); (3; 16)	0 (0 %); (0; 22)
Delna remisija (PR), n (%); (95-% IZ)	57 (60 %); (49; 70)	48 (60 %); (48; 71)	9 (60 %); (32; 84)
Stabilna bolezen, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Trajanje odziva (meseci)[b]			
Mediana (95-% IZ)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Razpon	$0,0^{+}$–$23,1^{+}$	$0,0^{+}$–$14,2^{+}$	1,8–$23,1^{+}$
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,0 (0,7–11,1)	2,1 (1,6–11,1)	0,8 (0,7–4,1)

Število (n)/ najkrajše obdobje spremljanja (meseci)	Kohorta B študije CA209205[a] in študija CA209039 (n = 95/12,0)	Kohorta B študije CA209205[a] (n = 80/12,0)	Študija CA209039 (n = 15/12,0)
Mediana trajanja spremljanja			
Meseci (razpon)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

"+" označuje cenzurirane podatke.

[a] V času predložitve podatkov je spremljanje še trajalo.

[b] Nestabilnost podatkov je posledica omejenega trajanja odziva za kohorto B, kar je posledica cenzuriranih podatkov.

NE: neocenljivo.

Dopolnjeni podatki o učinkovitosti iz daljšega obdobja spremljanja kohorte B (najmanj 68,7 meseca) in kohorte C (najmanj 61,9 meseca) iz študije CA209205 so prikazani v preglednici 47.

Preglednica 47: Dopolnjeni podatki o učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim/neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom pri daljšem obdobju spremljanja iz študije CA209205

Število (n)/ najkrajše obdobje spremljanja (meseci)	Kohorta B študije CA209205 (n = 80/68,7)	Kohorta C študije CA209205 (n = 100/61,9)[a]
Objektivni odziv, n (%); (95-% IZ)	57 (71 %); (60; 81)	75 (75 %); (65; 83)
Popolna remisija (CR), n (%); (95-% IZ)	11 (14 %); (7; 23)	21 (21 %); (14; 30)
Delna remisija (PR), n (%); (95-% IZ)	46 (58 %); (46; 69)	54 (54 %); (44; 64)
Stabilna bolezen, n (%)	14 (18 %)	12 (12 %)
Trajanje odziva pri vseh bolnikih z odzivom (meseci)[b]		
Mediana (95-% IZ)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Razpon	$0,0^{+}$–$71,0^{+}$	$0,0^{+}$–$59,8^{+}$)
Trajanje odziva v obliki CR (meseci)		
Mediana (95-% IZ)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Razpon	$0,7^{+}$–$50,0^{+}$	$0,0^{+}$–$55,7^{+}$)
Trajanje odziva v obliki PR (meseci)		
Mediana (95-% IZ)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Razpon	$0,0^{+}$–$67,9^{+}$	$0,0^{+}$–$55,9^{+}$
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,2 (1,6–11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Mediana trajanja spremljanja		
Meseci (razpon)	58,5 (1,9–74,3)	53,5 (1,4–70,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana (95-% IZ)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	16 (6; 29)	15 (6; 28)
Celokupno preživetje		
Mediana	Ni dosežena	Ni dosežena
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	72 (60; 81)	67 (56; 75)

"+" označuje cenzurirane podatke.

[a] Pri bolnikih iz kohorte C (n = 33), ki so se zdravili z brentuksimab vedotinom le pred ASCT, je delež objektivnega odziva (ORR) znašal 73 % (95-% IZ: 55; 87), CR 21 % (95-% IZ: 9; 39), PR pa 52 % (95-% IZ: 34; 69). Mediana trajanja odziva je znašala 13,5 meseca (95-% IZ: 9,4; 30,9).

[b] Določeno pri bolnikih s CR ali PR.
NE: neocenljivo.

V izhodišču so bili B-simptomi prisotni pri 22 % (53/243) bolnikov v študiji CA209205. Pri zdravljenju z nivolumabom so se B-simptomi hitro izboljšali pri 88,7 % (47/53) bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 1,9 meseca.

V post-hoc analizi 80 bolnikov iz kohorte B študije CA209205 pri 37 bolnikih odziv na predhodno zdravljenje z brentuksimab vedotinom ni bil dosežen. Pri teh 37 bolnikih je delež objektivnega odziva na zdravljenje z nivolumabom znašal 62,2 % (23/37). Pri 23 bolnikih z odzivom na zdravljenje z nivolumabom, ki niso dosegli odziva pri predhodnem zdravljenju z brentuksimab vedotinom, mediano trajanje odziva znaša 25,6 meseca (10,6; 56,5).

Ploščatocelični karcinom glave in vratu

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje metastatskega ali ponovljenega SCCHN so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209141). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim rekurentnim ali metastatskim SCCHN (ustna votlina, žrelo, grlo) v stadiju III/IV, pri katerih lokalno kurativno zdravljenje (kirurški poseg ali obsevanje s kemoterapijo ali brez nje) ni bilo mogoče, bolezen pa je med ali v 6 mesecih po zdravljenju z režimom na osnovi platine napredovala in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Predhodno zdravljenje na osnovi platine je bilo uvedeno v okviru adjuvantnega, neoadjuvantnega, primarnega ali ponovnega zdravljenja ali zdravljenja zasevkov. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja ali status humanega virusa papiloma (HPV). Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, s ponovljenim ali z metastatskim karcinomom nosnega dela žrela, ploščatoceličnim karcinomom neznanega primarnega izvora, žleze slinavke ali neploščatocelične histologije (npr. sluznični melanom) ali z aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa je zdravljenje potekalo z ustaljenim odmerjanjem ali z nižanjem odmerka kortikosteroida, ki je ustrezal odmerjanju < 10 mg prednizona na dan.

Skupno 361 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 240) ali na zdravljenje z zdravilom po izbiri raziskovalca: cetuksimab (n = 15) v polnilnem odmerku 400 mg/m^2 in nato v odmerku 250 mg/m^2 tedensko, metotreksat (n = 52) v odmerku od 40 do 60 mg/m^2 tedensko ali docetaksel (n = 54) v odmerku od 30 do 40 mg/m^2 tedensko. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje s cetuksimabom. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji, nato pa se je nadaljevalo vsakih 6 tednov. Zdravljenje z nivolumabom po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni in delež objektivnega odziva. Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih vrednostih 1 %, 5 % in 10 %.

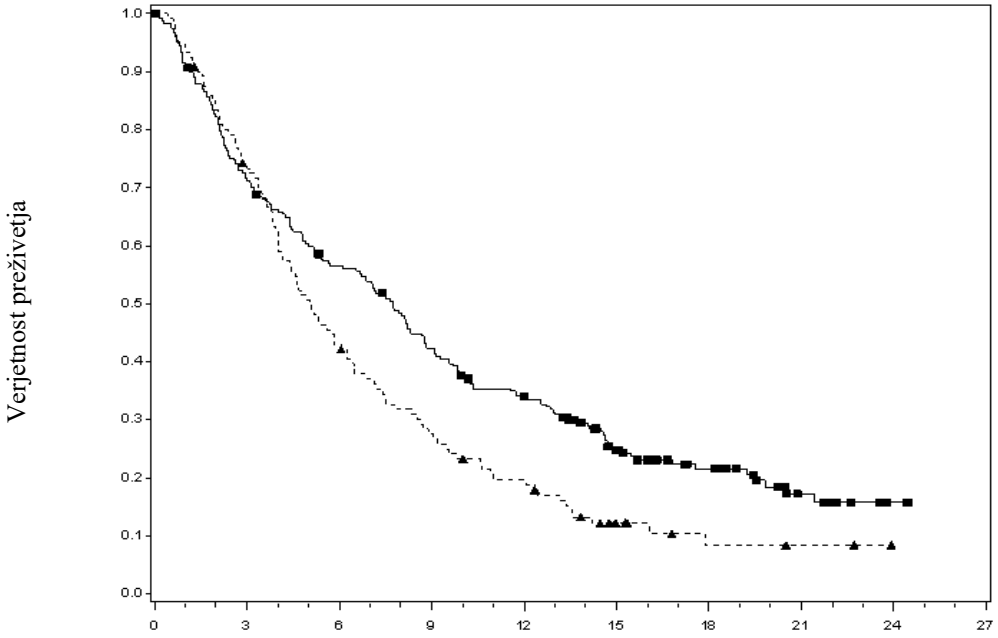
Pred randomizacijo so sistematično zbrali vzorce tumorskega tkiva z namenom izvedbe vnaprej predvidenih analiz učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon: 28–83), 31 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 5 % bolnikov pa ≥ 75 let. 83 % bolnikov je bilo moškega spola in 83 % bolnikov je bilo belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (20 %) ali 1 (78 %). 77 % bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev, 90 % bolnikov je imelo bolezen v IV. stadiju, 66 % bolnikov je imelo dve leziji ali več, 45 %

bolnikov se je predhodno zdravilo z eno linijo sistemskega zdravljenja, 34 % z dvema linijama sistemskega zdravljenja, 20 % pa s tremi linijami ali več sistemskega zdravljenja. 25 % bolnikov je bilo pozitivnih za HPV-16.

Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 11,4 meseca, je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z zdravilom po izbiri raziskovalca. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 24. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 48.

Slika 24: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209141)



Celokupno preživetje (meseci)

Število ogroženih oseb

nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
izbira raziskovalca								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 184/240), mediana in 95-% IZ: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - izbira raziskovalca (dogodki: 105/121), mediana in 95-% IZ: 5,06 (4,04; 6,24)

Preglednica 48: Rezultati učinkovitosti (študija CA209141)

	nivolumab (n = 240)	**izbira raziskovalca (n = 121)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,71	
(95-% IZ)	(0,55; 0,90)	
p-vrednost[b]	0,0048	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	nivolumab (n = 240)	izbira raziskovalca (n = 121)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Razmerje ogroženosti	0,87	
95-% IZ	(0,69; 1,11)	
p-vrednost	0,2597	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potrjeni objektivni odziv[c]	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95-% IZ)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Razmerje obetov (95-% IZ)	2,49 (1,07; 5,82)	
Popolni odziv (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Delni odziv (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost na osnovi testa log-rank, stratificiranega glede na predhodno zdravljenje s cetuksimabom; ustrezna O'Brien-Flemingova mejna vrednost signifikantne učinkovitosti je 0,0227.
[c] V skupini z nivolumabom sta bila dva bolnika s popolnim odzivom (CR) in sedem bolnikov z delnim odzivom (PR), ki so imeli ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 %.

Merljiva ekspresija PD-L1 tumorja je bila izmerjena pri 67 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 82 % bolnikov v skupini zdravljenja z zdravilom po izbiri raziskovalca. Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile med obema skupinama zdravljena uravnotežene (nivolumab v primerjavi z zdravilom po izbiri raziskovalca) pri vsaki vnaprej določeni stopnji ekspresije PD-L1 tumorja: ≥ 1 % (55 % v primerjavi z 62 %), ≥ 5 % (34 % v primerjavi s 43 %) ali ≥ 10 % (27 % v primerjavi s 34 %).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja v skupini zdravljenja z nivolumabom so pri vseh vnaprej določenih stopnjah ekspresije ugotovili večjo verjetnost izboljšanja preživetja v primerjavi z bolniki v skupini zdravljenja z zdravilom po izbiri raziskovalca. Obseg koristi za OS je bil pri stopnjah ekspresije PD-L1 tumorja ≥ 1 %, ≥ 5 % ali ≥ 10 % konsistenten (glejte preglednico 49).

Preglednica 49: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209141)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	izbira raziskovalca	
	Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja		
	Število dogodkov (število bolnikov)		**Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)**
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

V eksplorativni post-hoc analizi so z nevalidirano analizo analizirali ekspresijo PD-L1 tumorske celice in ekspresijo PD-L1 s tumorjem povezane imunske celice (TAIC; tumour-associated immune cell) v povezavi z obsegom učinka zdravljenja z nivolumabom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom po izbiri raziskovalca. Analiza je pokazala, da s koristjo zdravljenja z nivolumabom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom po izbiri raziskovalca ni povezana le ekspresija PD-L1 tumorske celice, temveč domnevno tudi ekspresija PD-L1 TAIC (glejte preglednico 50). Zaradi majhnega števila

bolnikov v podskupini in eksplorativne narave analize ti podatki ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Preglednica 50: Učinkovitost glede na ekspresijo PD-L1 tumorske celice in TAIC (študija CA209141)

	Mediana OS[a] (meseci) HR[b] (95-% IZ)		Mediana PFS[a] (meseci) HR[b] (95-% IZ)		ORR (%) (95-% IZ)[c]	
	nivolumab	**izbira raziskovalca**	**nivolumab**	**izbira raziskovalca**	**nivolumab**	**izbira raziskovalca**
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC obilno[d] (61 nivolumab, 47 izbira raziskovalca)	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 redko[d] (27 nivolumab, 14 izbira raziskovalca)	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 obilno[d] (43 nivolumab, 25 izbira raziskovalca)	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 redko[d] (27 nivolumab, 10 izbira raziskovalca)	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] Celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni sta ocenjeni s Kaplan-Meierjevo metodo.
[b] Razmerje ogroženosti (HR) v vsaki podskupini izhaja iz Coxovega modela proporcionalnih hazardov z zdravljenjem kot edino kovariato.
[c] Interval zaupanja za delež objektivnega odziva (ORR) je izračunan s Clopper-Pearsonovo metodo.
[d] PD-L1+ TAIC v mikrookolju tumorja so kvalitativno ocenili in na osnovi ocene patologa označili z izrazi "številno", "vmesno" in "redko". Skupini "številno" in "vmesno" so združili v skupino "obilno".

Bolnike s primarnim mestom raka v ustnem delu žrela po oceni raziskovalca so testirali na HPV (imunohistokemično [IHC] določanje p16). Korist za OS je bila opažena ne glede na status HPV (HPV-pozitivni: razmerje ogroženosti = 0,63; 95-% interval zaupanja: 0,38; 1,04, HPV-negativni: razmerje ogroženosti = 0,64; 95-% interval zaupanja: 0,40; 1,03 in HPV-neznano: razmerje ogroženosti = 0,78; 95-% interval zaupanja: 0,55; 1,10).

Izide zdravljenja o katerih so poročali bolniki (PROs, patient-reported outcomes) so ocenili s pomočjo vprašalnikov EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 in 3-stopenjskim EQ-5D. Pri spremljanju, ki je trajalo več kot 15 tednov, so bili izidi po poročanju bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom, stabilni, pri bolnikih, ki so bili dodeljeni na zdravljenje z zdravilom po izbiri raziskovalca, pa je bilo opazno pomembno pojemanje aktivnosti (npr. telesnih, družinskih, socialnih) in zdravstvenega stanja, pa tudi večjo bolezensko simptomatiko (npr. utrujenost, dispneja, izguba apetita, bolečina, senzorične težave, težave s socialnimi stiki). Podatke o izidih zdravljenja po poročanju bolnikov je treba interpretirati v kontekstu odprte zasnove študije in jih zato obravnavati previdno.

Napredovali urotelijski karcinom

Adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma

Randomizirana študija 3. faze adjuvantnega zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s placebom (študija CA209274)

Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v monoterapiji za adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma so vrednotili v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi študiji 3. faze (študija CA209274). V študijo so vključili bolnike (stare 18 let ali starejše) pri katerih je bila izvedena radikalna resekcija mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (MIUC – muscle invasive urothelial carcinoma), ki je izviral iz sečnega mehurja ali zgornjega dela sečil (pielon ali sečevod) in so imeli veliko tveganje za ponovitev. Patološki kriteriji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma, ki so opredelili, da gre za bolnike z visokim tveganjem, so bili ypT2-ypT4a ali ypN^+ pri odraslih bolnikih, ki so prejemali neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, in pT3-pT4a ali pN^+ pri odraslih bolnikih, ki niso prejemali neoadjuvantne kemoterapije s cisplatinom in niso bili primerni za adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom ali pa so jo zavrnili. V študijo so vključili bolnike ne glede na status PD-L1, ki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (ocena 2 po lestvici ECOG je bila dovoljena pri bolnikih, ki niso bili primerni za neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom). Ekspresija PD-L1 tumorskih celic je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Iz študije so izključili bolnike z znanimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi ali sumom nanje, bolnike, ki so se zdravili s katero koli od naslednjih oblik zdravljenja: kemoterapijo, obsevanjem, biološkimi zdravili za zdravljenje rakave bolezni, intravezikalno ali z raziskovalno obliko zdravljenja v 28 dneh pred prvim prejemom preučevanega zdravila.

Skupno 709 bolnikov so randomizirali na prejemanje nivolumaba v odmerku 240 mg (n = 353) vsaka 2 tedna ali placeba (n = 356) vsaka 2 tedna. Bolniki so preučevano zdravilo prejemali do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali najdaljše obdobje zdravljenja, ki je bilo 1 leto. Od teh je 282 bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; 140 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 142 bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo. Randomizacija je bila razslojena glede na patološki status bezgavk (N+ v primerjavi z N0/x z < 10 odstranjenih bezgavk v primerjavi z N0 z ≥ 10 odstranjenih bezgavk), ekspresijo PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 %/nedoločeno) in uporabo neoadjuvantne kemoterapije s cisplatinom. Slikovno vrednotenje tumorja je bilo od datuma prvega odmerka do 96. tedna izvedeno na vsakih 12 tednov, od 96. do 160. tedna na vsakih 16 tednov, nato pa na vsakih 24 tednov do ponovitve v neurotelijskem traktu ali prekinitve zdravljenja (kar se je zgodilo kasneje) za največ 5 let. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) pri vseh randomiziranih bolnikih in preživetje brez bolezni pri randomiziranih bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Preživetje brez bolezni je bilo opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve dokumentirane ponovitve po oceni raziskovalca (lokalni urotelijski trakt, lokalni neurotelijski trakt ali oddaljeno) ali datumom smrti (katerikoli vzrok), karkoli je nastopilo prej. Sekundarno merilo izida učinkovitosti je vključevalo celokupno preživetje (OS – overall survival).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starosti bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % je bila 66 let (razpon: 34−92 let), 76 % bolnikov je bilo moškega spola in 76 % bolnikov belcev. Dvainosemdeset odstotkov bolnikov je imelo mišično invazivni rak sečnega mehurja, 18 % bolnikov je imelo urotelijski karcinom zgornjega trakta (pielon in sečevod), 42 % bolnikov se je predhodno neoadjuvantno zdravilo s cisplatinom, 45 % bolnikov je bilo N+ pri radikalni resekciji, bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (61 %), 1 (37 %) ali 2 (2 %) in 7 % bolnikov je imelo vrednost hemoglobina < 10 g/dl.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (najkrajše obdobje spremljanja 6,3 meseca in mediana spremljanja skupine, ki je prejemala nivolumab, 22,1 meseca) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje DFS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi s placebom. Po ugotovitvah raziskovalca mediana DFS ni bila dosežena (95-% IZ: 21,19; ND) za nivolumab v primerjavi z 8,41 meseca (95-% IZ: 5,59; 21,19) za placebo, HR 0,55 (98,72-% IZ: 0,35; 0,85), p-vrednost = 0,0005. Primarna analiza preživetja brez bolezni je

vključevala cenzurirane podatke za novo zdravilo proti raku. Rezultati za preživetje brez bolezni s cenzuriranimi podatki za novo zdravilo proti raku in brez njih so bili konsistentni.

Pri dopolnjeni opisni analizi DFS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca in mediana spremljanja skupine, ki je prejemala nivolumab, 25,5 meseca) je bilo izboljšanje za DFS potrjeno.

Rezultati učinkovitosti iz te opisne dopolnjene analize so prikazani v preglednici 51 in na sliki 25.

Preglednica 51: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209274)

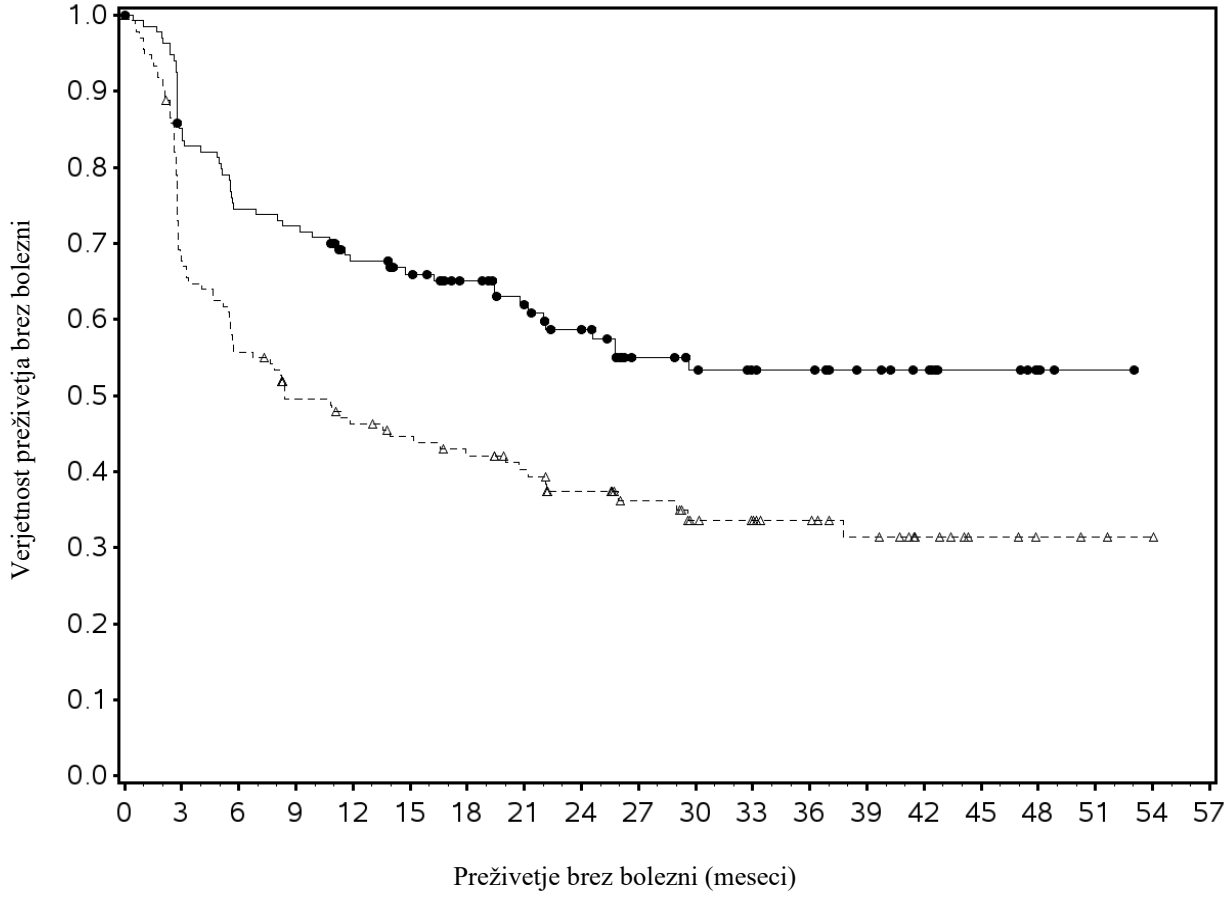
	nivolumab (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Preživetje brez bolezni	Najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca	
Dogodki (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[b]	ND (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

ND: ni doseženo; NE: neocenljivo.

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti. Razmerje ogroženosti je nivolumab nad placebom.

[b] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Slika 25: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209274)



Število ogroženih oseb

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

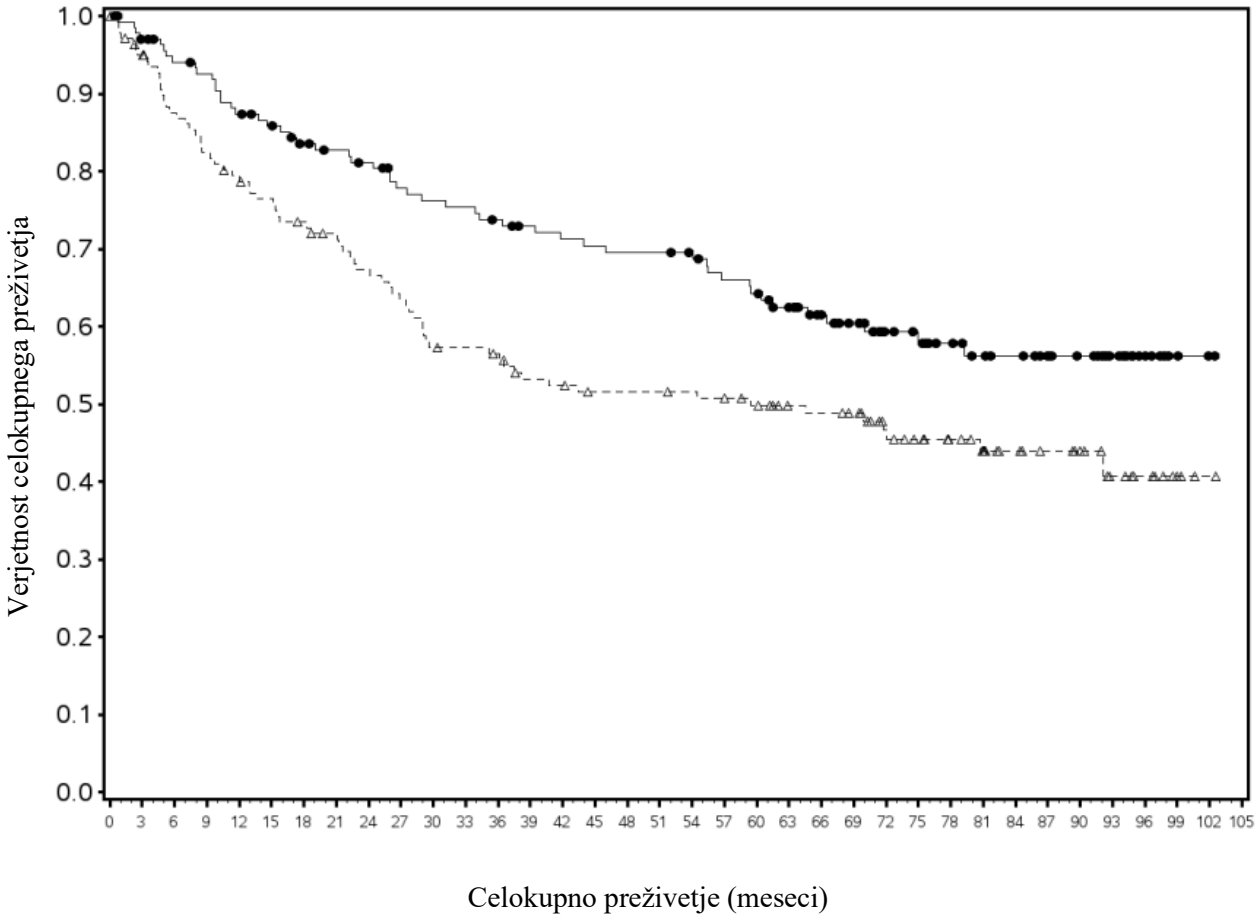
- - -△- - - placebo (dogodki: 85/142), mediana in 95-% IZ: 8,41 (5,59; 20,04)
—●—— nivolumab (dogodki: 56/140), mediana in 95-% IZ: ni podatka (22,11; ni podatka)

Najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca

V vmesni analizi OS podatki o celokupnem preživetju še niso bili zreli s HR = 0,63; (99,26-% IZ: od 0,38 do 1,02; p-vrednost = 0,0099). Mediana celokupnega preživetja v skupini, ki je prejemala nivolumab, ni bila dosežena, medtem ko je mediana celokupnega preživetja v primerjalni skupini znašala 59,43 meseca (95-% IZ: 29,14; ND) (glejte sliko 26).

Eksploratorna vnaprej določena opisna analiza po podskupinah je bila izvedena pri bolnikih na osnovi predhodnega neoadjuvantnega zdravljenja s cisplatinom.
V podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, ki so se predhodno neoadjuvantno zdravili s cisplatinom (n = 118), je DFS HR znašalo 0,37 (95-% IZ: 0,22; 0,64), mediana DFS v skupini, ki je prejemala nivolumab, ni bila dosežena, v skupini, ki je prejemala placebo, pa je znašala 8,41 meseca. V podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, ki se predhodno niso neoadjuvantno zdravili s cisplatinom (n = 164), je DFS HR znašalo 0,69 (95-% IZ: 0,44; 1,08), mediana DFS je v skupini, ki je prejemala nivolumab, znašala 29,67 meseca, v skupini, ki je prejemala placebo, pa 11,37 meseca.

Slika 26: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (študija CA209274)



Najkrajše obdobje spremljanja 52,9 meseca.

Randomizirana odprta študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209901)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, nato pa zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji so vrednotili v randomizirani odprti študiji CA209901 pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so bili primerni za zdravljenje s cisplatinom. V študijo so bile vključene osebe (stare 18 let ali starejše) s histološkimi ali citološkimi znaki metastatskega ali kirurško neoperabilnega prehodnoceličnega karcinoma (TCC – transitional cell carcinoma) urotelija, ki je vključeval pielon, sečevod, sečni mehur ali sečnico, in ki so bile primerne za zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom. Manjše histološke različice (skupno < 50 %) so bile sprejemljive (TCC je moral biti dominantna histologija). Vse osebe so morale imeti merljivo bolezen na podlagi računalniške tomografije (CT) ali slikanja z magnetno resonanco (MRI) v skladu z merili RECIST različice 1.1. Predhodna sistemska zdravljenja proti raku za metastatski ali kirurško neoperabilni urotelijski karcinom niso bila dovoljena. Predhodna neoadjuvantna kemoterapija ali predhodna adjuvantna kemoterapija na osnovi platine po radikalni cistektomiji je bila dovoljena, če je do ponovitve bolezni prišlo ≥ 12 mesecev po dokončanem zdravljenju. Predhodno intravezikalno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo dokončano vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravljenja v študiji. Kurativno zdravljenje z obsevanjem (s kemoterapijo ali brez nje) je bilo dovoljeno, če je bilo

zdravljenje dokončano ≥ 12 mesecev pred vključitvijo. Paliativna radioterapija je bila dovoljena, če je bila dokončana vsaj 2 tedna pred zdravljenjem.

Skupno 608 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom (n = 304) ali na zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom (n = 304). Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo) in metastaze v jetrih (da v primerjavi z ne). Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon: od 32 do 86), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in 12 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let; 23 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 72 % bolnikov je bilo belcev in 0,3 % bolnikov je bilo temnopoltih; 77 % je bilo moških in 23 % je bilo žensk. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bilo 0 (53 %) ali 1 (46 %). Bolniki v skupini z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom so se zdravili z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake tri tedne v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom v do 6 ciklih, po tem pa so bolniki prejemali nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne za skupno do 24 mesecev. Bolniki so prejeli gemcitabin v odmerku 1000 mg/m^2 v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 1. in 8. dan 3-tedenskega cikla zdravljenja ter cisplatin v odmerku 70 mg/m^2 v obliki 30–120-minutne intravenske infuzije na 1. dan 3-tedenskega cikla zdravljenja. Skupno 92 bolnikov (49 v skupini z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom ter 43 v skupini s cisplatinom in gemcitabinom) je zamenjalo zdravljenje s cisplatinom za zdravljenje s karboplatinom po najmanj enem ciklu cisplatina.

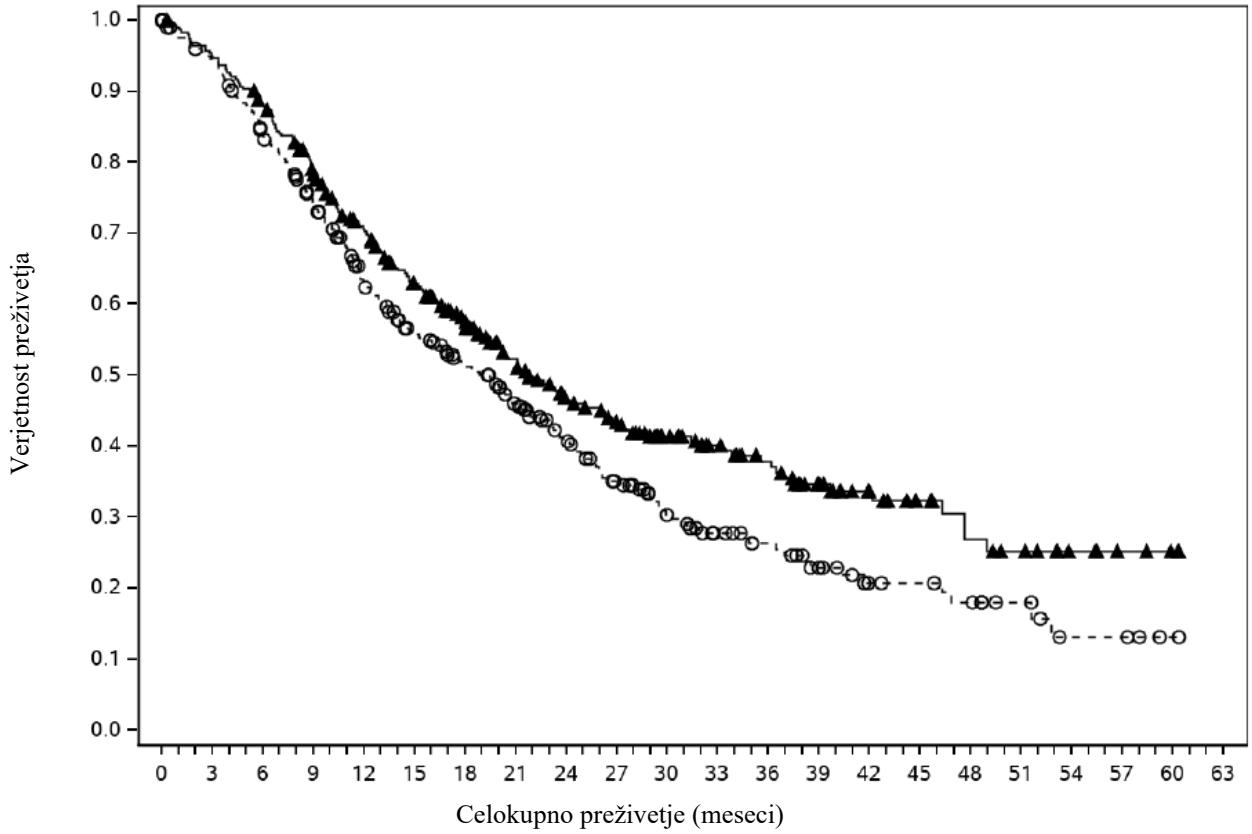
Študija je pokazala statistično pomembno korist za OS in PFS pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s cisplatinom in gemcitabinom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 52 ter na sliki 27 in sliki 28.

Preglednica 52: Rezultati učinkovitosti (študija CA209901)

	nivolumab in kemoterapija cisplatin-gemcitabin (n = 304)	**kemoterapija cisplatin-gemcitabin (n = 304)**
Celokupno preživetje[a]		
Dogodki	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0171	
Preživetje brez napredovanja bolezni[a]		
Dogodki	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
p-vrednost[c]	0,0012	
Delež objektivnega odziva		
Bolniki z odzivom	175 (57,6)	131 (43,1)
(95-% IZ)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene
[b] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti.
[c] 2-stranska p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank.

Slika 27: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209901)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin

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

kemoterapija gemcitabin-cisplatin

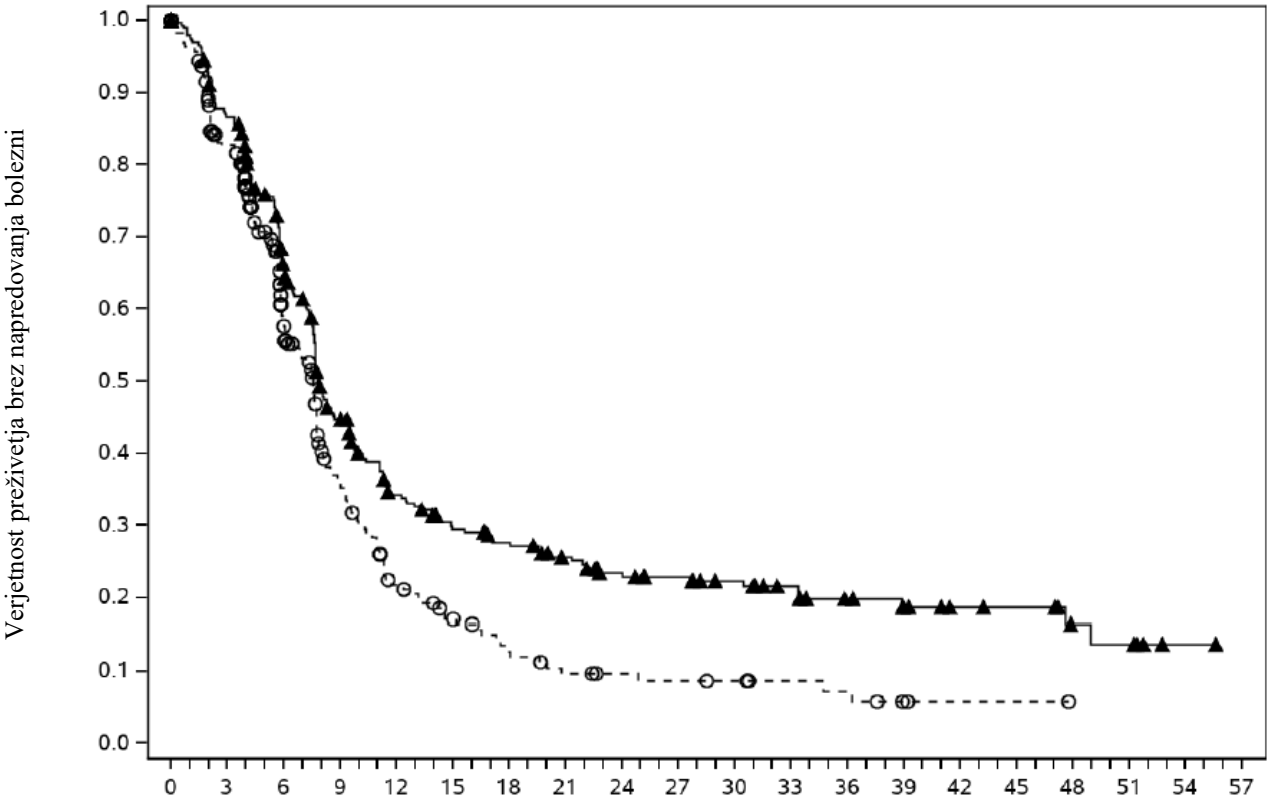
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

——▲—— nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 172/304), mediana in 95-% IZ: 21,72 (18,63; 26,38)

- - -❍- - - kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 193/304), mediana in 95-% IZ: 18,85 (14,72; 22,44)

Na osnovi kliničnih podatkov na presečni dan: 9. maj 2023, najkrajše obdobje spremljanja 7,4 meseca

Slika 28: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS (študija CA209901)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin																				
304	253	179	116	82	65	57	49	41	36	31	26	19	14	11	10	10	6	5	1	0
kemoterapija gemcitabin-cisplatin																				
304	223	119	63	35	25	17	12	12	10	9	8	6	5	2	1	1	0	0	0	0

—▲—— nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 211/304), mediana in 95-% IZ: 7,92 (7,62; 9,49)

- - -❍- - - kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 191/304), mediana in 95-% IZ: 7,56 (6,05; 7,75)

Na osnovi kliničnih podatkov na presečni dan: 9. maj 2023, najkrajše obdobje spremljanja 7,4 meseca

Primarna analiza PFS je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravljenje raka pred napredovanjem bolezni (preglednica 52). Rezultati za PFS s cenzuriranimi podatki za novo zdravilo proti raku in brez njih pred napredovanjem bolezni so bili konsistentni.

Odprta študija 2. faze (študija CA209275)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom so vrednotili v multicentrični, odprti, enoskupinski študiji 2. faze (CA209275).

V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju že napredovale ali metastatske bolezni s kemoterapijo, ki je vključevala platino, oziroma je bolezen napredovala v 12 mesecih neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo, ki je vključevala platino. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in so bili vključeni ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Izključili so tudi bolnike z zasevki v jetrih, ki so se predhodno zdravili z več kot 2 linijama kemoterapije.

Učinkovitost so ovrednotili pri skupno 270 bolnikih, ki so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna. Najkrajše obdobje spremljanja je znašalo

8,3 meseca. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 8 tednov po začetku zdravljenja in se je do 48. tedna nadaljevalo na vsakih 8 tednov, kasneje pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje iz drugih razlogov in ne zaradi napredovanja bolezni, se je vrednotenje tumorja nadaljevalo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist, napredovanje bolezni ni bilo hitro in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva, kar je bilo ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - Blinded Independent Central Review). Dodatna merila učinkovitosti vključujejo trajanje odziva, preživetje brez napredovanja bolezni in OS.

Mediana starost bolnikov je bila 66 let (razpon: 38 do 90), 55 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 14 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (86 %) in moškega spola (78 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (54 %) ali 1 (46 %).

Preglednica 53: Rezultati učinkovitosti (študija CA209275)[a]

	nivolumab (n = 270)
Potrjeni objektivni odziv	54 (20,0 %)
(95-% IZ)	(15,4; 25,3)
Popolni odziv (CR)	8 (3,0 %)
Delni odziv (PR)	46 (17,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	60 (22,2 %)
Mediana trajanja odziva[b]	
Meseci (razpon)	10,4 ($1,9^{+}$–$12,0^{+}$)
Mediana časa do odziva	
Meseci (razpon)	1,9 (1,6; 7,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni	
Dogodki (%)	216 (80)
Mediana (95-% IZ) v mesecih	2,0 (1,9; 2,6)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	26,1 (20,9; 31,5)
Celokupno preživetje[c]	
Dogodki (%)	154 (57)
Mediana (95-% IZ) v mesecih	8,6 (6,05; 11,27)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	41,0 (34,8; 47,1)

	Stopnja ekspresije PD-L1 tumorja	
	< 1 %	**≥ 1 %**
Potrjeni objektivni odziv (95-% IZ)	16 % (10,3; 22,7) n = 146	25 % (17,7; 33,6) n = 124
Mediana trajanja odziva Meseci (razpon)	10,4 (3,7; $12,0^{+}$)	ni dosežena ($1,9^{+}$; $12,0^{+}$)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana (95-% IZ) v mesecih	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Celokupno preživetje		
Mediana (95-% IZ) v mesecih	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"+" označuje cenzurirane podatke.

[a] Mediana spremljanja 11,5 meseca.

[b] Nestabilni podatki zaradi omejenega trajanja odziva.

[c] Vključuje 4 z uporabo zdravila povezane smrtne izide: 1 pnevmonitis, 1 akutno respiratorno odpoved, 1 respiratorno odpoved in 1 kardiovaskularno odpoved.
NE: neocenljivo.

Rezultati post-hoc eksploratornih analiz kažejo, da lahko pri bolnikih z majhno ekspresijo PD-L1 tumorja (npr. < 1 %) do brez nje h kliničnemu izidu pripomorejo druge lastnosti bolnika (npr. metastaze v jetrih, visceralne metastaze, vrednost hemoglobina < 10 g/dl v izhodišču in stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG = 1).

Odprta študija 1./2. faze (študija CA209032)
Študija CA209032 je bila odprta študija 1./2. faze z več kohortami, ki je vključevala kohorto 78 bolnikov (vključno z 18 osebami, ki so prejele predvideno navzkrižno zdravljenje s kombinacijo nivolumaba v odmerku 3 mg/kg in ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg) s podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v študiji CA209275 zdravljenja urotelijskega karcinoma z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji. Po najkrajšem obdobju spremljanja 9 mesecev je z raziskovalčevo oceno potrjeni delež objektivnega odziva znašal 24,4 % (95-% interval zaupanja: 15,3; 35,4). Mediana trajanja odziva ni bila dosežena (razpon: 4,4–16,6+ meseca). Mediana OS je znašala 9,7 meseca (95-% interval zaupanja: 7,26; 16,16). Ocenjeni delež OS v 6. mesecu je znašal 69,2 % (interval zaupanja: 57,7; 78,2), v 12. mesecu pa 45,6 % (interval zaupanja: 34,2; 56,3).

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H, ki se še niso zdravili zaradi metastaz
Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke z znanim statusom MSI-H ali dMMR tumorja so ocenili v randomizirani, večskupinski, odprti študiji 3. faze (CA2098HW). Preučevane skupine zdravljenja so vključevale nivolumab v monoterapiji, nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom ali kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Status MSI-H ali dMMR tumorja so določili v skladu z običajno lokalno prakso z uporabo testa PCR, sekvenciranja naslednje generacije ali imunohistokemije. Oceno statusa MSI-H s testom PCR (Idylla MSI) in oceno statusa dMMR z imunohistokemijo (test Omnis MMR) v centralnem laboratoriju so izvedli retrospektivno z uporabo vzorcev tumorja bolnikov, uporabljenih za določanje statusa MSI-H/dMMR v lokalnih laboratorijih. Bolniki, pri katerih so v centralnem laboratoriju z enim od navedenih testov potrdili status MSI-H/dMMR, so predstavljali primarno populacijo za oceno učinkovitosti. Iz študije so bili izključeni bolniki z metastazami v možganih, ki so bili simptomatski, imeli aktivno avtoimunsko bolezen, uporabljali sistemske kortikosteroide ali imunosupresive oziroma se zdravili z zaviralci kontrolnih točk. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto tumorja (na desni ali levi strani). Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejemala kemoterapijo, so lahko začeli prejemati kombinirano zdravljenje z nivolumabom in ipilimumabom, ko je prišlo do napredovanja bolezni po oceni BICR.

V študiji so randomizirali skupno 303 bolnike, ki se še niso zdravili zaradi metastaz, in sicer 202 bolnika v skupino, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, in 101 bolnika v skupino, ki je prejemala kemoterapijo. Med temi bolniki jih je 255 imelo status MSI-H/dMMR, ki so ga potrdili v centralnem laboratoriju, in sicer 171 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, in 84 bolnikov v skupini, ki je prejemala kemoterapijo. Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, so prejeli 240 mg nivolumaba vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini s kemoterapijo so prejemali: mFOLFOX6 (oksaliplatin, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek oksaliplatina 85 mg/m^2, levkovorina 400 mg/m^2 in fluorouracila 400 mg/m^2, ki mu je sledil odmerek fluorouracila 2400 mg/m^2 v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m^2, apliciran pred shemo mFOLFOX6, vsaka 2 tedna, ali FOLFIRI (irinotekan, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek irinotekana 180 mg/m^2, levkovorina

400 mg/m^2 in fluorouracila 400 mg/m^2 ter fluorouracil v odmerku 2400 mg/m^2 v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m^2, apliciran pred shemo FOLFIRI, vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Ocene tumorjev po merilih RECIST različice 1.1 so prvih 24 tednov izvajali vsakih 6 tednov, nato do 96. tedna vsakih 8 tednov, do 146. tedna vsakih 16 tednov in zatem vsakih 24 tednov.

Izhodiščne lastnosti vseh randomiziranih bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni, so bile naslednje: mediana starosti je bila 63 let (razpon: od 21 do 87), 46 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 18 % bolnikov pa ≥ 75 let; 46 % bolnikov je bilo moškega spola in 86 % bolnikov je bilo belcev. Izhodiščni oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG sta bili 0 (54 %) in ≥ 1 (46 %); tumor je bil pri 68 % bolnikov na desni strani in pri 32 % bolnikov na levi strani; od 223 bolnikov z znanim statusom jih je 39 imelo potrjen Lynchev sindrom. Izhodiščne lastnosti bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni in pri katerih so v centralnem laboratoriju potrdili status MSI-H/dMMR, so bile konsistentne z izhodiščnimi lastnostmi vseh randomiziranih predhodno nezdravljenih bolnikov. Od 101 bolnika, randomiziranega na prejemanje kemoterapije, jih je 88 prejemalo kemoterapijo po protokolu, ki je vključevala režime z oksaliplatinom (58 %) in režime z irinotekanom (42 %). Poleg tega je 66 bolnikov prejemalo tudi tarčno zdravilo, in sicer bevacizumab (64 %) ali cetuksimab (11 %).

Primarno merilo izida učinkovitosti v študiji je bilo PFS po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1. Dodatna merila učinkovitosti so vključevala ORR po oceni BICR, OS in trajanje odziva.

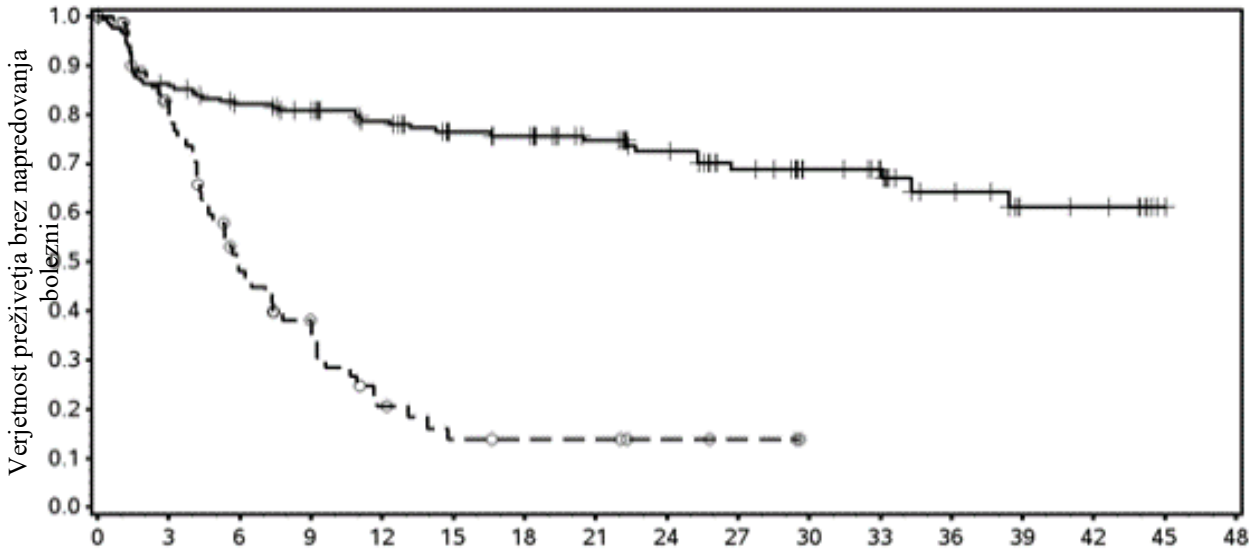
Primarni opazovani dogodek v študiji je bil ob načrtovani vmesni analizi dosežen, saj so ugotovili statistično pomembno izboljšanje PFS po oceni BICR pri bolnikih z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju, v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejemala kemoterapijo. Rezultati PFS po oceni BICR so predstavljeni v preglednici 54 in na sliki 29. V času te vmesne analize drugih opazovanih dogodkov, vključno s podatki iz skupine, ki je prejemala nivolumab v monoterapiji, niso preskusili zaradi hierarhije preskusov.

Preglednica 54: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja raka debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenega v centralnem laboratoriju (CA2098HW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	**kemoterapija (n = 84)**
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	48 (28 %)	52 (62 %)
Razmerje ogroženosti	0,21	
95-% IZ	(0,14; 0,32)	
p-vrednost[b]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	ND (38,4; ND)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Mediana spremljanja 31,5 meseca (razpon: od 6,1 do 48,4 meseca).
[b] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.

Slika 29: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju (CA2098HW)



Preživetje brez napredovanja bolezni (meseci)

Število ogroženih oseb

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

—+—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 48/171), mediana in 95-% IZ: ni podatka (38,44; ni podatka)

- - - ❍ - - - kemoterapija (dogodki: 52/84), mediana in 95-% IZ: 5,85 (4,37; 7,79)

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H so vrednotili v multicentrični, odprti, enoskupinski študiji 2. faze (CA209142).

V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) z lokalno določenim dMMR ali MSI-H statusom, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju s fluoropirimidinom in oksaliplatinom ali irinotekanom oziroma tistih bolnikih, ki takšnega zdravljenja niso prenašali. Pri bolnikih, pri katerih je bilo nazadnje uvedeno adjuvantno zdravljenje, je bolezen morala napredovati med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zaključku zadnjega adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in so bili vključeni ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili.

Skupno 119 bolnikov se je zdravilo z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg, ki so ga prejemali v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo dokler je bila prisotna klinična korist oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST, različica 1.1, so prvih 24 tednov izvajali na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) po oceni raziskovalca. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) in stopnja obvladovanja bolezni. Analiza ORR je

vključevala trajanje odziva in čas do nastopa odziva. Eksplorativna merila izida učinkovitosti so vključevala preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS).

Mediana starost bolnikov je bila 58 let (razpon: 21–88), 32 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9 % bolnikov pa ≥ 75 let. 59 % bolnikov je bilo moškega spola in 92 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (45 %) ali 1 (55 %). Mutacije BRAF so bile prisotne pri 25 % bolnikov, mutacije KRAS pri 37 % bolnikov, pri 12 % bolnikov pa stanje mutacij ni bilo znano. Od 119 zdravljenih bolnikov se je 109 bolnikov predhodno zdravilo s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina zaradi metastaz, 9 bolnikov pa adjuvantno. Pred vključitvijo v študijo je od 119 zdravljenih bolnikov 118 bolnikov (99 %) kot del predhodnega zdravljenja prejemalo fluorouracil, 111 bolnikov (93 %) oksaliplatin, 87 bolnikov (73 %) pa irinotekan. 82 bolnikov (69 %) se je predhodno zdravilo s fluoropirimidinom, oksaliplatinom in irinotekanom. Z enim predhodnim zdravljenjem se je zdravilo 23 % bolnikov, z dvema 36 % bolnikov, s tremi 24 % bolnikov, s štirimi predhodnimi zdravljenji ali več pa 16 % bolnikov. Z zaviralcem EGFR se je predhodno zdravilo 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti (najkrajše obdobje spremljanja 46,9 meseca; mediana spremljanja 51,1 meseca) so prikazani v preglednici 55.

Preglednica 55: Rezultati učinkovitosti (študija CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potrjeni objektivni odziv, n (%)	77 (64,7)
(95-% IZ)	(55,4; 73,2)
Popolni odziv (CR), n (%)	15 (12,6)
Delni odziv (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	25 (21,0)
Trajanje odziva	
Mediana (razpon), meseci	ND (1,4; 58,0+)
Mediana časa do odziva	
Meseci (razpon)	2,8 (1,1; 37,1)

* po oceni raziskovalca
"+" označuje cenzurirane podatke.
ND = ni doseženo

Po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) je ORR znašal 61,3 % (95-% IZ: 52,0; 70,1), vključno z deležem popolnega odziva (CR) 20,2 % (95-% IZ: 13,4; 28,5), deležem delnega odziva (PR) 41,2 % (95-% IZ: 32,2; 50,6) in deležem stabilne bolezni, o kateri so poročali pri 22,7 % bolnikov. Ocena BICR je v glavnem konsistentna z oceno raziskovalcev. Potrjene odzive so opazili ne glede na status mutacij BRAF ali KRAS in stopnje ekspresije PD-L1 tumorja.

Od 119 bolnikov je bilo 11 bolnikov (9,2 %) starih ≥ 75 let. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je ORR po oceni raziskovalca znašal 45,5 % (95-% IZ: 16,7; 76,6).

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Randomizirana študija 3. faze nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo in nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo pri prvi liniji zdravljenja (študija CA209648)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji (študija CA209648). V študijo so vključili odrasle bolnike (stare 18 let ali starejše) s predhodno nezdravljenim, neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma). Bolnike so vključili ne glede na status ekspresije PD-L1 tumorja, ekspresijo PD-L1 tumorskih celic pa so določili s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Bolniki so morali imeti ploščatocelični karcinom ali adenoskvamozni

karcinom požiralnika, ki ni bil primeren za zdravljenje s kemoradiacijo in/ali operativno. Predhodno adjuvantno, neoadjuvantno ali definitivno zdravljenje s kemoterapijo, radioterapijo ali kemoradioterapijo je bilo dovoljeno, če je bilo kot del začetnega režima kurativnega zdravljenja pred vključitvijo v preskušanje. Bolnike, ki so imeli izhodiščno oceno stanja telesne zmogljivosti ≥ 2, zasevke v možganih, ki so povzročali simptome, aktivno avtoimunsko bolezen, so uporabljali sistemske kortikosteroide ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz študije izključili. Randomizacija je bila razslojena glede na status PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno), regijo (vzhodna Azija v primerjavi s preostalo Azijo v primerjavi s preostalim svetom), stanje telesne zmogljivost po lestvici ECOG (0 v primerjavi z 1) in število organov z metastazami (≤ 1 v primerjavi z ≥ 2).

Skupno 970 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 325), nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo (n = 321) ali s kemoterapijo (n = 324). Od teh bolnikov je 473 bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, 158 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom, 158 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo in 157 bolnikov v skupini zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov, bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo pa so prejemali nivolumab v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna na 1. in 15. dan, fluorouracil v odmerku 800 mg/m^2/dan intravensko na 1. do 5. dan (5 dni) in cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 intravensko na 1. dan (4-tedenski cikel). Bolniki v skupini zdravljenja s kemoterapijo so prejemali fluorouracil v odmerku 800 mg/m^2/dan intravensko na 1. do 5. dan (5 dni) in cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 intravensko na 1. dan (4-tedenski cikel). Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka ipilimumaba, so lahko nadaljevali zdravljenje z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo pri katerih je bilo zdravljenje s fluorouracilom in/ali cisplatinom prekinjeno, so zdravljenje z ostalimi komponentami režima zdravljenja lahko nadaljevali.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starost bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1% je bila 63 let (razpon: 26−85), 8,2 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 81,8 % bolnikov je bilo moškega spola, 73,1 % bolnikov je bilo Azijcev in 23,3 % bolnikov belcev. Bolniki so imeli histološko potrjen ploščatocelični karcinom (98,9 %) ali adenoskvamozni karcinom (1,1 %) požiralnika. Izhodiščna ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (45,2 %) ali 1 (54,8 %).

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in celokupno preživetje, ovrednoteno pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Sekundarni opazovani dogodki pri vnaprej določenih hierarhičnih testiranjih so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in delež objektivnega odziva (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) pri vseh randomiziranih bolnikih. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST različica 1.1 so do vključno 48. tedna izvajali vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Pri primarni vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 13,1 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 56.

Preglednica 56: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)

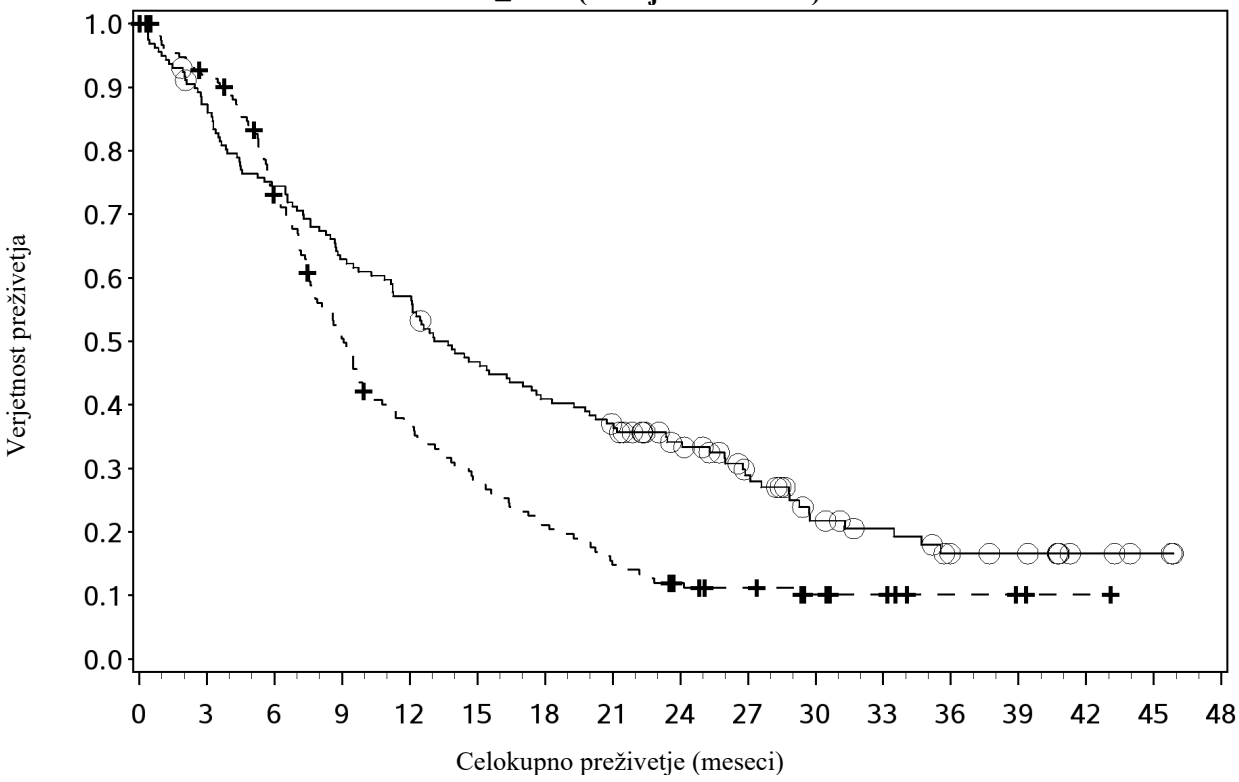
	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterapija[a] (n = 157)
Celokupno preživetje		
Dogodki	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Razmerje ogroženosti (98,6-% IZ)[b]	0,64 (0,46; 0,90)	
p-vrednost[c]	0,0010	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni[e]		
Dogodki	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Razmerje ogroženosti (98,5-% IZ)[b]	1,02 (0,73; 1,43)	
p-vrednost[c]	0,8958	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Delež objektivnega odziva, n (%)[e]	56 (35,4)	31 (19,7)
(95-% IZ)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Popolni odziv	28 (17,7)	8 (5,1)
Delni odziv	28 (17,7)	23 (14,6)
Trajanje odziva[e]		
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Razpon	1,4+; 34,5+	1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracil in cisplatin.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.
[d] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[e] Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Pri dopolnjeni opisni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev je bilo izboljšanje celokupnega preživetja konsistentno s primarno analizo. Mediana celokupnega preživetja je znašala 13,70 meseca (95-% IZ: 11,24; 17,41) za nivolumab in ipilimumab v primerjavi z 9,07 meseca (95-% IZ: 7,69; 10,02) za kemoterapijo (HR = 0,63; 95-% IZ: 0,49; 0,82). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 4,04 meseca (95-% IZ: 2,40; 4,93) za nivolumab in ipilimumab v primerjavi s 4,44 meseca (95-% IZ: 2,89; 5,82) za kemoterapijo (HR = 1,02; 95-% IZ: 0,77; 1,34). Delež objektivnega odziva je znašal 35,4 % (95-% IZ: 28,0; 43,4) za nivolumab in ipilimumab v primerjavi z 19,7 % (95-% IZ: 13,8; 26,8) za kemoterapijo.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev sta prikazani na sliki 30.

Slika 30: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)



Število ogroženih oseb

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

—○—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 119/158), mediana in 95-% IZ: 13,70 (11,24; 17,41)
- - - + - - - kemoterapija (dogodki: 130/157), mediana in 95-% IZ: 9,07 (7,69; 10,02)
Na osnovi podatkov na presečni dan 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in celokupno preživetje pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Sekundarni opazovani dogodki pri vnaprej določenih hierarhičnih testiranjih so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in delež objektivnega odziva (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) pri vseh randomiziranih bolnikih. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST različica 1.1 so do vključno 48. tedna izvajali vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Pri primarni vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,9 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 57.

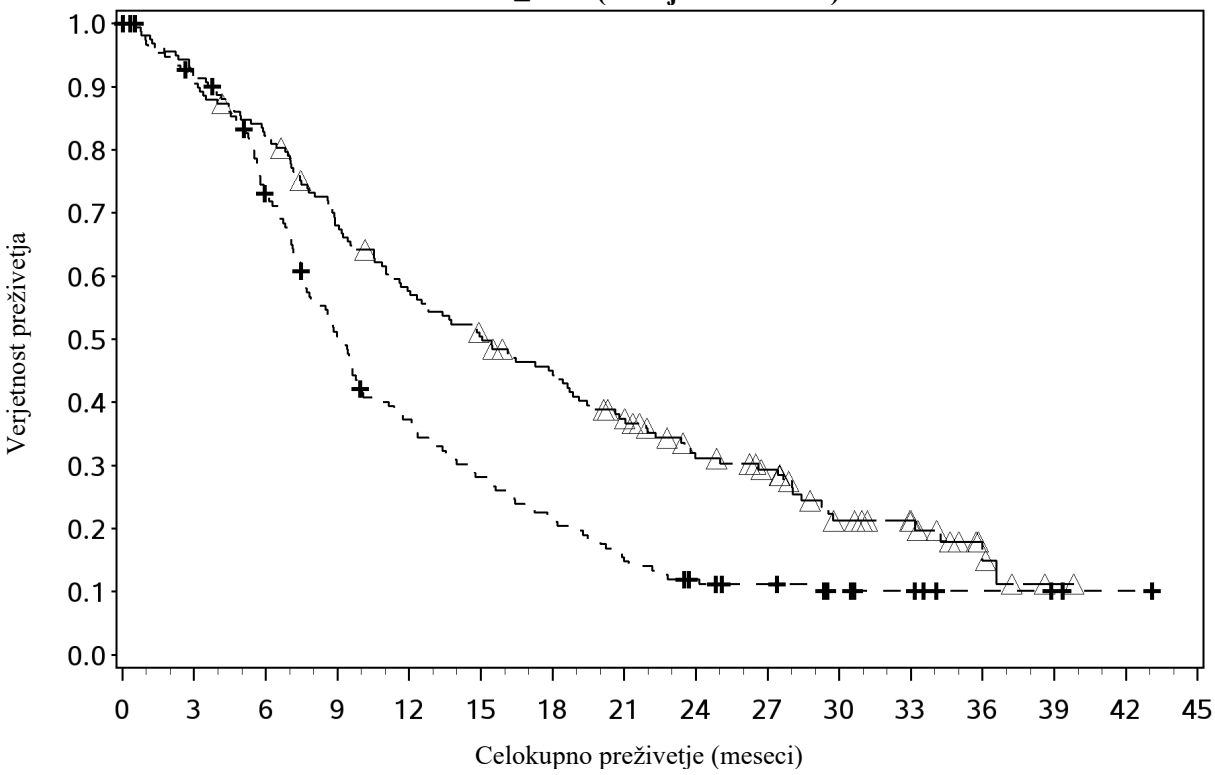
Preglednica 57: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)

	nivolumab + kemoterapija (n = 158)	kemoterapija[a] (n = 157)
Celokupno preživetje		
Dogodki	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Razmerje ogroženosti (99,5-% IZ)[b]	0,54 (0,37; 0,80)	
p-vrednost[c]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni[e]		
Dogodki	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Razmerje ogroženosti (98,5-% IZ)[b]	0,65 (0,46; 0,92)	
p-vrednost[c]	0,0023	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Delež objektivnega odziva, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95-% IZ)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Popolni odziv	26 (16,5)	8 (5,1)
Delni odziv	58 (36,7)	23 (14,6)
Trajanje odziva[e]		
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Razpon	1,4+; 34,6	1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracil in cisplatin.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.
[d] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[e] Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Pri dopolnjeni opisni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev je bilo izboljšanje celokupnega preživetja konsistentno s primarno analizo. Mediana celokupnega preživetja je znašala 15,05 meseca (95-% IZ: 11,93; 18,63) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi z 9,07 meseca (95-% IZ: 7,69; 10,02) za kemoterapijo (HR = 0,59; 95-% IZ: 0,46; 0,76). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 6,93 meseca (95-% IZ: 5,68; 8,35) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi s 4,44 meseca (95-% IZ: 2,89; 5,82) za kemoterapijo (HR = 0,66; 95-% IZ: 0,50; 0,87). Delež objektivnega odziva je znašal 53,2 % (95-% IZ: 45,1; 61,1) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi z 19,7 % (95-% IZ: 13,8; 26,8) za kemoterapijo.
Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev sta prikazani na sliki 31 in sliki 32.

Slika 31: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)



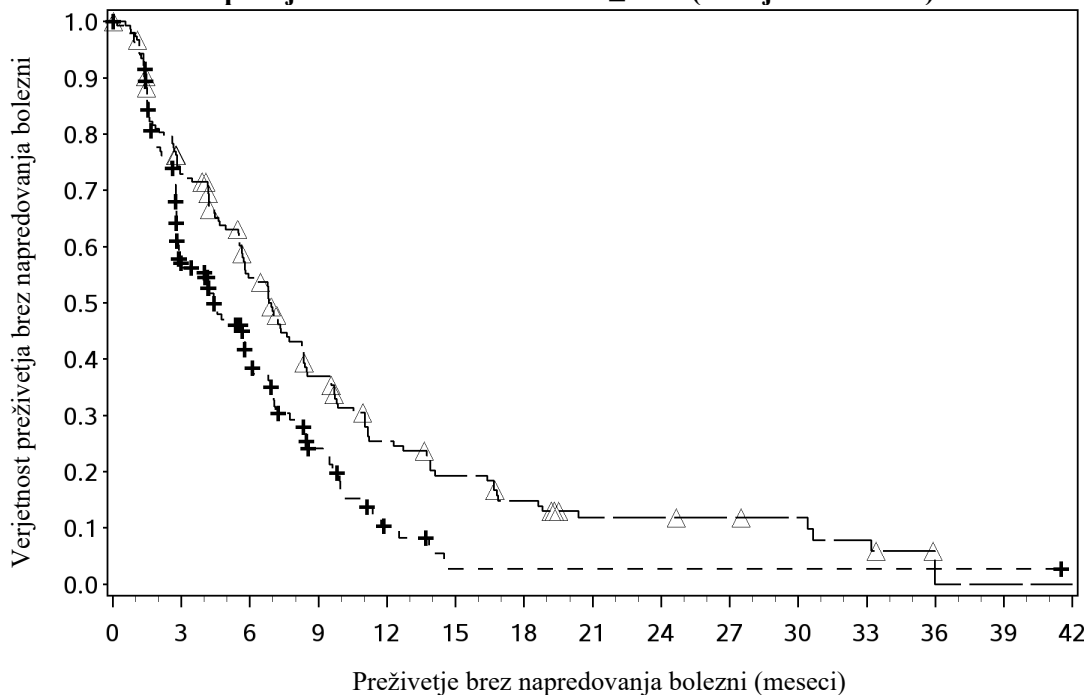
Število ogroženih oseb

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

- - -△- - - nivolumab + kemoterapija (dogodki: 118/158), mediana in 95-% IZ: 15,05 (11,93; 18,63)
- - -+- - - kemoterapija (dogodki: 130/157), mediana in 95-% IZ: 9,07 (7,69; 10,02)

Na osnovi podatkov na presečni dan 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Slika 32: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
kemoterapija														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - nivolumab + kemoterapija (dogodki: 123/158), mediana in 95-% IZ: 6,93 (5,65; 8,35)
- - -+- - - kemoterapija (dogodki: 101/157), mediana in 95-% IZ: 4,44 (2,89; 5,82)

Na osnovi podatkov na presečni dan 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Randomizirana študija 3. faze nivolumaba v monoterapiji pri predhodno že zdravljenih bolnikih (ONO-4538-24/CA209473)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg kot samostojnega zdravila za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma) so vrednotili v randomizirani, odprti, z učinkovino nadzorovani študiji 3. faze (ONO-4538-24/CA209473). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 20 let ali starejši), ki se vsaj na en režim kombiniranega zdravljenja na osnovi fluoropirimidina in platine niso odzvali ali ga niso prenašali, bolnike pa so vključili ne glede na nivo ekspresije PD-L1 tumorja. Bolnike, ki se na zdravljenje s taksani niso odzvali ali ga niso prenašali, bolnike z zasevki v možganih, ki so imeli simptome ali so potrebovali zdravljenje, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in bolnike z očitnim vraščanjem tumorja v sosednje organe požiralnika (npr. aorta ali dihala) so iz študije izključili.

Skupno 419 bolnikov so v razmerju 1 : 1 randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 240 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 210) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca: bodisi docetaksel (n = 65) v odmerku 75 mg/m^2 intravensko vsake 3 tedne, bodisi paklitaksel (n = 144) v odmerku 100 mg/m^2 intravensko enkrat na teden v trajanju 6 tednov, ki mu je nato sledil 1 teden brez zdravljenja. Randomizacija je bila stratificirana glede na lokacijo (Japonska v primerjavi z ostalim svetom), število organov z zasevki (≤ 1 v primerjavi z ≥ 2) in ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno). Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala, kar je ocenil raziskovalec po merilih RECIST, različica 1.1, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Vrednotenje tumorja so prvo leto izvajali na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Zdravljenje po začetnem napredovanju

bolezni po oceni raziskovalca je bilo pri bolnikih, ki so prejemali nivolumab, dovoljeno, če napredovanje bolezni ni bilo hitro in je po oceni raziskovalca pri njih bila prisotna korist zdravljenja, so zdravljenje prenašali, imeli stabilno stanje telesne zmogljivosti, zdravljenje po napredovanju bolezni pa ne bi pomenilo odložitve nujno potrebne intervencije za preprečitev resnih zapletov, povezanih z napredovanjem bolezni (npr. zasevki v možganih). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva (ORR) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določeni vrednosti 1 %. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 65 let (razpon: 33–87), 53 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 10 % bolnikov pa ≥ 75 let, 87 % bolnikov je bilo moškega spola, 96 % bolnikov je bilo azijskega porekla in 4 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (50 %) ali 1 (50 %).

Pri najkrajšem obdobju spremljanja 17,6 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 58 in na sliki 33.

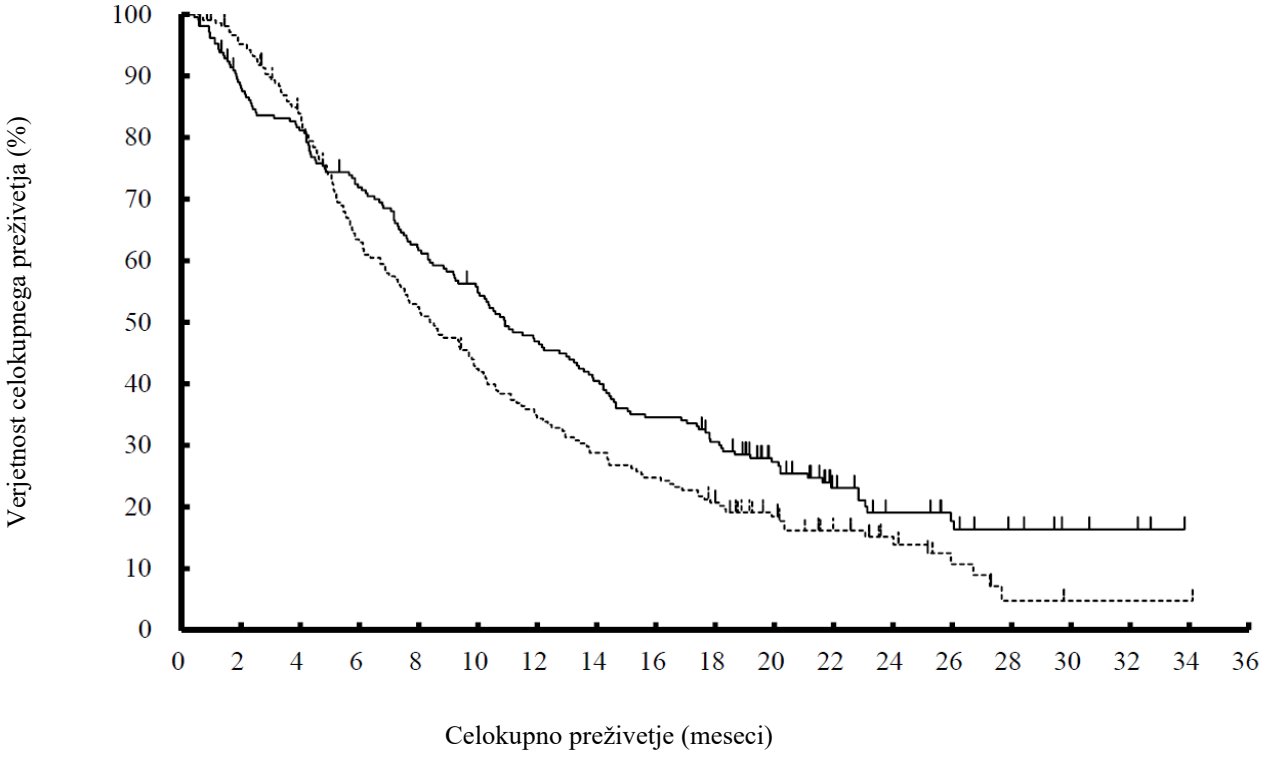
V skupini z nivolumabom je v prvih 2,5 meseca umrl večji delež bolnikov (32/210, 15,2 %) kot v skupini s kemoterapijo (15/209, 7,2 %). Specifičnega dejavnika (dejavnikov), povezanega (povezanih) z zgodnejšo umrljivostjo, niso odkrili.

Preglednica 58: Rezultati učinkovitosti (študija ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	**izbira raziskovalca (n = 209)**
Celokupno preživetje[a]		
Dogodki	160 (76 %)	173 (83 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0189	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Delež objektivnega odziva[d,e]	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95-% IZ)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Popolni odziv	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delni odziv	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabilna bolezen	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Mediana trajanja odziva (95-% IZ) (meseci)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni [a]		
Dogodki	187 (89 %)	176 (84 %)
Mediana (95-% IZ) (meseci)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Na osnovi ITT analize.
[b] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi stratificiranega testa log-rank.
[d] Na osnovi analize skupine bolnikov z ovrednotenim odzivom (RES – Response Evaluable Set); n = 171 v skupini z nivolumabom in n = 158 v skupini zdravljenja po izbiri raziskovalca.
[e] Nesignifikantno; p-vrednost 0,6323.

Slika 33: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija ONO-4538-24/CA209473)



Število ogroženih oseb

nivolumab																		
210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
zdravilo po izbiri raziskovalca																		
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

———— nivolumab - - - - - - zdravilo po izbiri raziskovalca

Od 419 bolnikov je 48 % bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 %. Preostalih 52 % bolnikov je imelo ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 %. V podskupini bolnikov s pozitivnim statusom PD-L1 tumorja je razmerje ogroženosti (HR) za OS znašalo 0,69 (95-% IZ: 0,51; 0,94) z mediano preživetja 10,9 meseca v skupini zdravljenja z nivolumabom in 8,1 meseca v skupini zdravljenja s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca. V podskupini bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z negativnim statusom PD-L1 tumorja je HR za OS znašalo 0,84 (95-% IZ: 0,62; 1,14) z mediano preživetja 10,9 meseca v skupini zdravljenja z nivolumabom in 9,3 meseca v skupini zdravljenja s kemoterapijo.

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika

Varnost in učinkovitost nivolumaba kot samostojnega zdravila za adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika so vrednotili v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi študiji 3. faze (študija CA209577). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki, zdravljeni s kemoradioterapijo, kateri je sledila popolna kirurška resekcija karcinoma v 16 tednih pred randomizacijo, pri bolnikih pa je raziskovalec potrdil ostanek bolezni z vsaj ypN1 ali ypT1. Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, ki se predoperativno niso zdravili s kemoradioterapijo, bolnike z operabilno boleznijo v stadiju IV, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Bolnike so vključili ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja.

Skupno 794 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje nivolumaba v odmerku 240 mg (n = 532) ali placeba (n = 262). Bolniki so prvih 16 tednov nivolumab prejemali v obliki 30-minutne

intravenske infuzije vsaka 2 tedna, nato pa so v 17. tednu začeli nivolumab prejemati v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne. Bolniki so placebo prejemali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, shema odmerjanja pa je bila enaka kot pri nivolumabu. Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno oziroma neovrednoteno), patološki status bezgavk (pozitiven ≥ ypN1 v primerjavi z negativnim ypN0) in histologijo (ploščatoceličen v primerjavi z adenokarcinomom). Zdravljenje je trajalo dokler se bolezen ni ponovila ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma v skupnem trajanju do 1 leta. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival), kar je ocenil raziskovalec, opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljeno od primarnega mesta resekcije) ali smrt iz katerega koli razloga, kar se je zgodilo prej. Pri zdravljenih bolnikih so slikovno diagnostiko morebitne ponovitve tumorja prvi 2 leti zdravljenja izvajali na vsakih 12 tednov, od 3. do 5. leta pa vsaj enkrat na vsakih 6 do 12 mesecev.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 62 let (razpon: 26–86), 36 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 5 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (82 %) in moškega spola (85 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (58 %) ali 1 (42 %).

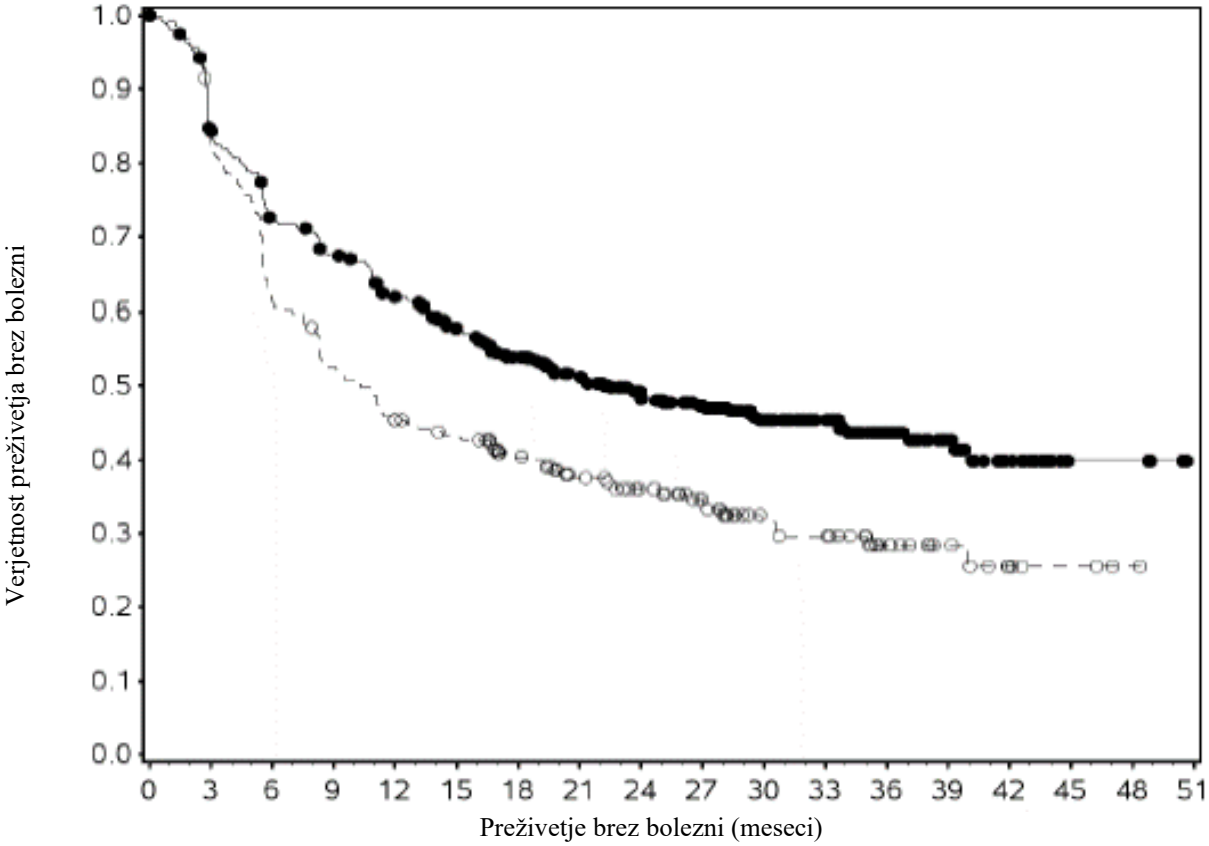
Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najmanj 6,2 meseca in mediana 24,4 meseca spremljanja) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez bolezni pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab v primerjavi s placebom. Mediana preživetja brez bolezni je po ugotovitvi raziskovalcev znašala 22,41 meseca (95-% IZ: 16,62; 34,00) za nivolumab v primerjavi z 11,04 meseca (95-% IZ: 8,34; 14,32) za placebo, HR 0,69 (96,4-% IZ: 0,56; 0,86), p-vrednost < 0,0003. Primarna analiza preživetja brez bolezni je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravilo proti raku. Rezultati za preživetje brez bolezni s cenzuriranimi podatki za novo zdravilo proti raku in brez njih so bili konsistentni. Dopolnjena opisna analiza preživetja brez bolezni z najmanj 14 meseci in mediano 32,2 meseca spremljanja je potrdila izboljšanje preživetja brez bolezni. Rezultati učinkovitosti iz te opisne sekundarne analize so prikazani v preglednici 59 in na sliki 34.

Preglednica 59: Rezultati učinkovitosti (študija CA209577)

	nivolumab (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Preživetje brez bolezni[a] z najkrajšim obdobjem spremljanja 14 mesecev[c]		
Dogodki (%)	268 (50)	171 (65)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Na osnovi vseh randomiziranih bolnikov.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan 18. februar 2021.

Slika 34: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez bolezni (študija CA209577)



Število ogroženih oseb

nivolumab																	
532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
placebo																	
262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

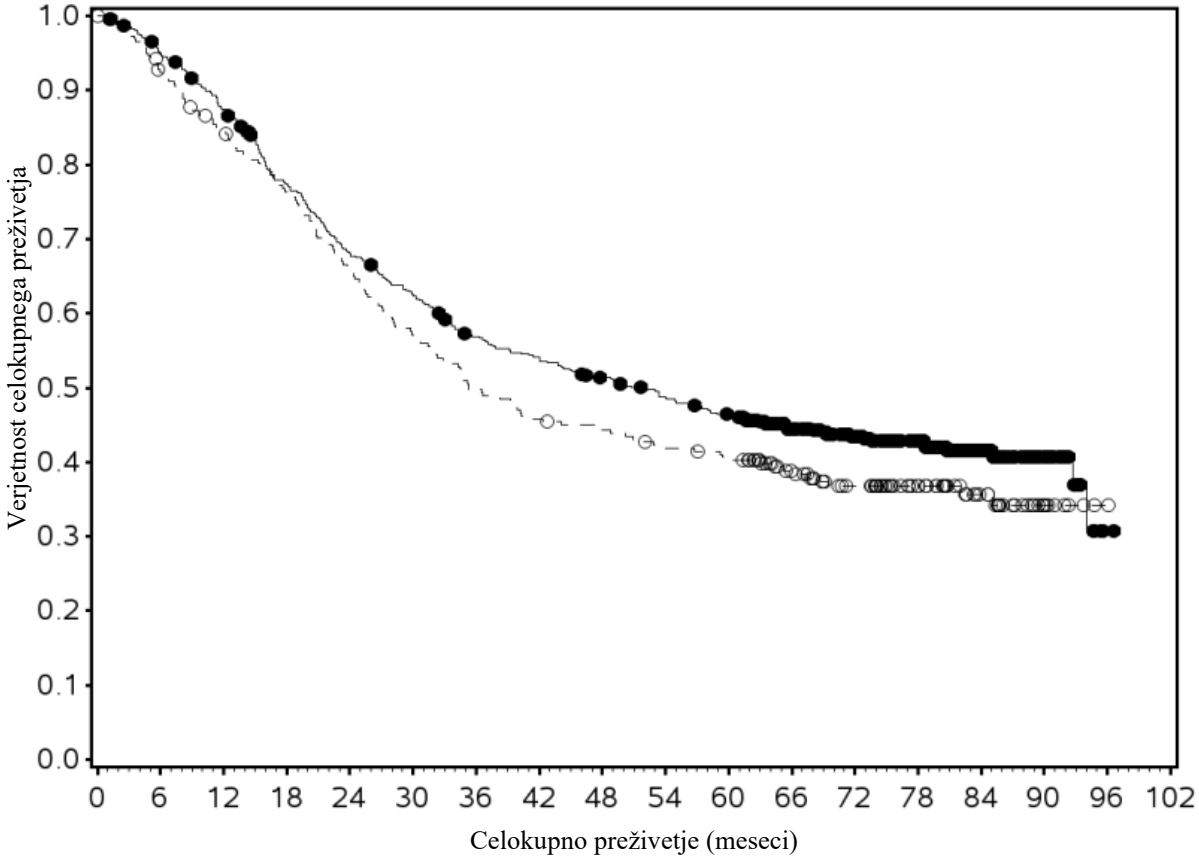
—●— nivolumab (dogodki: 268/532), mediana in 95-% IZ: 22,41 (16,95; 33,64)

- - -❍- - - placebo (dogodki: 171/262), mediana in 95-% IZ: 10,35 (8,31; 13,93)

Na osnovi podatkov na presečni dan 18. februar 2021, najkrajše obdobje spremljanja 14 mesecev

Pri končni analizi OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev je bila stopnja HR za OS 0,85 (95,87-% IZ: 0,70; 1,04); p-vrednost = 0,1064. Mediana OS je v skupini zdravljenja z nivolumabom znašala 51,71 (95-% IZ: 41,03; 61,63) meseca, v skupini zdravljenja s placebom pa 35,25 (95-% IZ: 30,72; 48,76) meseca. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev sta prikazani na sliki 35.

Slika 35: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209577)



nivolumab
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

—●—— nivolumab (dogodki: 299/532), mediana in 95-% IZ: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -○- - - placebo (dogodki: 162/262), mediana in 95-% IZ: 35,25 (30,72; 48,76)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 17. december 2024, najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo (uporabljeni odmerek in shema odmerjanja nivolumaba odvisna od režima kemoterapije, glejte nadaljevanje) so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209649). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s predhodno nezdravljenim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika. Vključeni bolniki predhodno niso bili sistemsko zdravljeni (vključno z zaviralci HER2), njihova ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG pa je znašala 0 ali 1. Bolnike so vključili ne glede na celični status PD-L1 tumorja, ekspresijo PD-L1 celic tumorja pa so določili glede na vsebnost PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Izvedena je bila retrospektivna ponovna ocena statusa PD-L1 tumorja s CPS na PD-L1 obarvanih vzorcih tumorja, uporabljenih za randomizacijo. Bolniki z znanimi HER2-pozitivnimi tumorji, bolniki z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, bolniki z nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju, bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo (znano ali v primeru suma nanjo) in bolniki z zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so bili iz študije izključeni. V študijo je bilo skupno vključenih 643 bolnikov z nedoločenim statusom HER2 (40,3 % študijske populacije). Randomizacija je bila razslojena glede na status PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo), regijo (Azija v primerjavi z ZDA v primerjavi z ostalim svetom), status telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (0 v primerjavi z 1) in uporabljen režim kemoterapije. Kemoterapija je bila sestavljena iz FOLFOX (fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin) ali CapeOX (kapecitabin in oksaliplatin).

Skupno 1581 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo ali na zdravljenje samo s kemoterapijo. 955 od teh bolnikov je imelo PD-L1 CPS ≥ 5, in sicer 473 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo, 482 bolnikov pa v skupini zdravljenja samo s kemoterapijo. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo so prejemali bodisi nivolumab v odmerku 240 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s FOLFOX (oksaliplatin v odmerku 85 mg/m^2, levkovorin v odmerku 400 mg/m^2 in fluorouracil v odmerku 400 mg/m^2 intravensko na 1. dan ter fluorouracil v odmerku 1200 mg/m^2 intravensko v obliki kontinuirane 24-urne dnevne infuzije ali v skladi z lokalnim standardom na 1. in 2. dan) vsaka 2 tedna, bodisi nivolumab v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s CapeOX (oksaliplatin v odmerku 130 mg/m^2 intravensko na 1. dan in kapecitabin v odmerku 1000 mg/m^2 peroralno dvakrat na dan na 1.–14. dan) vsake 3 tedne. Zdravljenje z nivolumabom je trajalo dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom in kemoterapijo, in pri katerih je bilo zdravljenje s kemoterapijo ukinjeno, je bilo dovoljeno zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, in sicer v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna, 360 mg vsake 3 tedne ali 480 mg vsake 4 tedne, zdravljenje pa je trajalo do 24 mesecev po uvedbi zdravljenja. Vrednotenje tumorja je bilo do vključno 48. tedna izvedeno na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov s PD-L1 CPS ≥ 5 je bila 62 let (razpon: 18–90), 11 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 71 % bolnikov je bilo moškega spola, 25 % bolnikov je bilo Azijcev in 69 % bolnikov belcev. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bilo 0 (42 %) ali 1 (58 %). Tumorji so bili locirani na želodcu (70 %), ezofagogastričnem stiku (18 %) in požiralniku (12 %).

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR)) in celokupno preživetje (OS), ovrednoteno pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundarna opazovana dogodka po vnaprej določenem hierarhičnem testiranju sta bila celokupno preživetje (OS) pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 1 in pri vseh randomiziranih bolnikih. Nadaljnji opazovani dogodki so vključevali delež objektivnega odziva (ORR) (BICR) pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 in vseh randomiziranih bolnikih. Pri primarni, vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,1 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5. Mediana celokupnega preživetja je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašala 14,4 meseca (95-% IZ: 13,1; 16,2) v primerjavi z 11,1 meseca (95-% IZ: 10,0; 12,1) pri zdravljenju s kemoterapijo (HR = 0,71; 98,4-% IZ: 0,59; 0,86; p-vrednost < 0,0001). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašala 7,69 meseca (95-% IZ: 7,03; 9,17) v primerjavi s 6,05 meseca (95-% IZ: 5,55; 6,90) pri zdravljenju s kemoterapijo (HR = 0,68; 98-% IZ: 0,56; 0,81; p-vrednost < 0,0001). Delež objektivnega odziva je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašal 60 % (95-% IZ: 55, 65) v primerjavi s 45 % (95-% IZ: 40, 50) pri zdravljenju s kemoterapijo.

Pri dopolnjeni opisni analizi pri najkrajšem obdobju spremljanja 19,4 meseca je bilo izboljšanje celokupnega preživetja konsistentno s primarno analizo. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 60 ter na sliki 36 in sliki 37.

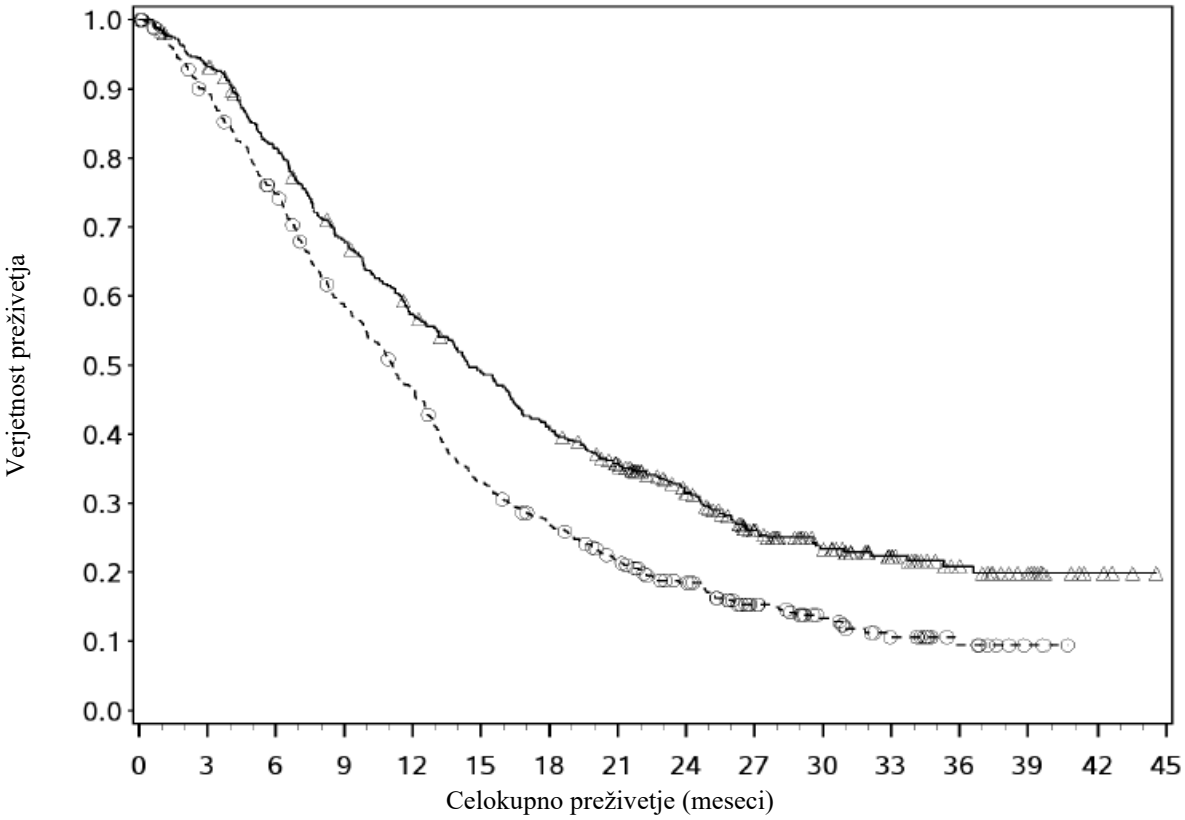
Preglednica 60: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	**kemoterapija (n = 482)**
	Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca[a]	
Celokupno preživetje		
Dogodki	344 (73 %)	397 (82 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Delež v 12. mesecu (95-% IZ)	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	kemoterapija (n = 482)
Preživetje brez napredovanja bolezni[d]		
Dogodki	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Delež v 12. mesecu (95-% IZ)	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Delež objektivnega odziva, n[d,e]	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95-% IZ)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Popolni odziv	12,2 %	6,7 %
Delni odziv	47,9 %	38,5 %
Trajanje odziva[d,e]		
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan 4. januar 2021.
[b] Na osnovi stratificiranega log Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Kaplan-Meierjeva ocena.
[d] Potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).
[e] Na osnovi bolnikov z merljivo boleznijo v izhodišču.

Slika 36: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija

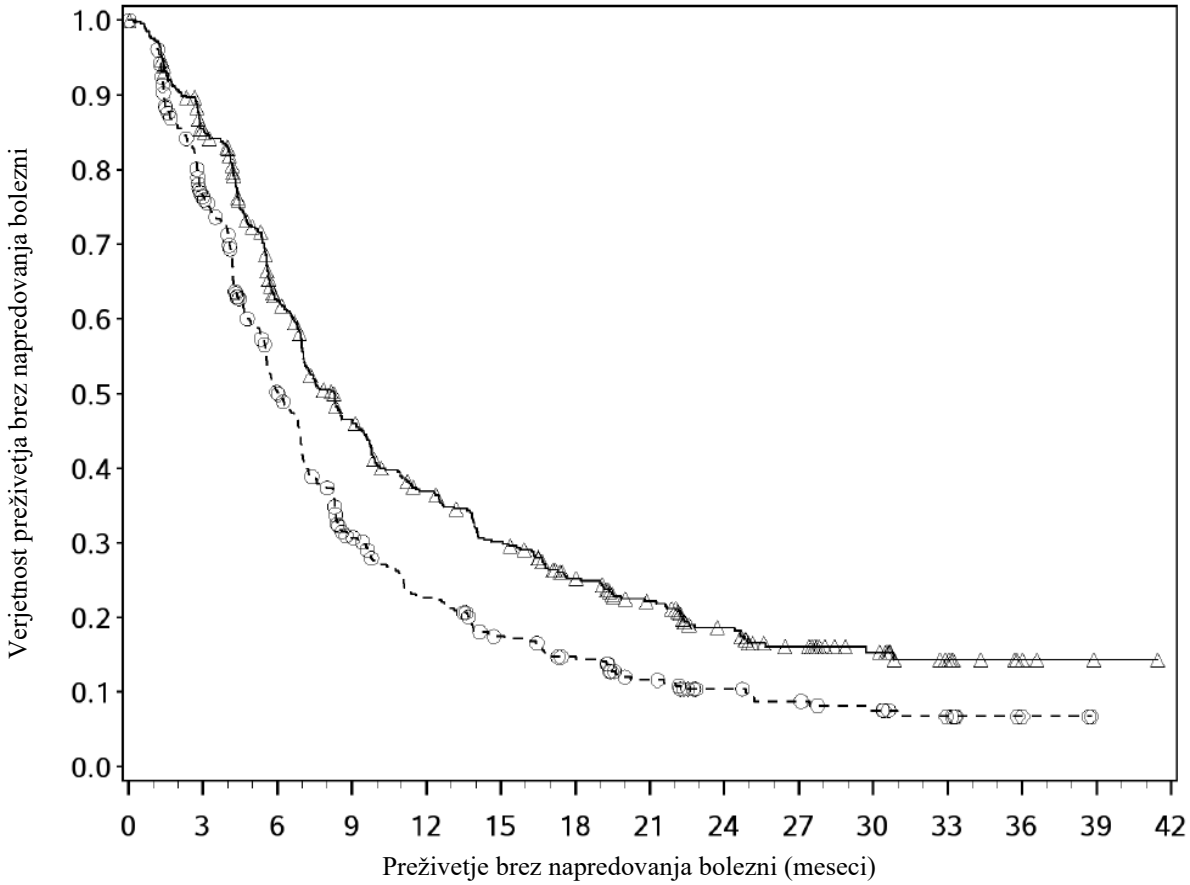
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0

kemoterapija

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

—△—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 344/473), mediana in 95-% IZ: 14,42 (13,14; 16,26)
- - -○- - - kemoterapija (dogodki: 397/482), mediana in 95-% IZ: 11,10 (10,02; 12,09)
Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca.

Slika 37: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
kemoterapija														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 342/473), mediana in 95-% IZ: 8,31 (7,03; 9,26)
- - -❍- - - kemoterapija (dogodki: 397/482), mediana in 95-% IZ: 6,05 (5,55; 6,90)
Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca.

Hepatocelularni karcinom

Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (HCC) so ocenili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji 3. faze (CA2099DW). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim HCC, stopnjo A po Child-Pughu, oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in brez predhodnega sistemskega zdravljenja zaradi napredovale bolezni. Ezofagogastroduodenoskopija ni bila obvezna pred vključitvijo. V študijo so bili vključeni odrasli, pri katerih bolezen ni bila primerna za kirurško in/ali lokoregionalno zdravljenje ali pa je po tovrstnem zdravljenju napredovala. Predhodno neoadjuvantno ali adjuvantno sistemsko zdravljenje je bilo dovoljeno. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zasevki v možganih ali leptomeningah, predhodno presaditvijo jeter, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV) so iz študije izključili. Randomizacija je bila stratificirana glede na etiologijo (HBV oz. HCV oz.

nevirusni vzrok), makrovaskularno invazijo in/ali razširjenost zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in vrednosti alfa-fetoproteina (≥ 400 ali < 400 ng/ml).

Skupno 668 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 335) ali zdravilom po izbiri raziskovalca (n = 333), bodisi lenvatinibom ali sorafenibom. V skupini, ki je prejemala zdravilo po izbiri raziskovalca, je 85 % zdravljenih bolnikov prejemalo lenvatinib, 15 % pa sorafenib. Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, so prejeli nivolumab v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini, ki je prejemala zdravilo po izbiri raziskovalca, so prejemali bodisi lenvatinib v odmerku 8 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso < 60 kg) ali 12 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso ≥ 60 kg) oziroma sorafenib v odmerku 400 mg peroralno dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Vrednotenje tumorja so izvedli ob izhodišču, po randomizaciji v 9. tednu in 16. tednu, nato vsakih 8 tednov do 48. tedna, po tem pa vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni, prekinitve zdravljenja ali začetka nadaljnjega zdravljenja.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti je bila 66 let (razpon: 20–89), 53 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 16 % bolnikov pa ≥ 75 let; 53 % bolnikov je bilo belcev, 44 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 2,2 % je bilo temnopoltih, 82 % je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (71 %) ali 1 (29 %). Štiriintrideset odstotkov (34 %) bolnikov je imelo okužbo s HBV, 28 % je imelo okužbo s HCV, 36 % pa jih ni imelo dokazane okužbe s HBV ali HCV. Devetnajst odstotkov (19 %) bolnikov je imelo alkoholno jetrno bolezen, 11 % pa je imelo nealkoholno maščobno jetrno bolezen. Večina bolnikov je ob izhodišču imela bolezen stopnje C po BCLC (73 %), 19 % je imelo stopnjo B, 6 % pa stopnjo A. Ocene po Child-Pughu 5, 6 in ≥ 7 je imelo 77 %, 20 % oziroma 3 % bolnikov. Skupno 54 % bolnikov je imelo razširjenost zunaj jeter, 25 % je imelo makrovaskularno invazijo in 33 % je imelo vrednosti AFP ≥ 400 µg/l.

Študija je pokazala statistično pomembno korist za OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje po izbiri raziskovalca, tj. z lenvatinibom ali sorafenibom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 61 in na sliki 38.

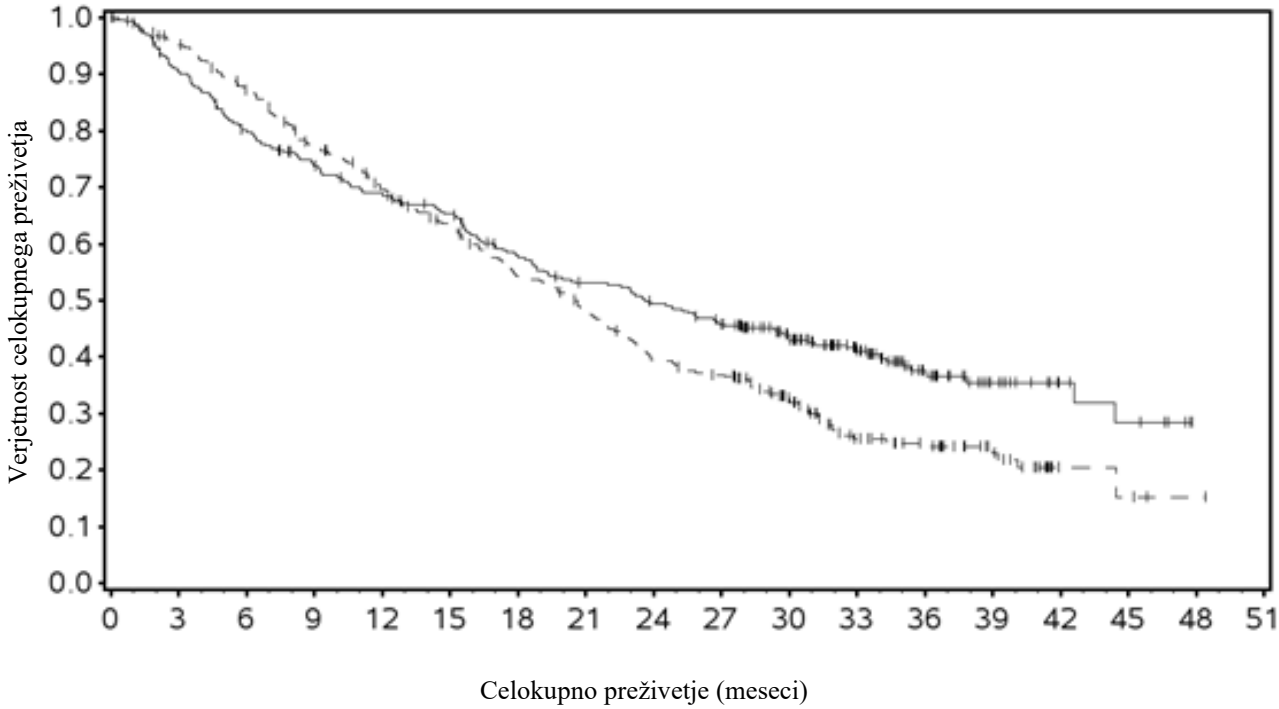
Preglednica 61: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja HCC (CA2099DW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	**lenvatinib ali sorafenib (n = 333)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	194 (58 %)	228 (68 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0180	
Delež celokupnega odziva, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95-% IZ)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-vrednost[e]	< 0,0001	
Popolni odziv (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Delni odziv (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Trajanje odziva (meseci)[d]		
Mediana (95-% IZ)	30,4 (21,2; ni podatka)	12,9 (10,2; 31,2)

[a] Najkrajše obdobje spremljanja 26,8 meseca. Mediana spremljanja 35,2 meseca.

[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,0257.
[d] Po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1.
[e] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,025.

Slika 38: Kaplan-Meierjeva krivulja OS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov s HCC (CA2099DW)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
zdravilo po izbiri raziskovalca																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 194/335), mediana in 95-% IZ: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - lenvatinib ali sorafenib (dogodki: 228/333), mediana in 95-% IZ: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatrična populacija

Odprta študija 1./2. faze (študija CA209070)
Študija CA209070 je bila odprta, enoskupinska študija 1./2. faze za potrditev odmerka in dodatno oceno največjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo, v kateri so preučevali nivolumab kot samostojno zdravilo in v kombinaciji z ipilimumabom pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih s ponovljenimi ali neodzivnimi solidnimi ali krvnimi tumorji, vključno z nevroblastomom, osteosarkomom, rabdomiosarkomom, Ewingovim sarkomom, napredovalim melanomom, cHL in ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Med 126 zdravljenimi bolniki je bilo 97 pediatričnih bolnikov, starih od 12 mesecev do < 18 let. Od 97 pediatričnih bolnikov se je 64 bolnikov zdravilo z nivolumabom v monoterapiji (3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna), 33 bolnikov pa se je zdravilo z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (prve 4 odmerke nivolumab v odmerku 1 mg/kg ali 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, nato pa nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna). Bolniki so mediano prejeli bodisi 2 odmerka nivolumaba v monoterapiji (razpon: 1, 89) bodisi 2 odmerka nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (razpon: 1, 24). Glavna primarna merila izida so bila varnost, prenašanje zdravila in protitumorska aktivnost, ki so jih ocenili na podlagi opisnega ORR in OS.

Med 64 pediatričnimi bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je bilo 60 bolnikov z ovrednotenim odzivom (melanom n = 1, solidni tumorji n = 47 in krvni tumorji n = 12). Pri 48 pediatričnih bolnikih z melanomom ali solidnimi tumorji z ovrednotenim odzivom niso opazili objektivnih odzivov. Pri 12 pediatričnih bolnikih s krvnimi tumorji z ovrednotenim odzivom je ORR znašal 25,0 % (95-% IZ: 5,5; 57,2), vključno z 1 popolnim odzivom pri cHL in 2 delnima odzivoma, enim pri cHL in enim pri NHL. Pri opisnih analizah za 64 pediatričnih bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je mediana OS pri bolnikih z melanomom znašala 6,67 meseca (95-% IZ: 5,98; ni podatka), pri bolnikih s solidnimi tumorji 6,14 meseca (95-% IZ: 5,39; 24,67), pri bolnikih s krvnimi tumorji pa ni bila dosežena.

Pri 30 pediatričnih bolnikih z ovrednotenim odzivom, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (samo solidni tumorji, razen melanoma), niso opazili objektivnih odzivov. Pri 33 pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je mediana OS pri opisni analizi znašala 8,25 meseca (95-% IZ: 5,45; 16,95).

Odprta študija faze 1b/2 (študija CA209908)
Študija CA209908 je bila odprta klinična študija faze 1b/2 s sekvenčnimi skupinami, v kateri so raziskovali uporabo nivolumaba v monoterapiji in uporabo nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri pediatričnih in mlajših odraslih bolnikih s primarnimi malignimi boleznimi osrednjega živčevja visoke stopnje, vključno z difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG), gliomom visoke stopnje, meduloblastomom, ependimomom in drugimi podtipi ponavljajočih se malignih bolezni osrednjega živčevja visoke stopnje (npr. pineoblastom, atipični teratoidni/rabdoidni tumor in tumorji osrednjega živčevja pri zarodku). Od 151 pediatričnih bolnikov (starih od ≥ 6 mesecev do < 18 let), ki so bili vključeni v študijo, se je 77 bolnikov zdravilo z nivolumabom v monoterapiji (3 mg/kg vsaka 2 tedna), 74 bolnikov pa se je zdravilo z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (nivolumab v odmerku 3 mg/kg, ki mu je sledil ipilimumab v odmerku 1 mg/kg, vsake 3 tedne prve 4 odmerke, nato pa nivolumab v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg na vsaka 2 tedna). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) v kohorti bolnikov z DIPG, pri vseh ostalih tipih tumorjev pa preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca na osnovi RANO kriterijev. V kohorti bolnikov z DIPG je mediana celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, znašala 10,97 meseca (80-% IZ: 9,92; 12,16), pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa 10,50 meseca (80-% IZ: 9,10; 12,32). Pri vseh ostalih raziskovanih tipih tumorjev osrednjega živčevja pri pediatričnih bolnikih se je mediana preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, gibala v razponu od 1,23 do 2,35 meseca, pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa v razponu od 1,45 do 3,09 meseca. V študiji objektivnega odziva niso opazili, z izjemo enega bolnika z ependimomom, ki se je zdravil z nivolumabom v monoterapiji, pri katerem so opazili delni odziv. Rezultati za celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in delež objektivnega odziva, opaženi v študiji CA209908, ne kažejo na pomembno klinično korist v primerjavi s pričakovanji pri tej populaciji bolnikov.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z nivolumabom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih neoplazem limfatičnega tkiva (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih

O posebnih razlikah v varnosti in učinkovitosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih s SCCHN, bolnikih z adjuvantno zdravljenim melanomom in bolnikih z adjuvantno zdravljenim rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Pri bolnikih s cHL, starih 65 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Podatki, pridobljeni pri bolnikih z MPM, kažejo večji delež resnih neželenih učinkov in delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov pri bolnikih, starih 75 let ali starejših (68 % oziroma 35 %) v primerjavi z vsemi bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (54 % oziroma 28 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nivolumab v monoterapiji

V razponu odmerkov od 0,1 do 10 mg/kg je farmakokinetika nivolumaba linearna. Na osnovi podatkov analize populacijske farmakokinetike geometrijski srednji očistek nivolumaba znaša 7,9 ml/uro, končni razpolovni čas 25,0 dni, povprečna izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi odmerka 3 mg/kg vsaka 2 tedna pa 86,6 μg/ml.

Pri bolnikih s cHL je bil očistek nivolumaba približno 32 % manjši, kot pri bolnikih z NSCLC. Pri bolnikih z adjuvantnim zdravljenjem melanoma je bil izhodiščni očistek nivolumaba približno 40 % manjši, očistek v stanju dinamičnega ravnovesja pa približno 20 % manjši, kot pri bolnikih z napredovalim melanomom. Razpoložljivi podatki o varnosti kažejo, da ta zmanjšanja očistka niso klinično pomembna.

Presnovna pot nivolumaba ni bila opisana. Pričakuje se, da nivolumab razpade do manjših peptidov in aminokislin preko katabolnih poti na enak način kot endogeni IgG.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom

Pri uporabi nivolumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg se je očistek nivolumaba povečal za 29 %, očistek ipilimumaba pa se je povečal za 9 %, kar pa ne velja za klinično pomembno. Pri uporabi nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg se je očistek nivolumaba povečal za 1 %, očistek ipilimumaba pa se je zmanjšal za 1,5 %, kar pa ne velja za klinično pomembno.

Pri uporabi v kombinaciji z ipilimumabom se je očistek nivolumaba v prisotnosti protiteles proti nivolumabu povečal za 20 %, očistek ipilimumaba pa se je v prisotnosti protiteles proti ipilimumabu povečal za 5,7 %. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo

Pri uporabi nivolumaba v odmerku 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov in 2 cikloma kemoterapije se je očistek nivolumaba zmanjšal za približno 10 %, očistek ipilimumaba pa povečal za približno 22 %, kar pa ne velja za klinično pomembno.

Posebne populacije

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike ne kaže razlik v očistku nivolumaba glede na starost, spol, raso, vrsto solidnega tumorja, velikost tumorja in okvaro jeter. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, izhodiščna ocena glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate), vrednost albumina, telesna masa in blaga okvara jeter so sicer imeli vpliv na očistek nivolumaba, vendar pa učinek ni bil klinično pomemben.

Pediatrična populacija
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji se pričakuje, da bodo izpostavljenosti nivolumabu pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 50 kg primerljive s tistimi pri odraslih bolnikih pri priporočenem odmerku. Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 50 kg se priporoča odmerjanje na podlagi telesne mase.

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom se pričakuje, da bodo izpostavljenosti nivolumabu in ipilimumabu pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, primerljive s tistimi pri odraslih bolnikih pri priporočenem odmerku.

Podobno kot pri odrasli populaciji je bil očistek nivolumaba pri pediatričnih bolnikih s cHL manjši kot pri bolnikih s solidnimi tumorji. Zmanjšanje očistka pri pediatričnih in odraslih bolnikih s cHL je bilo podobno. Izpostavljenosti nivolumabu so bile pri pediatričnih bolnikih s cHL, ki so prejemali

intravenski nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne, podobne (razlika v geometrijskih sredinah < 20 %) kot pri odraslih bolnikih s cHL, ki so prejemali intravenski nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne, ali odraslih bolnikih s solidnimi tumorji, ki so prejemali intravenski nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna.

Okvara ledvic
Vpliv okvare ledvic na očistek nivolumaba so v analizah populacijske farmakokinetike ovrednotili pri bolnikih z blago (GFR < 90 in ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), zmerno (GFR < 60 in ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) ali s hudo (GFR < 30 in ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter
Vpliv okvare jeter na očistek nivolumaba so v analizi populacijske farmakokinetike ovrednotili pri bolnikih z različnimi vrstami tumorjev (NSCLC, SCLC, melanom, RCC, SCCHN, UC, GC in cHL) z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin 1,0 × do 1,5 × ZMN ali AST > ZMN po kriterijih ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta za disfunkcijo jeter; n = 351) in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin od > 1,5 × do 3 × ZMN in katera koli vrednost AST; n = 10) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (celokupni bilirubin in AST ≤ ZMN; n = 3096). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Podobne rezultate so opazili pri bolnikih s HCC (blaga okvara jeter: n = 152; zmerna okvara jeter: n = 13). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 × ZMN in katera koli vrednost AST) uporabe nivolumaba niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje PD-L1 signalne poti poruši toleranco za plod in poveča izgube plodov. Vpliv nivolumaba na prenatalni in postnatalni razvoj so raziskovali pri opicah, ki so prejemale nivolumab dvakrat na teden od začetka organogeneze v prvem trimesečju do kotitve. Izpostavljenost je bila bodisi 8-krat bodisi 35-krat večja od izpostavljenosti človeka pri uporabi kliničnega odmerka 3 mg/kg nivolumaba (na osnovi vrednosti AUC). Poročali so o od odmerka odvisnem povečanju izgub plodov in o večji neonatalni umrljivosti od tretjega trimesečja dalje.

Preostali mladiči samic, ki so prejemale nivolumab, so preživeli do predvidenega časa, brez kliničnih znakov, povezanih z uporabo zdravila, sprememb v normalnem razvoju, vplivov na maso organov ali makroskopskih in mikroskopskih patoloških sprememb. Rezultati indeksov rasti, pa tudi teratogeni, nevrovedenjski, imunološki in klinični patološki parametri so bili do 6 meseca po kotitvi primerljivi s kontrolno skupino. Vendar pa se na osnovi mehanizma delovanja nivolumaba pri izpostavljenosti ploda nivolumabu lahko poveča tveganje za razvoj imunsko pogojenih bolezni ali spremeni normalni imunski odziv. Pri miših z izbitim PD-1 so poročali o imunsko pogojenih boleznih.

Študij o vplivu nivolumaba na plodnost niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
manitol (E421)
pentetska kislina (dietilentriaminopentaocetna kislina)
polisorbat 80 (E433)
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
klorovodikova kislina (za uravnavo pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravila OPDIVO se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte viale

3 leta

Po pripravi raztopine za infundiranje

V nadaljevanju je prikazana dokazana kemijska in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje od trenutka njene priprave (navedeni časi vključujejo tudi obdobje same aplikacije zdravila):

Priprava raztopine za infundiranje	**Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo**	
	Shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo	**Shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) in sobni svetlobi**
Nerazredčena ali razredčena z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje	30 dni	24 ur (od skupnih 30 dni shranjevanja)
Razredčena s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje	7 dni	8 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja)

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj, ne glede na uporabljeno sredstvo za redčenje. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 7 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja) pri sobni temperaturi (≤ 25 °C). Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba zagotoviti aseptične pogoje (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Neodprta viala je lahko pri kontrolirani sobni temperaturi do 25 ºC in sobni svetlobi shranjena do 48 ur.

Za pogoje shranjevanja po pripravi raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

4 ml koncentrata v 10-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in temnomodro dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.
10 ml koncentrata v 10-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in sivo dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.
12 ml koncentrata v 25-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in modro dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.
24 ml koncentrata v 25-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in mat rdečo dvižno zaporko (aluminij). Pakiranje po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Priprava in aplikacija

Izračun odmerka
Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo s koncentratom zdravila OPDIVO.

Nivolumab v monoterapiji
Predpisani odmerek za odraslega bolnika je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso, odvisno od indikacije (glejte poglavje 4.2).

Melanom (napredovali melanom ali adjuvantno zdravljenje) pri mladostnikih. Predpisani odmerek za mladostnike, stare 12 let in starejše, s telesno maso najmanj 50 kg je 240 mg ali 480 mg. Za mladostnike, stare 12 let in starejše, s telesno maso manj kot 50 kg je predpisani odmerek podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku.
- Celotni odmerek nivolumaba v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- Volumen koncentrata zdravila OPDIVO za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek nivolumaba v mg, deljeno z 10 (jakost koncentrata zdravila OPDIVO je 10 mg/ml).

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom
Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku (glejte zgoraj).

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju malignega mezotelioma plevre
Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju napredovalega raka debelega črevesa in danke
Predpisani odmerek za bolnika lahko temelji na telesni masi bolnika (3 mg/kg) ali pa je 240 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma požiralnika
Predpisani odmerek za bolnika lahko temelji na telesni masi bolnika (3 mg/kg) ali pa je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka
Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma požiralnika
Predpisani odmerek za bolnika je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika
Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ali 240 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo
Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom
Predpisani odmerek nivolumaba za bolnika je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom
Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku (glejte zgoraj).

Priprava raztopine za infundiranje
Pri pripravi raztopine za infundiranje morate zagotoviti aseptične pogoje.

Zdravilo OPDIVO se lahko aplicira intravensko:
- brez redčenja, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- po redčenju v skladu z naslednjimi navodili:
  - končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 1 do 10 mg/ml;
  - skupni volumen infuzije ne sme preseči 160 ml. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, skupni volumen infuzije ne sme preseči 4 ml na kilogram telesne mase bolnika.

Za redčenje koncentrata zdravila OPDIVO lahko uporabite:
- 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
- 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK
- Koncentrat zdravila OPDIVO preglejte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Koncentrat zdravila OPDIVO je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje kakršne koli delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev, vialo zavrzite.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila OPDIVO izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK
- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno steklenico ali intravenski vsebnik (PVC ali poliolefin).
- Po potrebi koncentrat razredčite s potrebno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo se lahko koncentrat prenese tudi neposredno v napolnjene vreče, ki vsebujejo ustrezno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje.
- Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija
OPDIVO raztopine za infundiranje ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije.

OPDIVO raztopino za infundiranje morate aplicirati v obliki 30-minutne ali 60-minutne intravenske infuzije, odvisno od odmerka.

OPDIVO raztopine za infundiranje ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni linijski filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

OPDIVO raztopina za infundiranje je kompatibilna z vsebniki iz PVC-ja in poliolefina, steklenicami, infuzijskimi sistemi iz PVC-ja in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po končanem infundiranju odmerka nivolumaba infuzijsko linijo splaknite z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

Odstranjevanje
Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. junij 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 300 mg raztopina za injiciranje
OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg nivolumaba.

Ena viala z 2,5 ml vsebuje 300 mg nivolumaba.
Ena viala s 5 ml vsebuje 600 mg nivolumaba.

Nivolumab je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 2,5-ml viala tega zdravila vsebuje 1,25 mg polisorbata 80.

Ena 5-ml viala tega zdravila vsebuje 2,5 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena tekočina, ki praktično ne vsebuje vidnih delcev.
pH-vrednost raztopine je 5,5–6,5, osmolalnost pa 296–444 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju IIB ali IIC ali melanomom, ki se je razširil na bezgavke, ali z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih (glejte poglavje 4.2).

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) in celokupnega preživetja (OS – overall survival) ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano za neoadjuvantno zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih bolnikih, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (za merila za izbiro glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je kot neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji, indicirano za zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih bolnikih, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (za merila za izbiro glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka po predhodni kemoterapiji pri odraslih.

Karcinom ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kabozantinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju pri odraslih.

Ploščatocelični karcinom glave in vratu (SCCHN – squamous cell cancer of the head and neck)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu pri odraslih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Urotelijski karcinom (UC – urothelial carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih z mišično invazivnim urotelijskim karcinomom (MIUC – muscle invasive urothelial carcinoma) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, pri katerih obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino.

Rak debelega črevesa in danke (CRC – colorectal cancer) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR – mismatch repair deficient) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H – microsatellite instability-high)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti v naslednjih primerih:
- za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke (glejte poglavji 4.2 in 5.1);
- za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %.

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika pri odraslih bolnikih po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine.

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika (OC – oesophageal cancer) ali ezofagogastričnega stika (GEJC – gastro-oesophageal junction cancer)

Zdravilo OPDIVO je v monoterapiji indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji (glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ – gastro-oesophageal junction) ali požiralnika

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov s HER2-negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombinirano pozitivno oceno (CPS – combined positive score) ≥ 5.

Hepatocelularni karcinom (HCC – hepatocellular carcinoma)

Zdravilo OPDIVO je v kombinaciji z ipilimumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z neoperabilnim ali napredovalim hepatocelularnim karcinomom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Bolniki, ki prejemajo intravenski nivolumab v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo ali kabozantinibom, lahko preidejo na zdravljenje z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje.

Testiranje PD-L1
Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom OPDIVO temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba oceniti z in vitro diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE. Če in vitro diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Testiranje MSI/MMR
Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom OPDIVO temeljiti na statusu MSI-H/dMMR tumorja, kar je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Zdravilo OPDIVO v monoterapiji
Priporočeni odmerek zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje je bodisi 600 mg nivolumaba vsaka 2 tedna **ali** 1200 mg vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Če je shemo zdravljenja z odmerkom 600 mg vsaka 2 tedna treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 1200 mg vsake 4 tedne, je prvi 1200-mg odmerek treba aplicirati dva tedna po zadnjem

600-mg odmerku. Če je shemo zdravljenja z odmerkom 1200 mg vsake 4 tedne treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 600 mg vsaka 2 tedna, je prvi 600-mg odmerek treba aplicirati štiri tedne po zadnjem 1200-mg odmerku.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom

Melanom

Preglednica 1: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za infundiranje v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje, pri zdravljenju melanoma (glejte poglavje 5.1)

	Faza kombiniranega zdravljenja Zdravilo OPDIVO raztopina za infundiranje, intravensko (i.v.), in ipilimumab, 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, subkutano (s.c.)**
Nivolumab	1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne Prvi odmerek je treba aplicirati: • 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 600 mg vsaka 2 tedna; ali • 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 1200 mg vsake 4 tedne.
Ipilimumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Preglednica 2: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za infundiranje v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje, pri zdravljenju RCC

	Faza kombiniranega zdravljenja Zdravilo OPDIVO raztopina za infundiranje, intravensko (i.v.), in ipilimumab, 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, subkutano (s.c.)**
Nivolumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne Prvi odmerek je treba aplicirati: • 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 600 mg vsaka 2 tedna; ali • 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 1200 mg vsake 4 tedne.
Ipilimumab	1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Rak debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Preglednica 3: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za infundiranje v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje, pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H

		Faza kombiniranega zdravljenja, zdravilo OPDIVO raztopina za infundiranje, intravensko (i.v.), in ipilimumab, do 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, subkutano (s.c.)**
Nivolumab	prva linija zdravljenja	240 mg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne Prvi odmerek je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.
	zdravljenje po predhodni prvi liniji kombinirane kemoterapije na osnovi fluoropirimidina	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne Prvi odmerek je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba.
Ipilimumab		1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

Hepatocelularni karcinom (HCC – hepatocellular carcinoma)

Preglednica 4: Priporočeni odmerki in časi infundiranja pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za infundiranje v kombinaciji z ipilimumabom, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje, pri zdravljenju HCC (glejte poglavji 5.1 in 5.2)

	Faza kombiniranega zdravljenja Zdravilo OPDIVO raztopina za infundiranje, intravensko (i.v.), in ipilimumab, do 4 odmerki	**Faza zdravljenja v monoterapiji* Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, subkutano (s.c.)**
Nivolumab	1 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne Prvi odmerek je treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije intravenskega nivolumaba in ipilimumaba.
Ipilimumab	3 mg/kg vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije	-

*Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Preglednica 5: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC

	Kombinirano zdravljenje*
Nivolumab	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne
Kabozantinib	40 mg vsak dan, peroralno

*Pri zdravljenju z zdravilom OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z zdravilom OPDIVO trajati, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za kabozantinib.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC)

Preglednica 6: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine pri zdravljenju OSCC (glejte poglavje 5.1)*

	Kombinirano zdravljenje
Nivolumab	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne
Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in platine	vsake 4 tedne

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ) ali požiralnika

Preglednica 7: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine pri zdravljenju adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika (glejte poglavje 5.1)*

	Kombinirano zdravljenje
Nivolumab	600 mg vsaka 2 tedna ali 900 mg vsake 3 tedne
Kemoterapija na osnovi fluoropirimidina in platine	vsaka 2 tedna ali vsake 3 tedne, odvisno od režima odmerjanja nivolumaba

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni.

Urotelijski karcinom (UC – urothelial carcinoma)

Preglednica 8: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO, pri zdravljenju UC (glejte poglavje 5.1)

	Faza kombiniranega zdravljenja, do 6 odmerkov	**Faza zdravljenja v monoterapiji***
Nivolumab	900 mg vsake 3 tedne	600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne
Cisplatin in gemcitabin	vsake 3 tedne	-

*Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev od prvega odmerka, kar od tega je prej.

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC

Preglednica 9: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri neoadjuvantnem zdravljenju NSCLC (glejte poglavje 5.1)

	Kombinirano zdravljenje v 3 ciklih
Nivolumab	900 mg vsake 3 tedne
Kemoterapija na osnovi platine	vsake 3 tedne

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC)

Preglednica 10: Priporočeni odmerki pri aplikaciji zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za neoadjuvantno zdravljenje, ki ji sledi monoterapija z zdravilom OPDIVO za adjuvantno zdravljenje NSCLC

	Faza kombiniranega zdravljenja (neoadjuvantno zdravljenje), 4 cikli	**Faza zdravljenja v monoterapiji* (adjuvantno zdravljenje)**
Nivolumab	900 mg vsake 3 tedne	1200 mg vsake 4 tedne
Kemoterapija na osnovi platine	vsake 3 tedne	-

*Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje ali se ponovi, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 13 ciklov (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja
Zdravljenje z zdravilom OPDIVO, bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili, mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden).

Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom OPDIVO trajati največ 12 mesecev.

Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi.

Povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila OPDIVO pri zdravljenju v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Smernice za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka so navedene v preglednici 10. Podrobne smernice za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov so navedene v poglavju 4.4. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Preglednica 11: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom OPDIVO ali zdravljenja z zdravilom OPDIVO v kombinaciji

Imunsko pogojeni neželeni učinek	**Resnost**	**Prilagoditev zdravljenja**
Imunsko pogojeni pnevmonitis	Pnevmonitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo, radiografsko ugotovljene nepravilnosti ne izboljšajo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Pnevmonitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni kolitis	Driska ali kolitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Driska ali kolitis stopnje 3 Zdravilo OPDIVO v monoterapiji	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Zdravilo OPDIVO+ipilimumab[a]	Zdravljenje trajno ukinite.
	Driska ali kolitis stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis **OPOMBA:** pri bolnikih z RCC, ki se zdravijo z zdravilom **OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom** in imajo zvišane vrednosti jetrnih encimov, glejte smernice za odmerjanje, ki sledijo tej preglednici.	Zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ali skupnega bilirubina stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Zvišanje vrednosti AST, ALT ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 2 ali 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se vrednost kreatinina ne povrne do izhodiščne vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojene endokrinopatije	Simptomatski hipotiroidizem, hipertiroidizem ali hipofizitis stopnje 2 ali 3 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 Diabetes stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi (če je bilo potrebno za zdravljenje simptomov akutnega vnetja) ni končano. Če med hormonskim nadomestnim zdravljenjem[b] simptomi niso prisotni, je treba zdravljenje nadaljevati.
	Hipotiroidizem stopnje 4 Hipertiroidizem stopnje 4 Hipofizitis stopnje 4 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 3 ali 4 Diabetes stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo	Izpuščaj stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Izpuščaj stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Zdravljenje trajno ukinite (glejte poglavje 4.4).

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni miokarditis	Miokarditis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano[c].
	Miokarditis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnje 3 (prvi pojav)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite.
	Stopnje 4 ali ponovitev stopnje 3, vztrajanje stopnje 2 ali 3 kljub prilagoditvi zdravljenja, nezmožnost zmanjšanja odmerka kortikosteroida na 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan	Zdravljenje trajno ukinite.
Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[d]	Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v4; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0).

[a] Med drugo fazo zdravljenja (zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji) po kombiniranem zdravljenju je treba zdravljenje trajno ukiniti, če se pojavita driska ali kolitis stopnje 3.

[b] Priporočila za hormonsko nadomestno zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

[c] Pri bolnikih s predhodnim pojavom imunsko pogojenega miokarditisa varnost ponovne uvedbe zdravljenja z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni znana.

[d] Zanj je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj. Pri oceni priporočene prilagoditve zdravljenja je treba upoštevati najvišjo stopnjo v skladu s kriteriji CTCAE med posameznimi neželenimi učinki.

Zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je treba trajno ukiniti v primeru:

- neželenih učinkov stopnje 4 ali ponavljajočih se neželenih učinkov stopnje 3
- neželenih učinkov stopnje 2 ali 3, ki kljub zdravljenju ne minejo.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom OPDIVO, morajo prejeti kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom OPDIVO (glejte tudi navodilo za uporabo).

Pri intravenski uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba intravensko kombinirano zdravljenje ali intravensko ali subkutano zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku.

Kadar se zdravilo OPDIVO uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, za odmerjanje drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). Če se zdravljenje s katerim koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje, zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji ali zdravljenje samo s kemoterapijo nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku.

Zdravilo OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC
Če se zdravilo OPDIVO uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja, navedene v preglednici 10, nanašajo tudi na zdravilo OPDIVO. Poleg tega pa je pri bolnikih z RCC, ki

se zdravijo z zdravilom OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom, v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov treba upoštevati še naslednje:

- če je vrednost ALT ali AST > 3-krat zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] vendar ≤ 10-krat ZMN, vrednost skupnega bilirubina pa sočasno ni ≥ 2-krat ZMN, je treba tako zdravilo OPDIVO kot kabozantinib zadržati, dokler se ti neželeni učinki ne ublažijo do stopnje 0-1. Morda bo treba razmisliti o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi. Po izboljšanju se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja z enim zdravilom ali obema. Za ponovno uvedbo zdravljenja s kabozantinibom glejte SmPC za kabozantinib.
- če je vrednost ALT ali AST > 10-krat ZMN ali > 3-krat ZMN ob sočasni vrednosti skupnega bilirubina ≥ 2-krat ZMN, je treba zdravljenje z obema zdraviloma, z zdravilom OPDIVO in kabozantinibom, trajno ukiniti in razmisliti o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi.

Posebne populacije

Starostniki
Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic
Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike za intravenski nivolumab odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti.

Okvara jeter
Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetike za intravenski nivolumab odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Pri bolnikih s hudo (vrednost celokupnega bilirubina > 3 × ZMN in katera koli vrednost AST) okvaro jeter je treba zdravilo OPDIVO uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je namenjeno za subkutano uporabo.
Pomembno je, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da bo bolnik prejel ustrezno predpisano obliko zdravila (intravensko ali subkutano) in odmerek.

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in ga je treba dati v obliki subkutane injekcije izključno v navedenih odmerkih. Za aplikacijo celotnega odmerka bo morda potrebna več kot ena viala z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje. Za navodila glede uporabe in ravnanja z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Aplicirajte celotno vsebino injekcijske brizge z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje v podkožno tkivo trebuha ali stegna v 3 do 5 minutah. Odmerka ne smete dati z dvema injekcijskima brizgama ali na dve različni mesti. Pri naslednjih injiciranjih menjavajte mesta injiciranja. Ne injicirajte v predele z občutljivo, pordelo ali podpluto kožo ali v predele z brazgotinami ali materinimi znamenji. Če aplikacijo zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje prekinete, lahko z njo nadaljujete na istem ali drugem mestu.

Med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje je priporočljivo, da se druga zdravila za subkutano uporabo injicirajo na druga mesta.

Zdravilo OPDIVO raztopina za infundiranje (intravenska oblika)
Za informacije o odmerjanju in načinu uporabe glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila OPDIVO koncentrat za raztopino za infundiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Vrednotenje statusa PD-L1
Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Vrednotenje statusa MSI/MMR
Pri vrednotenju statusa MSI-H in dMMR tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Imunsko pogojeni neželeni učinki
Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom je bila pogostnost imunsko pogojenih neželenih učinkov podobna kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov, navedene v nadaljevanju, tako veljajo tudi pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem.

Pri kombiniranem zdravljenju so poročali tudi o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje.

Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da je pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko večje kot pri bolnikih brez že obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili izbruhi osnovne avtoimunske bolezni pogosti, vendar so bili večinoma blagi in obvladljivi.

Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb.

Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni pnevmonitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudi pljučnici ali bolezni pljučnega intersticija, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe (npr. fokalni vzorci mlečnega stekla, krpasti infiltrati), dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru pljučnice stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru pljučnice stopnje 2 (simptomatska) je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni kolitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudi driski ali kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom (CMV). Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. V primeru potrditve imunsko pogojenega kolitisa, neodzivnega na kortikosteroide, je treba razmisliti o dodatku alternativnega zaviralca imunske odzivnosti k zdravljenju s kortikosteroidi ali o zamenjavi kortikosteroidnega zdravljenja.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji trajno ukiniti. V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom je treba zdravljenje trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati. Če driska ali kolitis ne mineta, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni hepatitis
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudem hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz ali skupnega bilirubina stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati. Če se te laboratorijske vrednosti ne znižajo, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudem nefritisu in okvari delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 4 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojene endokrinopatije
Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je

indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene.

V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnega hormona. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti antitiroidno zdravljenje. V primeru suma na akutno vnetje ščitnice je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je hormonsko nadomestno zdravljenje ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje ščitnice. V primeru življenje ogrožajočega hipertiroidizma ali hipotiroidizma je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez stopnje 2 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje s fiziološkim nadomeščanjem kortikosteroidov. V primeru hude (stopnja 3) ali življenje ogrožajoče (stopnja 4) insuficience nadledvičnih žlez je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem kortikosteroidov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje nadledvičnih žlez in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega hipofizitisa stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem hormonov. V primeru suma na akutni hipofizitis je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida, če je bilo takšno zdravljenje potrebno, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. V primeru življenje ogrožajočega (stopnja 4) hipofizitisa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem hormonov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

V primeru simptomatskega diabetesa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z insulinom. Za zagotovitev, da je zdravljenje z insulinom ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati vrednosti krvnega sladkorja. V primeru življenje ogrožajočega diabetesa je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, redkeje pa tudi pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, so poročali o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunsko pogojen (glejte poglavje 4.8). V primeru izpuščaja stopnje 3 je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati, v primeru izpuščaja stopnje 4 pa zdravljenje ukiniti. V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z visokim odmerkom kortikosteroidov v odmerku, ki ustreza 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava simptomov ali znakov SJS ali TEN je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ukiniti, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Če se med zdravljenjem z nivolumabom pri bolniku pojavi SJS ali TEN, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe nivolumaba previdno pretehtati.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki
O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z nivolumabom v monoterapiji ali z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis, rabdomioliza in mielitis. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidizma in neinfektivnega cistitisa (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom lahko nadaljuje. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti.

Pri zdravljenju z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. V primeru pojava znakov in simptomov toksičnosti za mišice je treba bolnika skrbno nadzirati in ga brez odlašanja napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Na osnovi resnosti toksičnosti za mišice je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati ali ukiniti (glejte poglavje 4.2) in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri diagnostiki miokarditisa je potrebna velika mera previdnosti. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V primeru suma na miokarditis je treba takoj uvesti zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan ali metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg/dan), se nemudoma posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostične preiskave v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Če se diagnoza miokarditisa potrdi, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom. Ključnega pomena za obvladovanje povezane obolevnosti in tveganja za smrt sta zgodnje prepoznavanje in agresivno zdravljenje.

Če se pojavi sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 3 ali 4, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Uvesti je treba zdravljenje s kortikosteroidi, kot je klinično indicirano.

Če se pojavi sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis stopnje 2, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2). Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z nivolumabom. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida prilagoditi, kot je klinično indicirano, zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa trajno ukiniti.

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov solidnih organov. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov solidnih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z nivolumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa.

Hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH) so opazili pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji in v kombinaciji z ipilimumabom. Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom prekiniti in uvesti zdravljenje za HLH.

Pri spremljanju bolnikov s klasičnim Hodgkinovim limfomom, pri katerih je bila opravljena alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT – haematopoietic stem cell transplant) po predhodnem zdravljenju z intravenskim nivolumabom, so poročali o akutni bolezni presadka proti gostitelju (GVHD – graft-versus-host disease) in umrljivosti, povezani s presaditvijo (TRM – transplant related mortality). Pri vsakem bolniku posebej je treba skrbno ovrednotiti možne koristi HSCT in možno večje tveganje zapletov, povezanih s presaditvijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili z intravenskim nivolumabom po alogenski HSCT, so v obdobju trženja zdravila poročali o hitro nastali in hudi GVHD, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za hudo GVHD in smrt pri bolnikih, ki so imeli predhodno alogensko HSCT, predvsem tistih z GVHD v anamnezi. Pri teh bolnikih je treba ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem zdravljenja z nivolumabom.

Infuzijske reakcije (intravenska oblika)
V kliničnih preskušanjih intravenskega nivolumaba ali intravenskega nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom so poročali o pojavu hudih infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje intravenskega nivolumaba ali intravenskega nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolniki z blago ali zmerno infuzijsko reakcijo se lahko zdravijo z intravenskim nivolumabom ali intravenskim nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, vendar pa jih je med infundiranjem treba skrbno nadzirati, za preprečevanje infuzijskih reakcij pa uporabiti premedikacijo v skladu z lokalnimi smernicami.

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Napredovali melanom
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, avtoimunsko boleznijo ter bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz ključnih kliničnih preskušanj nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Bolnike z očesnim/uvealnim melanomom so izključili iz ključnih kliničnih preskušanj pri melanomu. Poleg tega pa so iz študije CA209037 izključili tudi bolnike, pri katerih so se pri predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili neželeni učinki stopnje 4 (glejte poglavje 5.1). Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2, zdravljenimi zasevki v leptomeningah, očesnim/uvealnim melanomom, avtoimunsko boleznijo in bolnike, pri katerih so se pri predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili neželeni učinki stopnje 3–4, so vključili v študijo CA209172 (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, in bolnikih z aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah je zaradi pomanjkanja podatkov treba nivolumab uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

V primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni ugotovili le pri bolnikih z nizko ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri bolnikih z visoko ekspresijo PD-L1 tumorja (PD-L1 ≥ 1 %) je bilo izboljšanje OS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom podobno kot pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji. Pred uvedbo zdravljenja v kombinaciji mora zdravnik skrbno ovrednotiti posameznega bolnika in lastnosti tumorja, pri čemer mora upoštevati znane koristi

in toksične učinke kombinacije v primerjavi z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba nivolumaba pri bolnikih z melanomom s hitro napredujočo obliko bolezni
Pri bolnikih s hitro napredujočo obliko bolezni je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje melanoma
Pri bolnikih z melanomom z naslednjimi dejavniki tveganja ni podatkov o adjuvantnem zdravljenju (glejte poglavji 4.5 in 5.1):

- bolniki s predhodno avtoimunsko boleznijo in bolniki s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti,
- bolniki s predhodno zdravljenim melanomom (razen bolniki s predhodnim kirurškim posegom, adjuvantno radioterapijo po nevrokirurški odstranitvi sprememb v osrednjem živčevju in predhodnim adjuvantnim zdravljenjem z interferonom, dokončanim ≥ 6 mesecev pred randomizacijo),
- bolniki, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti CTLA-4 protitelesom (vključno z ipilimumabom ali s katerim koli drugim protitelesom ali zdravilom s specifično usmerjenim delovanjem na dodatno stimulacijo celic T ali poti kontrolnih točk),
- osebe, mlajše od 18 let.

Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC)

Zdravljenje NSCLC po predhodni kemoterapiji
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija in bolnike, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz ključnih kliničnih preskušanj pri NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2 so vključili v študijo CA209171 (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, aktivnimi zasevki v možganih in bolnikih, ki so se pred vključitvijo v študijo zdravili z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, je zaradi pomanjkanja podatkov treba nivolumab uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih s slabšimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. Pri bolnikih z neploščatoceličnim NSCLC so v 3 mesecih uporabe nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi docetaksela. Dejavniki, povezani z zgodnejšo umrljivostjo, so bili slabši prognostični dejavniki in/ali agresivnejša bolezen v kombinaciji z manjšo ekspresijo PD-L1 tumorja ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivno avtoimunsko boleznijo, s simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, z neoperabilno ali metastatsko boleznijo, ki so predhodno prejemali zdravila za protitumorsko zdravljenje za operabilno bolezen, ali bolnike z znanimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK so iz ključnega preskušanja pri neoadjuvantnem zdravljenju operabilnega NSCLC izključili (glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje NSCLC
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, aktivno avtoimunsko boleznijo, s simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija, z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, z neoperabilno ali metastatsko boleznijo, ki so predhodno prejemali zdravila za protitumorsko zdravljenje za operabilno bolezen, ali bolnike z mutacijami EGFR ali znanimi translokacijami ALK oz. bolnike, ki so imeli metastaze v možganih, so iz ključnega preskušanja pri neoadjuvantnem in adjuvantnem zdravljenju NSCLC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Nivolumab ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom
Bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj uporabe nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab ali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom
Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih, avtoimunsko boleznijo ali z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj uporabe nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih z napredovalim RCC so pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom poročali o večji pogostnosti zvišanja vrednosti ALT in AST stopnje 3 in 4 kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji (glejte poglavje 4.8). Vrednosti jetrnih encimov je treba izmeriti pred uvedbo zdravljenja in jih nato redno spremljati ves čas zdravljenja. Pri obeh zdravilih je treba upoštevati smernice za ustrezno ukrepanje (glejte poglavje 4.2 in SmPC za kabozantinib).

Karcinom glave in vratu
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti ali s karcinomom nosnega dela žrela ali žleze slinavke kot primarnega mesta tumorja, so iz kliničnega preskušanja pri SCCHN izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih s slabšimi prognostičnimi dejavniki in/ali agresivno boleznijo je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. Pri bolnikih s karcinomom glave in vratu so v 3 mesecih pri uporabi nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi docetaksela. Dejavniki, povezani z zgodnejšo umrljivostjo, so bili stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), hitro napredovanje bolezni pri predhodnem zdravljenju s platino in večje tumorsko breme.

Urotelijski karcinom

Zdravljenje napredovalega urotelijskega karcinoma
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z

zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnih preskušanj pri urotelijskem karcinomu izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2 (razen bolnikov z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti 2, ki niso prejemali neoadjuvantne kemoterapije na osnovi cisplatina in niso bili primerni za adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom), znaki bolezni po kirurškem posegu, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnega preskušanja adjuvantnega zdravljenja urotelijskega karcinoma izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Rak debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, aktivnimi zasevki v možganih ali zasevki v leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz kliničnega preskušanja pri metastatskem raku debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Ploščatocelični karcinom požiralnika (OSCC)

Prva linija zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz kliničnega preskušanja pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma požiralnika po predhodni prvi liniji zdravljenja s kemoterapijo
Večina kliničnih podatkov pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika je bilo pridobljenih pri bolnikih azijskega porekla (glejte poglavje 5.1).

Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, bolnike z zasevki v možganih, ki so imeli simptome ali so potrebovali zdravljenje, bolnike z očitnim vraščanjem tumorja v sosednje organe (npr. aorta ali dihala) in bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri ploščatoceličnem karcinomu požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika je pred uvedbo zdravljenja treba upoštevati zakasnjen nastop učinka nivolumaba. V 2,5 mesecih po randomizaciji so pri uporabi nivolumaba opazili večje število umrlih kot pri uporabi kemoterapije. Specifičnega dejavnika (dejavnikov), povezanega (povezanih) z zgodnejšo umrljivostjo, niso odkrili (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, ki se predoperativno niso zdravili s kemoradioterapijo, bolnike z operabilno boleznijo v stadiju IV, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri raku požiralnika ali ezofagogastričnega stika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju, aktivno avtoimunsko boleznijo (znana ali v primeru suma nanjo) ali zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri adenokarcinomu želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Iz študije CA209649 so bili izključeni bolniki z znanim pozitivnim statusom HER2. Bolniki z nedoločenim statusom so bili vključeni v študijo in so predstavljali 40,3 % bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Hepatocelularni karcinom (HCC)
Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, predhodno presaditvijo jeter, jetrno boleznijo stopnje C po Child-Pughu, anamnezo sočasnih zasevkov v možganih, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz klinične študije pri HCC izključili (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri bolnikih s HCC stopnje B po Child-Pughu je na voljo le malo podatkov. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, ki mu sledi nivolumab v monoterapiji, pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in po skrbnem ovrednotenju razmerja med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Pri HCC so pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v 6 mesecih poročali o večjem številu smrtnih izidov kot pri uporabi lenvatiniba ali sorafeniba. Večje tveganje za smrt je mogoče povezati s slabimi prognostičnimi dejavniki. Pri bolnikih s slabimi prognostičnimi dejavniki je treba upoštevati to tveganje pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom.

Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)
To zdravilo vsebuje 1,25 mg polisorbata 80 v eni 2,5-ml viali in 2,5 mg polisorbata 80 v eni 5-ml viali, kar je enako 5 mg/10 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Kartica za bolnika
Vsak zdravnik, ki predpisuje zdravilo OPDIVO, se mora seznaniti z informacijami za zdravnike in smernicami za ukrepanje. Zdravnik mora bolniku pojasniti tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravilom OPDIVO. Bolnik mora pri vsakem predpisu zdravila prejeti kartico za bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nivolumab je humano monoklonsko protitelo, zato študij farmakokinetičnih interakcij niso izvedli. Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi, ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba.

Druge oblike interakcij

Sistemska imunosupresija
Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Preliminarni rezultati kažejo, da sistemska imunosupresija po začetku zdravljenja z nivolumabom ne prepreči odziva na nivolumab.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi nivolumaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placentarno bariero. Nivolumab je IgG4 in kot tak lahko preide iz matere na razvijajoči se plod. Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku nivolumaba.

Dojenje

Ni znano, ali se nivolumab izloča v materino mleko. Ker se številna zdravila, vključno s protitelesi, lahko izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenca/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij, ki bi ovrednotile vpliv nivolumaba na plodnost, niso izvedli. Učinek nivolumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nivolumab, sam ali v kombinaciji z ipilimumabom, ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot je utrujenost (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Nivolumab v monoterapiji (glejte poglavje 4.2)

Povzetek varnostnega profila
Zbrani podatki iz študij intravenske uporabe nivolumaba v obliki monoterapije pri različnih vrstah tumorjev (n = 4646) z najkrajšim obdobjem spremljanja v razponu od 2,3 meseca do 28 mesecev kažejo, da so najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) bili naslednji: utrujenost (44 %), mišično-skeletna bolečina (28 %), driska (26 %), izpuščaj (24 %), kašelj (22 %), navzea (22 %), srbenje (19 %), zmanjšanje apetita (17 %), artralgija (17 %), zaprtje (16 %), dispneja (16 %), bolečina v trebuhu (15 %), okužba zgornjih dihal (15 %), zvišana telesna temperatura (13 %), glavobol (13 %), anemija (13 %) in bruhanje (12 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (stopnja 1 ali 2). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je bila 44 %, pri čemer se je 0,3 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končalo s smrtjo. Pri spremljanju uporabe zdravila pri NSCLC, ki je trajalo najmanj 63 mesecev, niso odkrili novih varnostnih signalov.

Varnost subkutano uporabljenega nivolumaba je bila podobna znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike nivolumaba, pri čemer so bili dodatni neželeni učinki reakcija na mestu injiciranja (7 % v skupini s subkutanim nivolumabom (n = 247) v primerjavi z 0 % v skupini z intravenskim nivolumabom (n = 245)).

Seznam neželenih učinkov
Neželeni učinki so v preglednici 12 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji (n = 4646). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po začetku trženja). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 12: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji

	Nivolumab v monoterapiji
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica[a], bronhitis
Redki	aseptični meningitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Redki	histiocitni nekrotizirajoči limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	limfopenija[b], anemija[b,i], levkopenija[b], nevtropenija[a,b], trombocitopenija[b]
Občasni	eozinofilija
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov), preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)
Občasni	sarkoidoza
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa[f]
Bolezni endokrinega sistema	
Pogosti	hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis
Občasni	insuficienca nadledvičnih žlez[j], hipopituitarizem, hipofizitis, diabetes
Redki	diabetična ketoacidoza, hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b]
Pogosti	dehidracija, zmanjšanje telesne mase, hipoglikemija[b]
Občasni	metabolična acidoza
Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize[g]
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	periferna nevropatija, omotica
Občasni	polinevropatija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[n]
Redki	Guillain-Barréjev sindrom, demielinizacija, miastenijski sindrom, encefalitis[a,k], optični nevritis
Neznana pogostnost	mielitis (vključno s transverznim mielitisom)
Očesne bolezni	
Pogosti	zamegljen vid, suhe oči
Občasni	uveitis
Neznana pogostnost	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada[f]

	Nivolumab v monoterapiji
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija, atrijska fibrilacija
Občasni	miokarditis[a], bolezni perikardija[h], aritmija (vključno z ventrikularno aritmijo)
Žilne bolezni	
Pogosti	hipertenzija
Redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja[a], kašelj
Pogosti	pnevmonitis[a], plevralni izliv
Občasni	pljučni infiltrati
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje
Pogosti	kolitis[a], stomatitis, suha usta
Občasni	pankreatitis, gastritis
Redki	razjeda dvanajstnika, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	hepatitis, holestaza
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj[c], srbenje
Pogosti	vitiligo, suha koža, eritem, alopecija
Občasni	luskavica, rozacea, multiformni eritem, urtikarija
Redki	toksična epidermalna nekroliza[a,d], Stevens-Johnsonov sindrom[a]
Neznana pogostnost	sklerozni lihen[g], druge bolezni iz skupine lihen
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina[e], artralgija
Pogosti	artritis
Občasni	revmatična polimialgija
Redki	Sjögrenov sindrom, miopatija, miozitis (vključno s polimiozitisom)[a], rabdomioliza[a,d]
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic)[a]
Redki	tubulointersticijski nefritis, neinfektivni cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura
Pogosti	bolečina, bolečina v prsnem košu, edem[l], reakcija na mestu injiciranja[m]
Preiskave[b]	
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti AST, hiponatriemija, hipoalbuminemija, zvišanje vrednosti alkaline fosfataze, zvišanje vrednosti kreatinina, zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti lipaze, hiperkaliemija, zvišanje vrednosti amilaze, hipokalciemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hiperkalciemija
Pogosti	zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, hipernatriemija, hipermagneziemija

Pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici 12, morda niso le posledica uporabe nivolumaba, lahko so tudi posledica osnovne bolezni.

[a] V končanih študijah ali študijah, ki še potekajo, so poročali o smrtnih izidih.

[b] Pogostnost laboratorijskih izrazov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti" v nadaljevanju.

[c] Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritemski izpuščaj, srbeči izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopični dermatitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, psoriaziformni dermatitis, medikamentni izpuščaj in pemfigoid.

[d] Poročila tudi iz študij izven kumulativnega nabora podatkov. Pogostnost temelji na podatkih iz programa razširjene uporabe.

[e] Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, interkostalno mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.

[f] Neželeni učinek v obdobju trženja zdravila (glejte tudi poglavje 4.4).

[g] Poročila iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila.

[h] Bolezni perikardija je sestavljen izraz, ki vključuje vnetje perikardija, perikardialni izliv, tamponado srca in Dresslerjev sindrom.

[i] Anemija je sestavljen izraz, ki med drugimi vzroki vključuje hemolitično anemijo in avtoimunsko anemijo, znižanje vrednosti hemoglobina, anemijo zaradi pomanjkanja železa in zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.

[j] Vključuje insuficienco nadledvične žleze, akutno insuficienco skorje nadledvične žleze in sekundarno insuficienco skorje nadledvične žleze.

[k] Vključuje encefalitis in limbični encefalitis.

[l] Edem je sestavljeni izraz, ki vključuje generalizirani edem, periferni edem, periferno otekanje in otekanje.

[m] Poročila iz študije izven zbranih podatkov (v povezavi s subkutanim injiciranjem). Pogostnost temelji na izpostavljenosti zdravilu OPDIVO raztopina za injiciranje v študiji CA20967T in vključuje eritem na mestu injiciranja, bolečino na mestu uporabe, edem na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, eritem na mestu uporabe, izpuščaj na mestu uporabe, spremembo barve na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja in srbenje na mestu injiciranja.

[n] Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Nivolumab v kombinaciji z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.2)

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi kombiniranega zdravljenja z nivolumabom pred začetkom zdravljenja preberite tudi dodatne informacije o varnostnem profilu v SmPC za druga zdravila.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)

Zbrani podatki uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) pri zdravljenju različnih vrst tumorjev (n = 2626) z najkrajšim obdobjem spremljanja v razponu od 6 do 47 mesecev kažejo, da so bili najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: utrujenost (47 %), driska (35 %), izpuščaj (37 %), navzea (27 %), srbenje (29 %), mišično-skeletna bolečina (26 %), zvišana telesna temperatura (23 %), zmanjšanje apetita (22 %), kašelj (21 %), bolečina v trebuhu (18 %), bruhanje (18 %), zaprtje (18 %), artralgija (18 %), dispneja (17 %), hipotiroidizem (16 %), glavobol (15 %), okužba zgornjih dihal (13 %), edem (13 %) in omotica (10 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) znašala 66 %, pri čemer se je 1,0 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končalo s smrtjo. Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, so o utrujenosti (62 %), izpuščaju (57 %), driski (52 %), navzei (42 %), srbenju (40 %), zvišani telesni temperaturi (36 %) in glavobolu (26 %) poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje). Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 360 mg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg in kemoterapijo za NSCLC, so o anemiji (32 %) in nevtropeniji (15 %) poročali z ≥ 10 % višjo stopnjo pogostnosti kot v zbranih podatkih uporabe nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje).

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo

V zbranih podatkih uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju različnih vrst tumorjev (n = 1800) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja v razponu od 7,4 meseca do 23,6 meseca ali po 3 ciklih zdravljenja operabilnega NSCLC najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: navzea (48 %), utrujenost (40 %), periferna nevropatija (33 %), zmanjšanje apetita (31 %), zaprtje (31 %), driska (28 %), bruhanje (24 %), izpuščaj (19 %), bolečina v trebuhu (18 %), stomatitis (18 %), mišično-skeletna bolečina (18 %), zvišana telesna temperatura (16 %), kašelj (13 %), edem (vključno s perifernim edemom) (12 %) in srbenje (11 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo znašala 69 %, pri čemer se je 1,2 % neželenih učinkov, pripisanih nivolumabu v kombinaciji s kemoterapijo, končalo s smrtjo. Mediana trajanja zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo je znašala 6,14 meseca (95-% IZ: 5,78; 6,60). Za operabilni NSCLC je triindevetdeset odstotkov (93 %) bolnikov prejelo 3 cikle nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom

V sklopu podatkov za intravensko obliko nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg enkrat na dan pri zdravljenju RCC (n = 320) so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja 16,0 meseca najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) naslednji: driska (64,7 %), utrujenost (51,3 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (40,0 %), stomatitis (38,8 %), mišično-skeletna bolečina (37,5 %), hipertenzija (37,2 %), izpuščaj (36,3 %), hipotiroidizem (35,6 %), zmanjšanje apetita (30,3 %), navzea (28,8 %), bolečina v trebuhu (25,0 %), paragevzija (23,8 %), okužba zgornjih dihal (20,6 %), kašelj (20,6 %), srbenje (20,6 %), artralgija (19,4 %), bruhanje (18,4 %), hripavost (17,8 %), glavobol (16,3 %), dispepsija (15,9 %), omotica (14,1 %), zaprtje (14,1 %), zvišana telesna temperatura (14,1 %), edem (13,4 %), mišični krči (12,2 %), dispneja (11,6 %), proteinurija (10,9 %) in hipertiroidizem (10,0 %). Pojavnost neželenih učinkov stopenj 3–5 je bila 78 %, pri čemer se je 0,3 % neželenih učinkov, pripisanih preučevanemu zdravilu, končalo s smrtjo.

Seznam neželenih učinkov
Neželeni učinki so v preglednici 13 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) (n = 2626), z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo (n = 1800) in z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom (n = 320). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po začetku trženja). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 13: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z drugimi zdravili

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija s kabozantinibom**
Infekcijske in parazitske bolezni			
Zelo pogosti	okužba zgornjih dihal		okužba zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica, bronhitis, konjunktivitis	okužba zgornjih dihal, pljučnica[a]	pljučnica
Redki	aseptični meningitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti	anemija[b,j], trombocitopenija[b], levkopenija[b], limfopenija[b], nevtropenija[b]	nevtropenija[b], anemija[b,j], levkopenija[b], limfopenija[b], trombocitopenija[b]	anemija[b], trombocitopenija[b], levkopenija[b], limfopenija[b], nevtropenija[b]
Pogosti	eozinofilija	febrilna nevtropenija[a]	eozinofilija
Občasni	febrilna nevtropenija	eozinofilija	
Neznana pogostnost	hemofagocitna limfohistiocitoza		
Bolezni imunskega sistema			
Pogosti	infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov), preobčutljivost	preobčutljivost, infuzijska reakcija (vključno s sindromom sproščanja citokinov)	preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)
Občasni			z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija
Redki	sarkoidoza		
Neznana pogostnost	zavrnitev presadka solidnega organa[g]		

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija s kabozantinibom
Bolezni endokrinega sistema			
Zelo pogosti	hipotiroidizem		hipotiroidizem, hipertiroidizem
Pogosti	hipertiroidizem, tiroiditis, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis, hipopituitarizem, sladkorna bolezen	hipotiroidizem, hipertiroidizem, sladkorna bolezen	insuficienca nadledvičnih žlez
Občasni	diabetična ketoacidoza	insuficienca nadledvičnih žlez, tiroiditis, hipopituitarizem, hipofizitis	hipofizitis, tiroiditis
Redki	hipoparatiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	zmanjšanje apetita, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	zmanjšanje apetita, hipoglikemija[b], hiperglikemija[b], zmanjšanje telesne mase
Pogosti	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, zmanjšanje telesne mase	hipoalbuminemija, hipofosfatemija	dehidracija
Občasni	metabolična acidoza		
Redki		sindrom tumorske lize	
Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize[h]		
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija	paragevzija, omotica, glavobol
Pogosti	omotica, periferna nevropatija	parestezija, omotica, glavobol	periferna nevropatija
Občasni	polinevropatija, pareza peronealnega živca, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), encefalitis, miastenija gravis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]	Guillain-Barréjev sindrom	avtoimuni encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, miastenijski sindrom
Redki	Guillain-Barréjev sindrom, nevritis, mielitis (vključno s transverznim mielitisom), optični nevritis	encefalitis, sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]	
Neznana pogostnost		mielitis (vključno s transverznim mielitisom), optični nevritis	sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis[l]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
Pogosti			tinitus

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	**Kombinacija s kemoterapijo**	**Kombinacija s kabozantinibom**
Očesne bolezni			
Pogosti	zamegljen vid, suhe oči	suhe oči, zamegljen vid	suhe oči, zamegljen vid
Občasni	uveitis, episkleritis	uveitis	uveitis
Redki	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada		
Srčne bolezni			
Pogosti	tahikardija, atrijska fibrilacija	tahikardija, atrijska fibrilacija	atrijska fibrilacija, tahikardija
Občasni	miokarditis[a], aritmija (vključno z ventrikularno aritmijo)[a], bradikardija	miokarditis	miokarditis
Neznana pogostnost	bolezni perikardija[i]		
Žilne bolezni			
Zelo pogosti			hipertenzija
Pogosti	hipertenzija	tromboza[a, k], hipertenzija, vaskulitis	tromboza[k]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
Zelo pogosti	kašelj, dispneja	kašelj	disfonija, dispneja, kašelj
Pogosti	pnevmonitis[a], pljučna embolija[a], plevralni izliv	pnevmonitis[a], dispneja	pnevmonitis, pljučna embolija, plevralni izliv, epistaksa
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje	driska[a], stomatitis, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje	driska, bruhanje, navzea, zaprtje, stomatitis, bolečina v trebuhu, dispepsija
Pogosti	kolitis[a], pankreatitis, stomatitis, gastritis, suha usta	kolitis, suha usta	kolitis, gastritis, bolečina v ustni votlini, suha usta, hemoroidi
Občasni	duodenitis	pankreatitis	pankreatitis, perforacija tankega črevesa[a], glosodinija
Redki	predrtje črevesa[a], eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija		
Neznana pogostnost		eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija	eksokrina insuficienca trebušne slinavke, celiakija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Pogosti	hepatitis		hepatitis
Občasni		hepatitis	

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija s kabozantinibom
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	izpuščaj[c], srbenje	izpuščaj[c], srbenje	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, izpuščaj[c], srbenje
Pogosti	alopecija, vitiligo, urtikarija, suha koža, eritem	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, hiperpigmentacija kože, alopecija, suha koža, eritem	alopecija, suha koža, eritem, sprememba barve las
Občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, psoriaza, druge bolezni iz skupine lihen[d]		psoriaza, urtikarija
Redki	toksična epidermalna nekroliza[a,e], sklerozni lihen		
Neznana pogostnost			sklerozni lihen, druge bolezni iz skupine lihen
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina[f], artralgija	mišično-skeletna bolečina[f]	mišično-skeletna bolečina[f], artralgija, mišični krč
Pogosti	mišični krči, mišična oslabelost, artritis	artralgija, mišična oslabelost	artritis
Občasni	revmatična polimialgija, miopatija, miozitis (vključno s polimiozitisom)[a]		miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula
Redki	spondiloartropatija, Sjögrenov sindrom, rabdomioliza[a]		
Bolezni sečil			
Zelo pogosti			proteinurija
Pogosti	odpoved ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic)[a]	odpoved ledvic[a]	odpoved ledvic, akutna okvara ledvic
Občasni	tubulointersticijski nefritis, nefritis	neinfektivni cistitis, nefritis	nefritis
Redki	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis[h]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom)	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem (vključno s perifernim edemom)	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem
Pogosti	bolečina v prsnem košu, bolečina, mrzlica	slabo počutje	bolečina, bolečina v prsnem košu

	Kombinacija z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje)	Kombinacija s kemoterapijo	Kombinacija s kabozantinibom
Preiskave			
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti ALT[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hiponatriemija[b], hiperkaliemija[b], hipokaliemija[b], hiperkalciemija[b], hipokalciemija[b], hipomagneziemija[b]	hipokalciemija[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti ALT[b], hiponatriemija[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], hipomagneziemija[b], zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], hipokaliemija[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hiperkaliemija[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b]	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze[b], zvišanje vrednosti ALT[b], zvišanje vrednosti AST[b], zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina[b], zvišanje vrednosti kreatinina[b], zvišanje vrednosti amilaze[b], zvišanje vrednosti lipaze[b], hipokaliemija[b], hipomagneziemija[b], hiponatriemija[b], hipokalciemija[b], hiperkalciemija[b], hipofosfatemija[b], hiperkaliemija[b], hipermagneziemija[b], hipernatriemija[b]
Pogosti	hipernatriemija[b], hipermagneziemija[b], zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze	hipernatriemija[b], hiperkalciemija[b], hipermagneziemija[b]	zvišanje vrednosti holesterola v krvi, hipertrigliceridemija

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 13, morda niso le posledica uporabe nivolumaba samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, lahko so tudi posledica osnovne bolezni ali sočasno uporabljenega zdravila.

[a] V končanih študijah ali študijah, ki še potekajo, so poročali o smrtnih izidih.

[b] Pogostnost laboratorijskih izrazov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide. Glejte “Opis izbranih neželenih učinkov; Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti” v nadaljevanju.

[c] Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje makulopapulozni izpuščaj, eritemski izpuščaj, srbeči izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, papuloskvamozni izpuščaj, vezikulozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, eksfoliativni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopični dermatitis, bulozni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, psoriaziformni dermatitis, medikamentni izpuščaj, nodularni izpuščaj in pemfigoid.

[d] Bolezni iz skupine lihen je sestavljen izraz, ki vključuje lihenoidno keratozo in lichen planus.

[e] Poročila tudi iz študij izven zbranih podatkov. Pogostnost temelji na podatkih iz programa razširjene uporabe.

[f] Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v predelu prsnega koša, mišično-skeletno nelagodje, bolečino v mišicah, interkostalno mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah in bolečino v hrbtenici.

[g] Neželeni učinek v obdobju trženja zdravila (glejte tudi poglavje 4.4).

[h] Poročila iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila.

[i] Bolezni perikardija je sestavljen izraz, ki vključuje vnetje perikardija, perikardialni izliv, tamponado srca in Dresslerjev sindrom.

[j] Anemija je sestavljen izraz, ki med drugimi vzroki vključuje hemolitično anemijo in avtoimunsko anemijo, znižanje vrednosti hemoglobina, anemijo zaradi pomanjkanja železa in zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.

[k] Tromboza je sestavljen izraz, ki vključuje trombozo portalne vene, trombozo pljučne vene, pljučno trombozo, aortno trombozo, arterijsko trombozo, globoko vensko trombozo, trombozo medenične vene, trombozo vene kave, vensko trombozo in vensko trombozo okončin.

[l] Pri uporabi nivolumaba in nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili so poročali o primerih sindroma prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis (za katerega je značilno prekrivanje dveh ali vseh treh stanj), ki so se v nekaterih primerih končali s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Opis izbranih neželenih učinkov

Uporaba nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili je bila povezana s pojavom imunsko pogojenih neželenih učinkov. Imunsko pogojeni učinki so pri ustreznem zdravljenju v večini primerov izzveneli. Zdravljenje je bilo na splošno treba trajno ukiniti pri večjem deležu bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z drugimi zdravili, kot pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji. V preglednici 14 so glede na režim zdravljenja predstavljeni deleži bolnikov z imunsko pogojenimi neželenimi učinki, pri katerih je bilo zdravljenje trajno ukinjeno. V

preglednici 14 so glede na režim zdravljenja predstavljeni tudi deleži bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek in so potrebovali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (vsaj 40 mg prednizona na dan ali enakovredni odmerki) glede na režim odmerjanja. Smernice za zdravljenje teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 14: Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja ali so zahtevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov glede na režim zdravljenja (nivolumab v monoterapiji, nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom) (s kemoterapijo ali brez nje), nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo ali nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom)

	Nivolumab v monoterapiji %	Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje) %	Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo %	Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom %
Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so vodili do trajne ukinitve zdravljenja				
pnevmonitis	1,4	2,1	2,0	2,5
kolitis	1,2	6	1,8	2,5
hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
nefritis in okvara delovanja ledvic	0,3	1,1	3,1	0,6
endokrinopatije	0,5	2,2	0,6	1,3
koža	0,8	1,0	0,9	2,2
preobčutljivost/infuzijska reakcija	0,1	0,3	1,7	0
Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so zahtevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov[a,b]				
pnevmonitis	65	59	59	56
kolitis	14	32	9	8
hepatitis	21	39	7	23
nefritis in okvara delovanja ledvic	22	27	9	9
endokrinopatije	5	18	4,3	4,2
koža	3,3	8	6	8
preobčutljivost/infuzijska reakcija	18	18	22	0

[a] odmerki, ki ustrezajo vsaj 40 mg prednizona dnevno
[b] pogostnost temelji na številu bolnikov, pri katerih se je pojavil imunsko pogojeni neželeni učinek

Imunsko pogojeni pnevmonitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija in s pljučnimi infiltrati, znašala 3,3 % (155/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 0,9 % (42/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 1,7 % (77/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 0,7 % (33/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/4646) bolnikov. Šest bolnikov (0,1 %) je imelo smrtni izid. Mediani čas do nastopa je znašal 15,1 tedna (razpon: 0,7–85,1). Do izboljšanja je prišlo pri 107 bolnikih (69,0 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 6,7 tedna (razpon: $0{,}1^{+}$–$109{,}1^{+}$); $^{+}$ označuje cenzurirane podatke.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 6,0 % (157/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,0 % (78/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,0 % (27/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 0,3 % (8/2626) bolnikov. Štirje bolniki (0,2 %) so imeli smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,7 meseca (razpon: 0,1–56,8). Do izboljšanja je prišlo pri 129 bolnikih (82,2 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 6,1 tedna (razpon: $0{,}1^{+}$–$149{,}3^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 4,4 % (80/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,2 % (40/1800), o primerih stopnje 3 pri 0,9 % (17/1800), o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov. Trije bolniki (0,2 %) so imeli smrtni izid. Mediani čas do nastopa je znašal 24,6 tedna (razpon: 0,6–96,9). Do izboljšanja je prišlo pri 58 bolnikih (72,5 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 10,4 tedna (razpon: $0,3^{+}$–$171,4^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost pnevmonitisa, vključno z boleznijo pljučnega intersticija, znašala 5,6 % (18/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 1,9 % (6/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,6 % (5/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 26,9 tedna (razpon: 12,3–74,3 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 14 bolnikih (77,8 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 7,5 tedna (razpon: 2,1–$60,7^{+}$ tedna).

Imunsko pogojeni kolitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost driske, kolitisa ali pogostejšega odvajanja blata znašala 15,4 % (716/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 9,9 % (462/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 4,0 % (186/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 1,4 % (67/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 8,3 tedna (razpon: 0,1–115,6). Do izboljšanja je prišlo pri 639 bolnikih (90,3 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,9 tedna (razpon: 0,1–$124,4^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost driske ali kolitisa znašala 26,0 % (682/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 8,1 % (212/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 6,4 % (167/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,4 meseca (razpon: 0,0–48,9). Do izboljšanja je prišlo pri 618 bolnikih (91 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 2,9 tedna (razpon: 0,1–$170,0^{+}$). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost driske ali kolitisa znašala 46,7 %, vključno s stopnjo 2 (13,6 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (0,4 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost driske ali kolitisa znašala 22,5 % (405/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 7,2 % (130/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 3,1 % (56/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,3 % (6/1800) bolnikov. En bolnik (< 0,1 %) je imel smrtni izid. Mediani čas do nastopa je znašal 4,4 tedna (razpon: 0,1–93,6). Do izboljšanja je prišlo pri 357 bolnikih (88,6 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 1,6 tedna (razpon: 0,1–$212,3^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost driske, kolitisa, pogostejšega odvajanja blata ali enteritisa znašala 59,1 % (189/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 25,6 % (82/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 6,3 % (20/320) bolnikov. O primerih stopnje 4 so poročali pri 0,6 % (2/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 12,9 tedna (razpon: 0,3–110,9 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 143 bolnikih (76,1 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 12,9 tedna (razpon: 0,1–$139,7^{+}$ tedna).

Imunsko pogojeni hepatitis
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 8,0 % (371/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 4,3 % (200/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 1,8 % (82/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 1,6 % (74/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,3 % (15/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 10,6 tedna (razpon: 0,1–132,0). Do izboljšanja je prišlo pri 298 bolnikih (81,4 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 6,1 tedna (razpon: 0,1–$126,4^{+}$).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 21,2 % (556/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,0 % (132/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 8,3 % (218/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 1,3 % (34/2626) bolnikov. Sedem bolnikov (0,3 %) je imelo smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 1,5 meseca (razpon: 0,0–36,6). Do izboljšanja je prišlo pri 482 bolnikih (87,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–175,9^{+}). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 30,1 %, vključno s stopnjo 2 (6,9 %), stopnjo 3 (15,8 %) in stopnjo 4 (1,8 %). Pri bolnikih s HCC, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 34,3 %, vključno s stopnjo 2 (8,4 %), stopnjo 3 (14,2 %) in stopnjo 4 (2,7 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 18 % (322/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,1 % (92/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 2,6 % (47/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (1/1800) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 7,0 tedna (razpon: 0,1–99,0). Do izboljšanja je prišlo pri 258 bolnikih (81,1 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 7,4 tedna (razpon: 0,4–240,0^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost nenormalnih izvidov delovanja jeter znašala 41,6 % (133/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 14,7 % (47/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 10,3 % (33/320) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,6 % (2/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 8,3 tedna (razpon: 0,1–107,9 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 101 bolniku (75,9 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 9,6 tedna (razpon: 0,1–89,3^{+} tedna).

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 2,6 % (121/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 1,5 % (69/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 0,7 % (32/4646) bolnikov. O primerih stopnje 3 so poročali pri 0,4 % (18/4646) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri < 0,1 % (2/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 12,1 tedna (razpon: 0,1–79,1). Do izboljšanja je prišlo pri 80 bolnikih (69,0 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 8,0 tedna (razpon: 0,3–79,1^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 5,4 % (141/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 2,0 % (52/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 0,8 % (21/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri 0,4 % (11/2626) bolnikov. Dva bolnika (< 0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediana časa do nastopa je znašala 2,6 meseca (razpon: 0,0–34,8). Do izboljšanja je prišlo pri 110 bolnikih (78,0 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 5,9 tedna (razpon: 0,1–172,1^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost nefritisa ali okvare delovanja ledvic znašala 10,9 % (196/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,7 % (66/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,4 % (25/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov. Dva bolnika (0,1 %) sta imela smrtni izid. Mediani čas do nastopa je znašal 6,7 tedna (razpon: 0,1–60,7). Do izboljšanja je prišlo pri 133 bolnikih (67,9 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 9,1 tedna (razpon: 0,1–226,0^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost nefritisa, imunsko pogojenega nefritisa, odpovedi ledvic, akutne okvare ledvic, zvišane vrednosti kreatinina ali sečnine v krvi znašala 10,0 % (32/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 3,4 % (11/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 1,3 % (4/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 14,2 tedna (razpon: 2,1–87,1 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 18 bolnikih (58,1 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 10,1 tedna (razpon: 0,6–90,9^{+} tedna).

Imunsko pogojene endokrinopatije
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost bolezni ščitnice, vključno s hipotiroidizmom ali hipertiroidizmom, znašala 13,0 % (603/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 1 so poročali pri 6,6 % (305/4646) bolnikov, o primerih stopnje 2 pa pri 6,2 % (290/4646) bolnikov. O boleznih ščitnice stopnje 3 so poročali pri 0,2 % (8/4646) bolnikov. Poročali so tudi o primerih hipofizitisa (3 primeri stopnje 1, 7 primerov stopnje 2, 9 primerov stopnje 3 in 1 primer stopnje 4), hipopituitarizma (6 primerov stopnje 2 in 1 primer stopnje 3), insuficience nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco, akutno adrenokortikalno insuficienco in zmanjšanjem kortikotropina v krvi) (2 primera stopnje 1, 23 primerov stopnje 2 in 11 primerov stopnje 3), diabetesa (vključno z diabetesom tipa 1 in diabetično ketoacidozo) (1 primer stopnje 1, 3 primeri stopnje 2 in 8 primerov stopnje 3 ter 2 primera stopnje 4). Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 11,1 tedna (razpon: 0,1–126,7). Do izboljšanja je prišlo pri 323 bolnikih (48,7 %). Mediani čas do izboljšanja je znašal 48,6 tedna (razpon: 0,4–204,4^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost bolezni ščitnice znašala 23,2 % (608/2626). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 12,7 % (333/2626) bolnikov, o boleznih ščitnice stopnje 3 pa pri 1,0 % (27/2626) bolnikov. O hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 2 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o hipofizitisu (vključno z limfocitnim hipofizitisom) stopnje 3 pa pri 1,5 % (40/2626) bolnikov. O hipopituitarizmu stopnje 2 so poročali pri 0,6 % (16/2626) bolnikov, o hipopituitarizmu stopnje 3 pa pri 0,5 % (13/2626) bolnikov. O insuficienci nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco, akutno adrenokortikalno insuficienco, zmanjšanjem kortikotropina v krvi in imunsko pogojeno insuficienco nadledvičnih žlez) stopnje 2 so poročali pri 2,7 % (72/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 1,6 % (43/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (4/2626) bolnikov. O sladkorni bolezni (vključno s sladkorno boleznijo tipa 1 in diabetično ketoacidozo) stopnje 1 so poročali pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov, stopnje 2 pri 0,3 % (8/2626) bolnikov, stopnje 3 pri 0,3 % (7/2626) bolnikov in stopnje 4 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa teh endokrinopatij je znašala 2,1 meseca (razpon: 0,0–28,1). Do izboljšanja je prišlo pri 297 bolnikih (40,0 %), čas do izboljšanja pa se je gibal v razponu od 0,3 do 257,1^{+} tedna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost bolezni ščitnice znašala 12,8 % (230/1800). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 6,3 % (114/1800) bolnikov in stopnje 3 pri 0,1 % (2/1800) bolnikov. O hipofizitisu stopnje 3 so poročali pri 0,1 % (2/1800) bolnikov. Hipopituitarizem stopnje 2 se je pojavil pri 0,2 % (4/1800) bolnikov in hipopituitarizem stopnje 3 pri enakem odstotku bolnikov. Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 se je pojavila pri 0,6 % (11/1800) bolnikov, stopnje 3 pri 0,2 % (3/1800) bolnikov in stopnje 4 pri < 0,1 % (1/1800) bolnikov. En bolnik (< 0,1 %) je imel smrtni izid zaradi insuficience nadledvičnih žlez. Poročali so o sladkorni bolezni, vključno s sladkorno boleznijo tipa 1 in fulminantno sladkorno boleznijo tipa 1 (4 primeri stopnje 2, 2 primera stopnje 3 in 1 primer stopnje 4), ter o diabetični ketoacidozi (1 primer stopnje 2 in 1 primer stopnje 4). Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 15,3 tedna (razpon: 1,1–124,3). Do izboljšanja je prišlo pri 101 bolniku (40,1 %). Čas do izboljšanja se je gibal v razponu od 0,3^{+} do 233,6^{+} tedna.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost bolezni ščitnice znašala 43,1 % (138/320). O boleznih ščitnice stopnje 2 so poročali pri 23,1 % (74/320) bolnikov, o boleznih ščitnice stopnje 3 pa pri 0,9 % (3/320) bolnikov. Hipofizitis se je pojavil pri 0,6 % (2/320) bolnikov, vsi primeri pa so bili stopnje 2. Insuficienca nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco) se je pojavila pri 4,7 % (15/320) bolnikov. O insuficienci nadledvičnih žlez stopnje 2 so poročali pri 2,2 % (7/320) bolnikov, o insuficienci nadledvičnih žlez stopnje 3 pa pri 1,9 % (6/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 12,3 tedna (razpon: 2,0–89,7 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 50 bolnikih (35,2 %). Čas do izboljšanja se je gibal v razponu od 0,9 do 132,0^{+} tedna.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost izpuščaja znašala 30,0 % (1396/4646). Resnost večine primerov je bila stopnje 1. O primerih stopnje 1 so poročali pri 22,8 % (1060/4646) bolnikov. O primerih stopnje 2 so poročali pri 5,9 % (274/4646) bolnikov, o

primerih stopnje 3 pa pri 1,3 % (62/4646) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 6,7 tedna (razpon: 0,1–121,1). Do izboljšanja je prišlo pri 896 bolnikih (64,6 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 20,1 tedna (0,1–192,7^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost izpuščaja znašala 46,1 % (1210/2626). O primerih stopnje 2 so poročali pri 14,3 % (375/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 4,6 % (120/2626) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,1 % (3/2626) bolnikov. Mediana časa do nastopa je znašala 0,7 meseca (razpon: 0,0–33,8). Do izboljšanja je prišlo pri 843 bolnikih (70 %), mediana časa do izboljšanja pa je znašala 12,1 tedna (razpon: 0,1–268,7^{+}). Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je pojavnost izpuščaja znašala 65,2 %, vključno s stopnjo 2 (20,3 %) in stopnjo 3 (7,8 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost izpuščaja znašala 25,4 % (457/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 6,2 % (111/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 2,3 % (42/1800) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 6,4 tedna (razpon: 0,1–97,4). Do izboljšanja je prišlo pri 320 bolnikih (70,2 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 12,1 tedna (razpon: 0,1–258,7^{+}).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost izpuščaja znašala 62,8 % (201/320). O primerih stopnje 2 so poročali pri 23,1 % (74/320) bolnikov, o primerih stopnje 3 pa pri 10,6 % (34/320) bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 6,14 tedna (razpon: 0,1–104,4 tedna). Do izboljšanja je prišlo pri 137 bolnikih (68,2 %), mediani čas do izboljšanja pa je znašal 18,1 tedna (razpon: 0,1–130,6^{+} tedna).

Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Infuzijske reakcije (intravenska oblika)
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 4,0 % (188/4646), vključno z 9 primeri stopnje 3 in s 3 primeri stopnje 4.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 4,5 % (118/2626). O primerih stopnje 1 so poročali pri 1,9 % (49/2626) bolnikov, o primerih stopnje 2 pri 2,4 % (62/2626) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 0,2 % (6/2626) bolnikov in o primerih stopnje 4 pri < 0,1 % (1/2626) bolnikov. Pri bolnikih z MPM, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji s ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 12 %.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 8,2 % (148/1800). O primerih stopnje 2 so poročali pri 4,6 % (83/1800) bolnikov, o primerih stopnje 3 pri 1,1 % (20/1800) bolnikov, o primerih stopnje 4 pa pri 0,2 % (3/1800) bolnikov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je pojavnost preobčutljivostnih/infuzijskih reakcij znašala 2,5 % (8/320). Pri vseh 8 bolnikih so poročali o primerih stopnje 1 ali 2. O primerih stopnje 2 so poročali pri 0,3 % (1/320) bolnikov.

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov pri uporabi nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC
V klinični študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC, so pri bolnikih, ki so zaradi napredovalega karcinoma ledvičnih celic prejemali nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom, poročali o večji pojavnosti zvišanja vrednosti ALT (10,1 %) in AST (8,2 %) stopnje 3 in 4 kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥2 (n = 85) je mediani čas do nastopa znašal 10,1 tedna (razpon: od 2,0 do 106,6 tedna). 26 % bolnikov je prejemalo kortikosteroide, mediana zdravljenja pa je znašala 1,4 tedna (razpon: od 0,9 do 75,3 tedna).

Do izboljšanja do stopnje 0–1 je prišlo pri 91 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,3 tedna (razpon: od 0,4 do 108,1+ tedna). Pri 45 bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2, pri katerih je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z nivolumabom (n = 10) ali kabozantinibom (n = 10) kot samostojnim zdravilom ali obema (n = 25), so o ponovitvi zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2 poročali pri 3 bolnikih, ki so prejemali zdravilo OPDIVO, 4 bolnikih, ki so prejemali kabozantinib, in 8 bolnikih, ki so prejemali tako zdravilo OPDIVO kot kabozantinib.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti
Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 3,4 % za anemijo (vsi primeri stopnje 3), 0,7 % za trombocitopenijo, 0,7 % za levkopenijo, 8,7 % za limfopenijo, 0,9 % za nevtropenijo, 1,7 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 2,6 % za zvišanje vrednosti AST, 2,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 0,8 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 0,7 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 2,0 % za hiperglikemijo, 0,7 % za hipoglikemijo, 3,8 % za zvišanje vrednosti amilaze, 6,9 % za zvišanje vrednosti lipaze, 4,7 % za hiponatriemijo, 1,6 % za hiperkaliemijo, 1,3 % za hipokaliemijo, 1,1 % za hiperkalciemijo, 0,6 % za hipermagneziemijo, 0,4 % za hipomagneziemijo, 0,6 % za hipokalciemijo, 0,6 % za hipoalbuminemijo in < 0,1 % za hipernatriemijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (s kemoterapijo ali brez nje), je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 4,8 % za anemijo, 1,8 % za trombocitopenijo, 2,2 % za levkopenijo, 6,9 % za limfopenijo, 3,3 % za nevtropenijo, 2,7 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 9,8 % za zvišanje vrednosti AST, 9,3 % za zvišanje vrednosti ALT, 2,3 % za zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, 1,8 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 1,4 % za hipoalbuminemijo, 7,1 % za hiperglikemijo, 0,7 % za hipoglikemijo, 7,8 % za zvišanje vrednosti amilaze, 16,3 % za zvišanje vrednosti lipaze, 0,8 % za hipokalciemijo, 0,2 % za hipernatriemijo, 0,8 % za hiperkalciemijo, 2,0 % za hiperkaliemijo, 0,8 % za hipermagneziemijo, 0,4 % za hipomagneziemijo, 3,0 % za hipokaliemijo in 8,7 % za hiponatriemijo.

Pri bolnikih z melanomom, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg, je bil večji delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do zvišanja vrednosti ALT stopnje 3 ali 4 (15,3 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 14,7 % za anemijo, 6,2 % za trombocitopenijo, 11,7 % za levkopenijo, 13,6 % za limfopenijo, 26,3 % za nevtropenijo, 2,0 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 3,3 % za zvišanje vrednosti AST, 2,6 % za zvišanje vrednosti ALT, 1,9 % za zvišanje vrednosti bilirubina, 1,3 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 4,5 % za zvišanje vrednosti amilaze, 5,2 % za zvišanje vrednosti lipaze, 0,4 % za hipernatriemijo, 8,1 % za hiponatriemijo, 1,8 % za hiperkaliemijo, 5,1 % za hipokaliemijo, 0,7 % za hiperkalciemijo, 1,8 % za hipokalciemijo, 1,5 % za hipermagneziemijo, 2,9 % za hipomagneziemijo, 3,7 % za hiperglikemijo in 0,6 % za hipoglikemijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 3,5 % za anemijo (vsi primeri stopnje 3), 0,3 % za trombocitopenijo, 0,3 % za levkopenijo, 7,5 % za limfopenijo, 3,5 % za nevtropenijo, 3,2 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 8,2 % za zvišanje vrednosti AST, 10,1 % za zvišanje vrednosti ALT, 1,3 % za zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, 1,3 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 11,9 % za zvišanje vrednosti amilaze, 15,6 % za zvišanje vrednosti lipaze, 3,5 % za hiperglikemijo, 0,8 % za hipoglikemijo, 2,2 % za hipokalciemijo, 0,3 % za hiperkalciemijo, 5,4 % za hiperkaliemijo, 4,2 % za hipermagneziemijo, 1,9 % za hipomagneziemijo, 3,2 % za hipokaliemijo, 12,3 % za hiponatriemijo in 21,2 % za hipofosfatemijo.

Imunogenost

Subkutana oblika

Od 202 bolnikov, ki sta se zdravila z nivolumabom v obliki raztopine za injiciranje in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu, jih je bilo približno 23 % (46/202) pri elektrokemiluminiscenčnem (ECL – electrochemiluminescent) testu pozitivnih na protitelesa proti nivolumabu, ki so se pojavila med zdravljenjem, 1 % (2/202) pa je imel nevtralizirajoča protitelesa proti nivolumabu. Pojavnost protiteles proti rekombinantni humani hialuronidazi PH20 (anti-rHuPH20), ki so se pojavila med zdravljenjem, je pri bolnikih, zdravljenih z nivolumabom v obliki raztopine za injiciranje, znašala 8,8 % (19/215).

Intravenska oblika

Od 3529 bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg ali 240 mg vsaka 2 tedna in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 328 bolnikov (9,3 %) pri testiranju pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, ki so se pojavila med zdravljenjem. Enaindvajset bolnikov (0,6 %) je bilo pri testiranju pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa.

Sočasna uporaba s kemoterapijo ni vplivala na imunogenost nivolumaba. Od 1407 bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti zdravilu, je bilo 7,2 % testiranih bolnikov pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, ki so se pojavila med zdravljenjem, 0,5 % testiranih bolnikov pa je bilo pozitivnih na nevtralizirajoča protitelesa.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu, je pojavnost protiteles proti nivolumabu pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne znašala 26,0 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov 24,9 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne pa 37,8 %. Pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne je pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu znašala 0,8 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna in ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov 1,5 %, pri zdravljenju z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg in ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne pa 4,6 %. Pri bolnikih, ki so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu, se je pojavnost protiteles proti ipilimumabu gibala v razponu od 6,3 % do 13,7 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu pa v razponu od 0 % do 0,4 %.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti nivolumabu ali nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu, je pojavnost protiteles proti nivolumabu znašala 33,8 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu pa 2,6 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo, in so jih ovrednotili na prisotnost protiteles proti ipilimumabu ali nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu, je pojavnost protiteles proti ipilimumabu znašala 7,5 %, pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti ipilimumabu pa 1,6 %.

Očistek nivolumaba se je v prisotnosti protiteles proti nivolumabu sicer povečal za 20 %, vendar pa tako pri monoterapiji kot pri kombiniranem zdravljenju na osnovi farmakokinetičnih analiz in analiz izpostavljenost-odziv niso zaznali znakov izgube učinkovitosti ali spremenjenega profila toksičnosti.

Starostniki

O posebnih razlikah v varnosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, bolnikih z adjuvantno zdravljenim melanomom in bolnikih z adjuvantno zdravljenim rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče

navesti (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H), starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih s HCC, starih 75 let ali starejših, so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (67 % oziroma 35 %) kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (53 % oziroma 27 %).

Pri bolnikih z RCC, starih 75 let ali starejših, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 5.1).

Okvara jeter ali ledvic

V študiji pri neploščatoceličnem NSCLC (študija CA209057) je bil varnostni profil pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter v izhodišču primerljiv z varnostnim profilom v celotni populaciji. Zaradi majhne velikosti vzorca v podskupinah je te rezultate treba interpretirati previdno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1), oznaka ATC: L01FF01

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje vsebuje učinkovino nivolumab, ki zagotavlja terapevtski učinek tega zdravila, in rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20), ki je encim, ki se uporablja za povečanje disperzije in absorpcije učinkovin v istem zdravilu, kadar se to daje subkutano.

Mehanizem delovanja

Nivolumab je humano monoklonsko IgG4 (imunoglobulin G4) protitelo (HuMAb), ki se veže na receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1) in zavira njegovo interakcijo s PD-L1 in PD-L2. Receptor PD-1 je negativni regulator T-celične aktivnosti, za katerega je bilo dokazano, da sodeluje pri nadzoru T-celičnega imunskega odziva. Posledica zasedenosti receptorja PD-1 z ligandoma PD-L1 in PD-L2, ki ju izražajo antigen predstavitvene celice in sta lahko izražena na tumorskih in drugih celicah v mikrookolju tumorja, je zavrtje proliferacije celic T in sekrecije citokinov. Nivolumab prepreči vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 na receptor PD-1 in tako okrepi T-celični odziv, vključno s protitumorskim odzivom. Na izogenskih mišjih modelih se po zavrtju aktivnosti PD-1 rast tumorja zmanjša.

Kombinirano posredovano zavrtje z nivolumabom (anti-PD-1) in ipilimumabom (anti-CTLA-4) pri metastatskem melanomu povzroči boljši protitumorski odziv. Pri tumorskih modelih na izogenskih miših je dvojna blokada PD-1 in CTLA-4 pokazala sinergistično protitumorsko aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Subkutana oblika
Rezultati farmakokinetičnih premostitvenih analiz na osnovi simulacij so pokazali, da sta režima subkutanega odmerjanja nivolumaba (600 mg vsaka 2 tedna in 1200 mg vsake 4 tedne) pri vseh ocenjenih vrstah solidnih tumorjev povzročila izpostavljenosti, ki so bile neinferiorne (razmerje geometrijskih sredin > 1) tistim pri odobrenih režimih intravenskega odmerjanja nivolumaba (240 mg vsaka 2 tedna in 480 mg vsake 4 tedne). Geometrijski sredini izpostavljenosti sta bili tudi manjši od tistih pri režimu intravenskega odmerjanja nivolumaba 10 mg/kg vsaka 2 tedna, za katerega so v kliničnih študijah dokazali, da je varen.

Klinični varnostni profil subkutanega nivolumaba je bil primerljiv s tistim pri intravenskem nivolumabu.

Melanom

Adjuvantno zdravljenje melanoma

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s placebom (študija CA20976K)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 480 mg kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov s popolno kirurško odstranjenim melanomom so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA20976K). V študijo so bili vključeni bolniki z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in s histološko potrjenim melanomom v stadiju IIB ali IIC po 8. izdaji kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American Joint Committee on Cancer), ki je bil popolno kirurško odstranjen. Pogoj za vključitev je bila popolna kirurška odstranitev primarnega melanoma z negativnimi robovi in negativno biopsijo varovalnih bezgavk v 12 tednih pred randomizacijo. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z očesnim/uvealnim ali sluzničnim melanomom, aktivno avtoimunsko boleznijo, s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, pa tudi bolnike s predhodno zdravljenim melanomom, razen bolnikov s predhodnim kirurškim posegom, so iz študije izključili.

Skupno 790 bolnikov so randomizirali (2 : 1) na zdravljenje z nivolumabom (n = 526) v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne ali na zdravljenje s placebom (n = 264) do 1 leta oziroma do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Randomizacija je bila stratificirana glede na T-kategorijo (T3b v primerjavi s T4a v primerjavi s T4b) v skladu z 8. izdajo kriterijev AJCC. Vrednotenje tumorja so prva 1–3 leta izvajali vsakih 26 tednov, nato pa od 3 do 5 let vsakih 52 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS – recurrence-free survival). Preživetje brez ponovitve bolezni je ocenil raziskovalec, opredeljeno pa je bilo kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze), pojava novega primarnega melanoma ali nastopa smrti zaradi katerega koli vzroka, kar koli se je zgodilo prej. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta vključevali celokupno preživetje in preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS – distant metastasis-free survival).

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 62 let (razpon: 19–92), 61 % bolnikov je bilo moškega spola in 98 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je v izhodišču znašala 0 (94 %) ali 1 (6 %). Šestdeset odstotkov bolnikov je imelo bolezen v stadiju IIB, pri 40 % bolnikov pa je bila bolezen v stadiju IIC.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 7,8 meseca) je bilo pri uporabi nivolumaba v primerjavi s placebom dokazano statistično pomembno izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS - recurrence-free survival), pri čemer je HR znašal 0,42 (95-% IZ: 0,30; 0,59; p < 0,0001). Pri dopolnjeni opisni analizi preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) (najkrajše obdobje spremljanja 15,6 meseca) je uporaba nivolumaba še naprej kazala izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni, HR pa je znašal 0,53 (95-% IZ: 0,40; 0,71), za prikaz OS pa je bilo še prezgodaj. Pri dodatni opisni analizi RFS (najkrajše obdobje spremljanja 26,9 meseca) je uporaba nivolumaba še naprej kazala izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni, HR pa je znašal 0,62 (95-% IZ: 0,47; 0,80). Mediana spremljanja je bila v skupini, ki je prejemala nivolumab, 34,25 meseca, v skupini, ki je prejemala placebo, pa 33,92 meseca. Rezultati so bili konsistentni z uradno vmesno analizo. Rezultati analiz z najkrajšim obdobjem spremljanja 15,6 meseca so prikazani v preglednici 15 in na sliki 1.

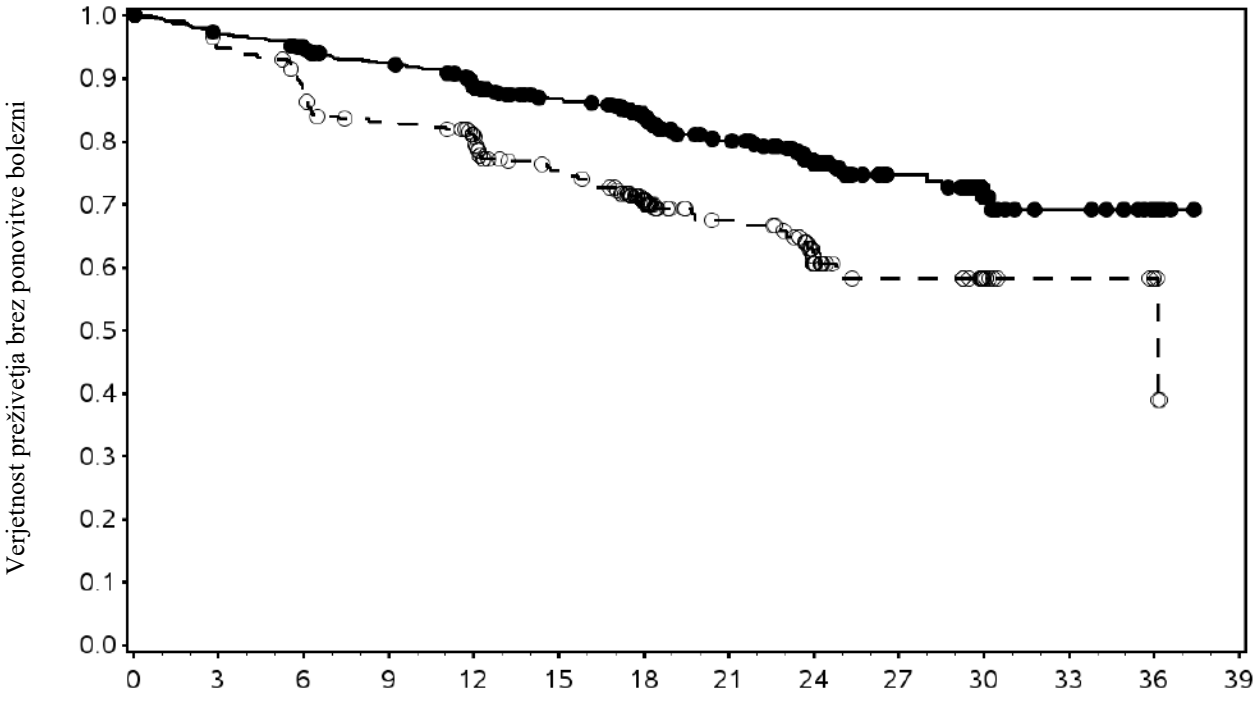
Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti (študija CA20976K)

	nivolumab (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 15,6 meseca		
Preživetje brez ponovitve bolezni		
Dogodki	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,53	
95-% IZ	(0,40; 0,71)	
Mediana (95-% IZ), meseci	ND	36,14 (24,77; ND)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu[b]	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

[a] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Korist za preživetje brez ponovitve bolezni je bila konsistentna po vseh ključnih podskupinah, vključno glede na stadij bolezni, T-kategorijo in starost.

Slika 1: Preživetje brez ponovitve bolezni (študija CA20976K)



Število ogroženih oseb

nivolumab													
526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
placebo													
264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

—●— nivolumab (dogodki: 102/526), mediana in 95-% IZ: ND
- - -○- - - placebo (dogodki: 84/264), mediana in 95-% IZ: 36,14 (24,77; ND)
nivolumab v primerjavi s placebom - HR (95-% IZ): 0,53 (0,40; 0,71)

Na osnovi podatkov na presečni dan: 21. februar 2023, najkrajše obdobje spremljanja 15,6 meseca

Podatki o ekspresiji PD-L1 tumorja so bili na voljo za 302/790 (38,2 %) randomiziranih bolnikov (36,3 % v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 42,0 % v skupini, ki je prejemala placebo), ker ekspresija PD-L1 ni bila dejavnik stratifikacije za randomizacijo. Eksplorativna analiza preživetja brez ponovitve bolezni glede na ekspresijo PD-L1 je pokazala, da je razmerje ogroženosti pri uporabi nivolumaba v primerjavi s placebom znašalo 0,43 (95-% IZ: 0,22; 0,84) pri bolnikih (N = 167) z ekspresijo PD-L1 ≥ 1 %, 0,82 (95-% IZ: 0,44; 1,54) pri bolnikih (N = 135) z ekspresijo PD-L1 < 1 % in 0,50 (95-% IZ: 0,34; 0,73) pri bolnikih (N = 488) z ekspresijo PD-L1, ki je ni mogoče določiti/o kateri niso poročali/je ni mogoče ovrednotiti.

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg (študija CA209238)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov s popolno kirurško odstranjenim melanomom so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209238). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in s histološko potrjenim melanomom v stadiju IIIB/C ali stadiju IV po 7. izdaji kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC – American Joint Committee on Cancer), ki je bil popolno kirurško odstranjen. Po 8. izdaji kriterijev AJCC to ustreza bolnikom s prizadetimi bezgavkami ali z metastazami. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike s predhodno avtoimunsko boleznijo in bolnike s katerim koli stanjem, pri katerem je bilo potrebno sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (≥ 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan) bodisi z drugimi zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, pa tudi bolnike s predhodno zdravljenim melanomom (razen bolnikov s predhodnim kirurškim posegom,

adjuvantno radioterapijo po nevrokirurški odstranitvi sprememb v osrednjem živčevju in predhodnim adjuvantnim zdravljenjem z interferonom, dokončanim ≥ 6 mesecev pred randomizacijo) ter bolnike, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti-CTLA-4 protitelesom (vključno z ipilimumabom ali s katerim koli drugim protitelesom ali zdravilom s specifično usmerjenim delovanjem na dodatno stimulacijo celic T ali poti kontrolnih točk), so iz študije izključili.

Skupno 906 bolnikov so randomizirali v skupino za zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 453), ki so ga prejemali vsaka 2 tedna, ali v skupino za zdravljenje z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg (n = 453), ki so ga prejemali vsake 3 tedne (4 odmerki), nato pa vsakih 12 tednov, začenši 24. teden, do 1 leta. Randomizacija je bila stratificirana glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 5 % v primerjavi z < 5 %/nedoločljivo) in stadij bolezni glede na kriterije AJCC sistema razvrščanja v stadije. Vrednotenje tumorja so prvi 2 leti izvajali vsakih 12 tednov, nato pa vsakih 6 mesecev. Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez ponovitve bolezni (RFS - recurrence-free survival). Preživetje brez ponovitve bolezni je ocenil raziskovalec, opredeljeno pa je bilo kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljene metastaze), pojava novega primarnega melanoma ali nastopa smrti zaradi katerega koli vzroka, kar koli se je zgodilo prej.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 55 let (razpon: 18–86), 58 % bolnikov je bilo moškega spola in 95 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je v izhodišču znašala 0 (90 %) ali 1 (10 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju III po kriterijih AJCC (81 %), pri 19 % bolnikov pa je bila bolezen v stadiju IV. Oseminštirideset odstotkov bolnikov je imelo makroskopske spremembe v bezgavkah, razjeda tumorja pa je bila prisotna pri 32 % bolnikov. Dvainštirideset odstotkov bolnikov je bilo pozitivnih za mutacijo BRAF V600, 45 % bolnikov je imelo divji tip BRAF, pri 13 % bolnikov pa status BRAF ni bil znan. Pri 34 % bolnikov je bila ekspresija PD-L1 tumorja ≥ 5 %, pri 62 % bolnikov pa < 5 %, kar je bilo določeno s testom, uporabljenim v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih z merljivo ekspresijo PD-L1 tumorja je bila porazdelitev bolnikov po skupinah zdravljenja uravnotežena. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 18 mesecev) je bilo pri uporabi nivolumaba v primerjavi z ipilimumabom dokazano statistično pomembno izboljšanje RFS, pri čemer je HR znašal 0,65 (97,56-% IZ: 0,51; 0,83; stratificirani log-rank p < 0,0001). Pri dopolnjeni opisni analizi RFS z najkrajšim obdobjem spremljanja 24 mesecev je bilo izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni potrjeno, HR pa je znašal 0,66 (95-% IZ: 0,54; 0,81; p < 0,0001), za prikaz OS pa je bilo še prezgodaj. Rezultati učinkovitosti z najkrajšim obdobjem spremljanja 36 mesecev (vnaprej predvidena končna analiza preživetja brez ponovitve bolezni) in 48 mesecev (vnaprej predvidena končna analiza celokupnega preživetja) so prikazani v preglednici 16 in na sliki 2 ter sliki 3 (populacija vseh randomiziranih bolnikov).

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti (študija CA209238)

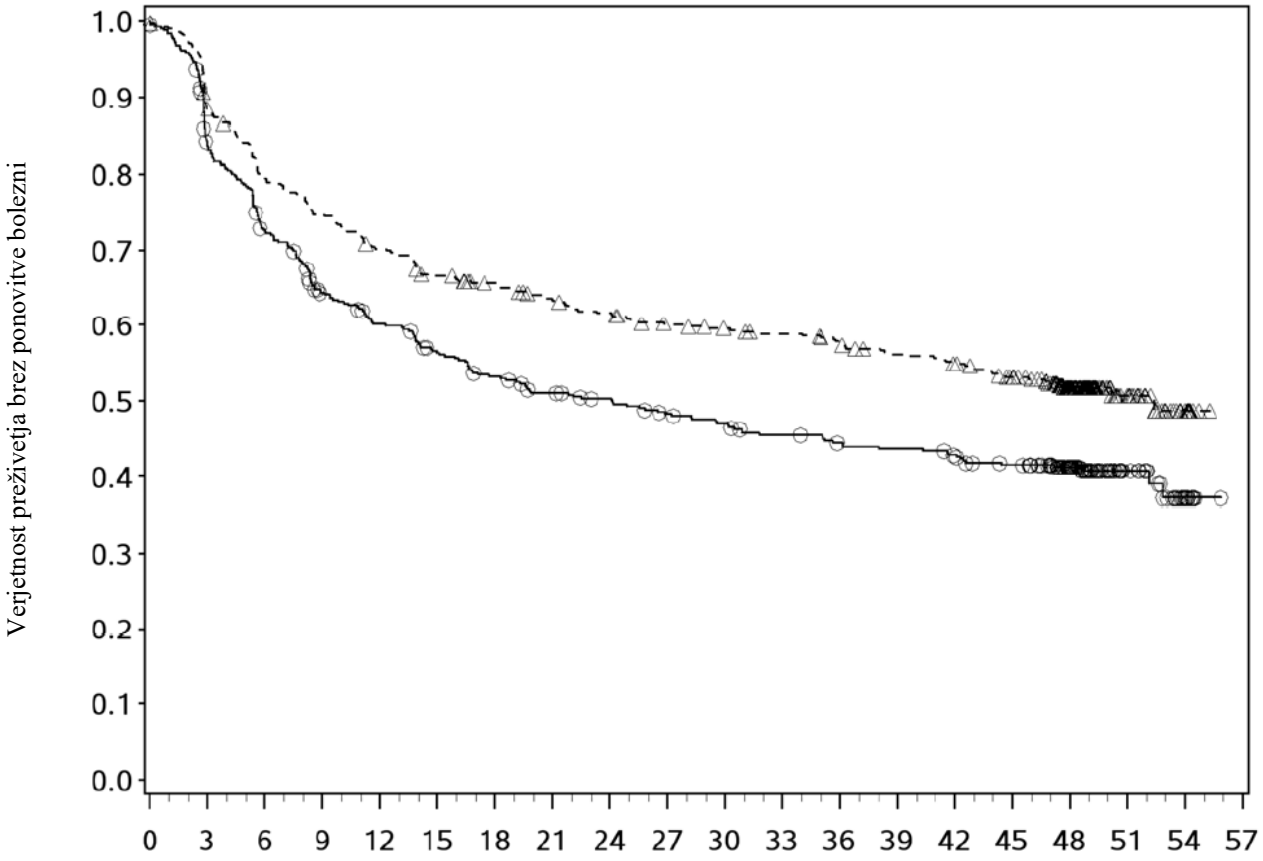
	nivolumab (n = 453)	**ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)**
Vnaprej predvidena končna analiza Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 36 mesecev		
Dogodki	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,68	
95-% IZ	(0,56; 0,82)	
p-vrednost	p < 0,0001	
Mediana (95-% IZ), meseci	ND (38,67; ND)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)		ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Preživetje brez ponovitve bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 48 mesecev			
Dogodki	212 (46,8 %)		253 (55,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,71	
95-% IZ		(0,60; 0,86)	
Mediana (95-% IZ), meseci	52,37 (42,51; ND)		24,08 (16,56; 35,09)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	70,4 (65,9; 74,4)		60,0 (55,2; 64,5)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	65,8 (61,2; 70,0)		53,0 (48,1; 57,6)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	62,6 (57,9; 67,0)		50,2 (45,3; 54,8)
Delež (95-% IZ) v 36. mesecu	57,6 (52,8; 62,1)		44,4 (39,6; 49,1)
Delež (95-% IZ) v 48. mesecu	51,7 (46,8; 56,3)		41,2 (36,4; 45,9)
Vnaprej predvidena končna analiza Celokupno preživetje z najkrajšim obdobjem spremljanja 48 mesecev			
Dogodki	100 (22,1 %)		111 (24,5 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,87	
95,03-% IZ		(0,66; 1,14)	
p-vrednost		0,3148	
Mediana (95-% IZ), meseci	ni dosežena		ni dosežena
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	96,2 (93,9; 97,6)		95,3 (92,8; 96,9)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	91,9 (88,9; 94,1)		91,8 (88,8; 94,0)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	88,0 (84,6; 90,7)		87,8 (84,4; 90,6)
Delež (95-% IZ) v 36. mesecu	81,7 (77,8; 85,1)		81,6 (77,6; 85,0)
Delež (95-% IZ) v 48. mesecu	77,9 (73,7; 81,5)		76,6 (72,2; 80,3)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.

Preskušanje je pri najkrajšem obdobju spremljanja 36 mesecev pokazalo statistično pomembno izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z ipilimumabom v odmerku 10 mg/kg. Korist za preživetje brez ponovitve bolezni je bila konsistentno dokazana po vseh podskupinah, vključno glede na ekspresijo PD-L1 tumorja, BRAF status in stadij bolezni. Pri najkrajšem obdobju spremljanja 48 mesecev, kar prikazuje slika 2, je preskušanje še naprej kazalo izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni v skupini zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s skupino zdravljenja z ipilimumabom. Korist za preživetje brez ponovitve bolezni se je ohranila v vseh podskupinah.

Slika 2: Preživetje brez ponovitve bolezni (študija CA209238)



Število ogroženih oseb

nivolumab

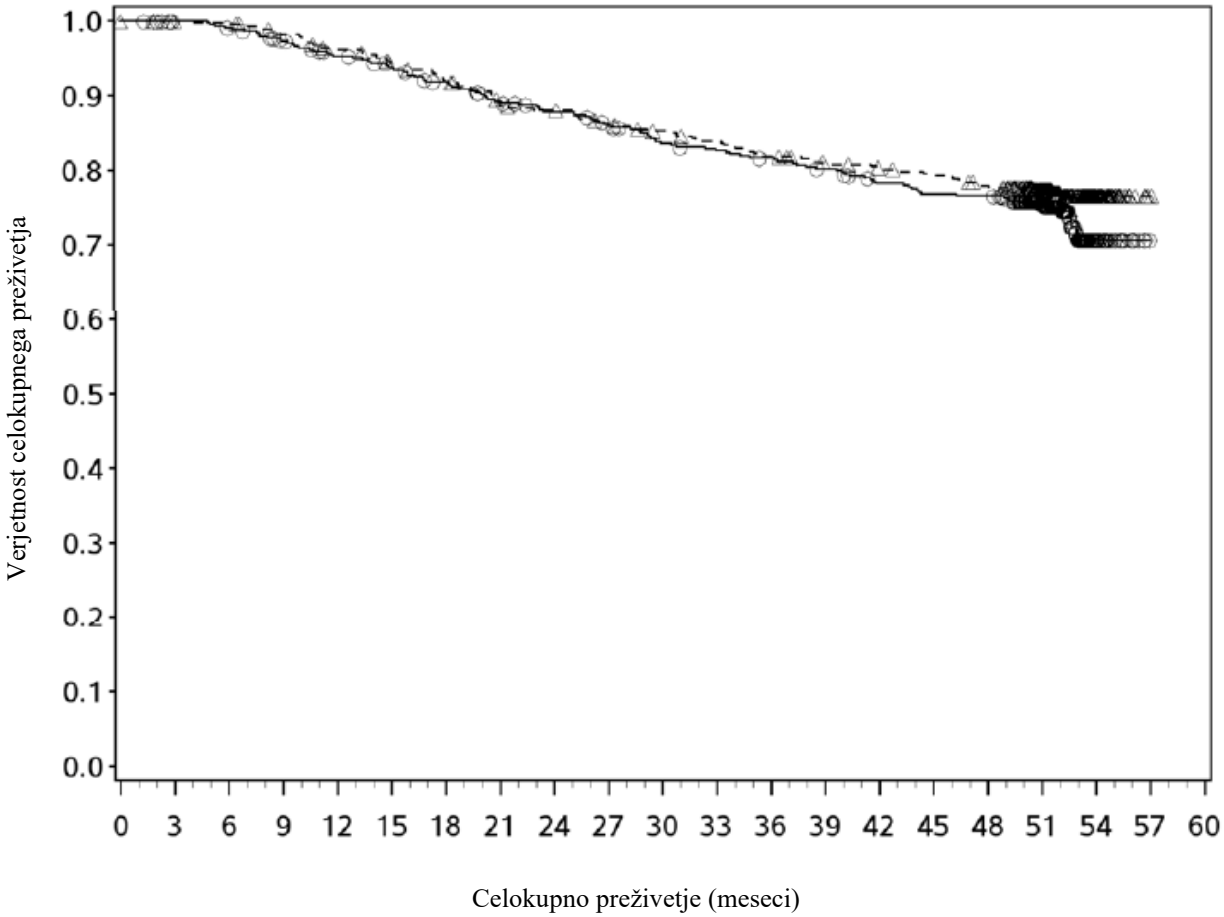
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

ipilimumab

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

- - -△- - - nivolumab ---❍---- ipilimumab

Slika 3: Celokupno preživetje (študija CA209238)



Število ogroženih oseb

nivolumab

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

ipilimumab

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

- - -△- - - nivolumab ---❍---- ipilimumab

Pri najkrajšem obdobju spremljanja 48 mesecev, kar prikazuje slika 3, mediana celokupnega preživetja (OS) ni bila dosežena v nobeni skupini zdravljenja (HR = 0,87; 95,03-% IZ: 0,66; 1,14; p-vrednost: 0,3148). Na podatke o celokupnem preživetju vplivajo učinki naknadnih učinkovitih zdravljenj raka. Naknadno sistemsko zdravljenje je bilo uvedeno pri 33 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 42 % bolnikov v skupini zdravljenja z ipilimumabom. Naknadna imunoterapija (vključno z anti-PD1 zdravljenjem, anti-CTLA-4 protitelesom ali drugo imunoterapijo) je bila uvedena pri 23 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 34 % bolnikov v skupini zdravljenja z ipilimumabom.

Med zdravljenjem z nivolumabom je kakovost življenja bolnikov ostala stabilna in blizu izhodiščnim vrednostim, kar je bilo ovrednoteno s pomočjo validiranih in zanesljivih lestvic, kot so QLQ-C30 Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) in indeks EQ-5D ter vizualna analogna lestvica (VAS).

Zdravljenje napredovalega melanoma

Intravenska oblika

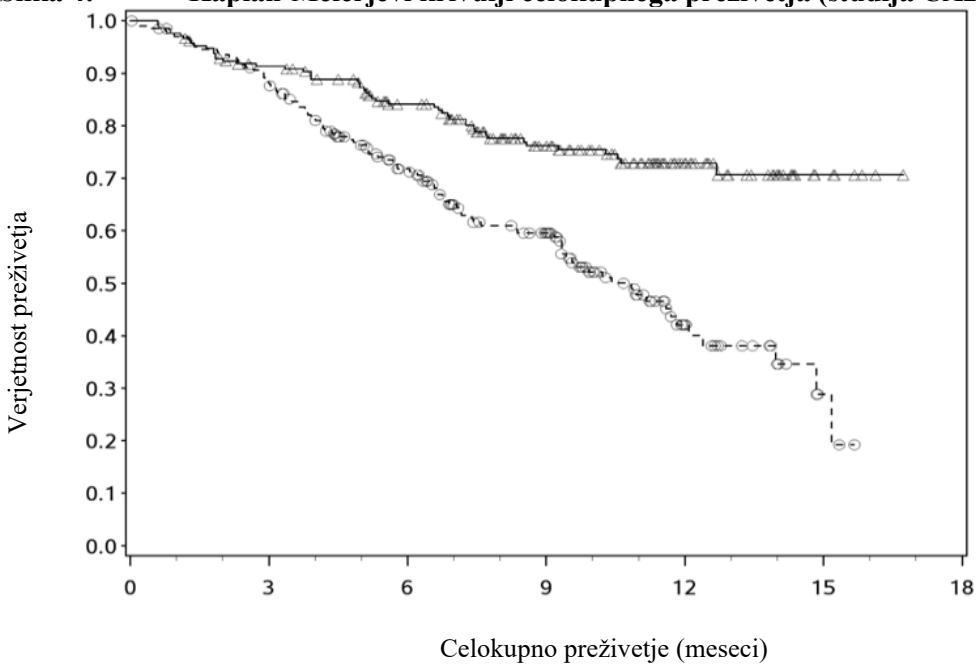
Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z dakarbazinom (študija CA209066)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg pri zdravljenju napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209066). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s potrjenim, predhodno nezdravljenim melanomom z divjim tipom BRAF v stadiju III ali IV in oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Bolnike z aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, očesnim melanomom ali aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, so iz študije izključili.

Skupno 418 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom (n = 210) v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z dakarbazinom (n = 208) v odmerku 1000 mg/m^2 vsake 3 tedne. Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja in M stadij (M0/M1a/M1b v primerjavi z M1c). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Zdravljenje po napredovanju bolezni je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in bolnik ni imel pomembnejših neželenih učinkov preučevanega zdravila. Vrednotenje tumorja na osnovi različice 1.1 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1) je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji in se je v prvem letu nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate).

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon:18–87), 59 % bolnikov je bilo moškega spola in 99,5 % bolnikov belcev. Večina bolnikov je imela oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (64 %) ali 1 (34 %). Ob vključitvi v študijo je 61 % bolnikov imelo bolezen v stadiju M1c. 74 % bolnikov je imelo kožni melanom, 11 % bolnikov pa melanom sluznice. 35 % bolnikov je imelo PD-L1 pozitiven melanom (≥ 5 % ekspresija tumorske celične membrane). 16 % bolnikov se je predhodno zdravilo adjuvantno, najpogosteje uporabljeno adjuvantno zdravilo pa je bil interferon (9 %). 4 % bolnikov je imelo anamnezo zasevkov v možganih, 37 % bolnikov pa je ob vključitvi v študijo imelo izhodiščne vrednosti LDH večje od ZMN.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 4.

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209066)



Število ogroženih oseb

nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

----△---- nivolumab (dogodki: 50/210), mediana in 95-% IZ: ni podatka
- - -❍- - - dakarbazin (dogodki: 96/208), mediana in 95-% IZ: 10,84 (9,33; 12,09)

Opažena korist za OS je bila konsistentna po vseh podskupinah bolnikov, vključno z izhodiščno oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, M stadijem, anamnezo zasevkov v možganih in izhodiščno vrednostjo LDH. Korist za preživetje je bila opažena ne glede na PD-L1 negativno ali PD-L1 pozitivno označenost tumorja (mejna stopnja ekspresije tumorske membrane 5 % ali 10 %).

Razpoložljivi podatki kažejo, da je nastop učinka nivolumaba zakasnjen, zato lahko traja 2 do 3 mesece, da korist nivolumaba preseže korist kemoterapije.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 17.

Preglednica 17: Rezultati učinkovitosti (študija CA209066)

	nivolumab (n = 210)		**dakarbazin (n = 208)**
Celokupno preživetje			
Dogodki	50 (23,8 %)		96 (46,2 %)
Razmerje ogroženosti		0,42	
99,79-% IZ		(0,25; 0,73)	
95-% IZ		(0,30; 0,60)	
p-vrednost		< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	ni dosežena		10,8 (9,33; 12,09)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
v 12. mesecu	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)

	nivolumab (n = 210)		dakarbazin (n = 208)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	108 (51,4 %)		163 (78,4 %)
Razmerje ogroženosti		0,43	
95-% IZ		(0,34; 0,56)	
p-vrednost		< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
v 12. mesecu	41,8 (34,0; 49,3)		ni podatka
Objektivni odziv	84 (40,0 %)		29 (13,9 %)
(95-% IZ)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Razmerje obetov (95-% IZ)		4,06 (2,52; 6,54)	
p-vrednost		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	16 (7,6 %)		2 (1,0 %)
Delni odziv (PR)	68 (32,4 %)		27 (13,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	35 (16,7 %)		46 (22,1 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	ni dosežena	(0^{+}-$12{,}5^{+}$)	6,0 (1,1–$10{,}0^{+}$)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,1 (1,2–7,6)		2,1 (1,8–3,6)

"+" označuje cenzurirane podatke.

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209037)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209037). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju z ipilimumabom oziroma zdravljenjem z zaviralcem BRAF kinaze, če so bolniki imeli melanom z mutacijo BRAF V600. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, očesnim melanomom, aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah ali znanimi neželenimi učinki visoke stopnje (stopnja 4 po CTCAE v4.0) pri predhodnem zdravljenju z ipilimumabom, razen navzee, utrujenosti, infuzijskih reakcij ali endokrinopatij, ki so izzvenele, so iz študije izključili.

Skupno 405 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom (n = 272) v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje s kemoterapijo (n = 133). Za obliko kemoterapije se je odločil raziskovalec, bolniki pa so tako prejemali dakarbazin (v odmerku 1000 mg/m^2 vsake 3 tedne) ali karboplatin (ciljna vrednost AUC 6 vsake 3 tedne) in paklitaksel (v odmerku 175 mg/m^2 vsake 3 tedne). Randomizacija je bila stratificirana glede na status BRAF in status PD-L1 tumorja ter najboljši odziv na predhodno zdravljenje z ipilimumabom.

Sočasni primarni merili izida učinkovitosti sta bili delež potrjenega objektivnega odziva pri prvih 120 bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, ki ga je ovrednotil neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC - independent radiology review committee) na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1,

in primerjava OS pri nivolumabu v primerjavi s kemoterapijo. Dodatna merila izida so vključevala trajanje odziva in čas do nastopa odziva.

Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon: 23–88), 64 % bolnikov je bilo moškega spola in 98 % bolnikov belcev. 61 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0, 39 % bolnikov pa 1. Večina bolnikov (75 %) je ob vključitvi v študijo imela bolezen v stadiju M1c. 73 % bolnikov je imelo kožni melanom, 10 % bolnikov pa melanom sluznice. Število predhodnih režimov sistemskega zdravljenja je bilo naslednje: 1 pri 27 % bolnikov, 2 pri 51 % bolnikov in > 2 pri 21 % bolnikov. 22 % bolnikov je imelo tumor, ki je bil pri testiranju pozitiven za mutacijo BRAF, 50 % bolnikov pa je imelo tumor, ki so ga označili kot PD-L1 pozitivnega. Pri 64 % bolnikov klinična korist (popoln odziv/delni odziv ali stabilna bolezen) pri predhodnem zdravljenju z ipilimumabom ni bila dosežena. Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene, razen za delež bolnikov, ki so imeli zasevke v možganih (19 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 13 % bolnikov v skupini s kemoterapijo) in delež bolnikov z izhodiščno vrednostjo LDH, večjo od ZMN (51 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 35 % bolnikov v skupini s kemoterapijo).

V času končne analize deleža objektivnega odziva so analizirali podatke, pridobljene pri 120 bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, in 47 bolnikih, ki so se zdravili s kemoterapijo, in so jih spremljali najmanj 6 mesecev. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 18.

Preglednica 18: Najboljši celokupni odziv, čas in trajanje odziva (študija CA209037)

	nivolumab (n = 120)	**kemoterapija (n = 47)**
Potrjeni objektivni odziv (IRRC)	38 (31,7 %)	5 (10,6 %)
(95-% IZ)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Popolni odziv (CR)	4 (3,3 %)	0
Delni odziv (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	ni dosežena	3,6 (ni podatka)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Razpoložljivi podatki kažejo, da je nastop učinka nivolumaba zakasnjen, zato lahko traja 2 do 3 mesece, da korist nivolumaba preseže korist kemoterapije.

Dopolnjena analiza (24-mesečno spremljanje)
Med vsemi randomiziranimi bolniki je delež objektivnega odziva v skupini z nivolumabom znašal 27,2 % (95% interval zaupanja: 22,0; 32,9), v skupini s kemoterapijo pa 9,8 % (95% interval zaupanja: 5,3; 16,1). V skupini z nivolumabom je mediana trajanja odziva znašala 31,9 meseca (razpon: $1,4^{+}$–31,9), v skupini s kemoterapijo pa 12,8 meseca (razpon: $1,3^{+}$–$13,6^{+}$). Razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni je pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,03 (95% interval zaupanja: 0,78; 1,36). Delež objektivnega odziva in preživetje brez napredovanja bolezni je ovrednotil neodvisni odbor za radiološki pregled (IRRC - independent radiology review committee) na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1.

Pri končni analizi OS ni bilo statistično pomembne razlike med nivolumabom in kemoterapijo. Primarna analiza OS ni bila prilagojena tako, da bi upoštevala nadaljnja zdravljenja, pri čemer se je v skupini s kemoterapijo 54 bolnikov (40,6 %) kasneje zdravilo z anti-PD1. Na OS lahko vplivajo prezgodnja opustitev zdravljenja, neravnovesje pri kasnejših zdravljenjih in razlike v izhodiščnih dejavnikih. Slabi prognostični dejavniki (zvišana vrednost LDH in zasevki v možganih) so bili prisotni

pri večjem številu bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom kot v skupini zdravljenja s kemoterapijo.

Učinkovitost glede na status BRAF: Objektivni odziv na nivolumab (glede na opredelitev sočasnega primarnega opazovanega dogodka) so opazili tako pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF kot brez nje. V podskupini bolnikov z mutacijo BRAF je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 17 % (95-% interval zaupanja: 8,4; 29,0), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 11 % (95-% interval zaupanja: 2,4; 29,2). V podskupini bolnikov z divjim tipom BRAF je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 30 % (95-% interval zaupanja: 24,0; 36,7), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 9 % (95-% interval zaupanja: 4,6; 16,7).

Pri bolnikih z mutacijo BRAF je razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,58 (95% interval zaupanja: 0,87; 2,87), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,82 (95% interval zaupanja: 0,60; 1,12). Pri bolnikih z mutacijo BRAF je razmerje ogroženosti za OS pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 1,32 (95% interval zaupanja: 0,75; 2,32), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,83 (95% interval zaupanja: 0,62; 1,11).

Učinkovitost glede na ekspresijo PD-L1 tumorja: Objektivni odziv na nivolumab so opazili ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Vendar pa vloga tega biološkega označevalca (ekspresija PD-L1 tumorja) ni bila povsem pojasnjena.

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥1 % je delež objektivnega odziva pri zdravljenju z nivolumabom znašal 33,5 % (n = 179; 95% interval zaupanja: 26,7; 40,9), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 13,5 % (n = 74; 95% interval zaupanja: 6,7; 23,5). Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % je delež objektivnega odziva po oceni IRRC pri uporabi nivolumaba znašal 13,0 % (n = 69; 95-% interval zaupanja: 6,1; 23,3), pri zdravljenju s kemoterapijo pa 12,0 % (n = 25; 95-% interval zaupanja: 2,5; 31,2).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 0,76 (95% interval zaupanja: 0,54; 1,07), pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % pa 1,92 (95% interval zaupanja: 1,05; 3,5).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je razmerje ogroženosti za OS pri uporabi nivolumaba v primerjavi s kemoterapijo znašalo 0,69 (95% interval zaupanja: 0,49; 0,96), pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 % pa 1,52 (95% interval zaupanja: 0,89; 2,57).

Zaradi majhne velikosti podskupin in pomanjkanja statistično pomembne razlike pri OS pri celotni randomizirani populaciji je treba te analize po podskupinah interpretirati previdno.

Intravenska oblika

Odprta študija 1. faze za ovrednotenje nivolumaba s povečevanjem odmerka (študija MDX1106-03)
Varnost in prenašanje nivolumaba so raziskovali v odprti študiji 1. faze s povečevanjem odmerka pri različnih vrstah tumorjev, vključno z malignim melanomom. Od 306 predhodno zdravljenih bolnikov, ki so bili vključeni v študijo, je 107 bolnikov imelo melanom in so največ 2 leti prejemali nivolumab v odmerku 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ali 10 mg/kg. Pri tej populaciji bolnikov so o objektivnem odzivu poročali pri 33 bolnikih (31 %) z mediano vrednostjo trajanja odziva 22,9 meseca (95-% interval zaupanja: 17,0; ND). Mediana vrednost preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 3,7 meseca (95-% interval zaupanja: 1,9; 9,3). Mediana vrednost OS je znašala 17,3 meseca (95-% interval zaupanja: 12,5; 37,8), ocenjeni delež OS pa je po 3 letih znašal 42 % (95-% interval zaupanja: 32; 51), po 4 letih 35 % (95-% interval zaupanja: 26; 44) in po 5 letih 34 % (95-% interval zaupanja: 25; 43) (najkrajše obdobje spremljanja 45 mesecev).

Intravenska oblika

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209172)
Študija CA209172 je bila enoskupinska odprta študija uporabe nivolumaba v monoterapiji pri bolnikih z melanomom v stadiju III (neoperabilen) ali z metastatskim melanomom v stadiju IV po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo anti-CTLA-4 monoklonsko protitelo. Varnost je bila primarni opazovani dogodek, učinkovitost pa sekundarni opazovani dogodek. Od 1008 zdravljenih bolnikov so 103 bolniki (10 %) imeli očesni/uvealni melanom, 66 bolnikov (7 %) je imelo stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2, 165 bolnikov (16 %) je imelo asimptomatske, zdravljene ali nezdravljene zasevke v CŽS, 13 bolnikov (1,3 %) je imelo zdravljene zasevke v leptomeningah, 25 bolnikov (2 %) je imelo avtoimunsko bolezen in pri 84 bolnikih (8 %) so se po predhodnem anti-CTLA-4 zdravljenju pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki stopnje 3–4. Pri nobenem od zdravljenih bolnikov niso odkrili novih varnostnih signalov, celokupni varnostni profil nivolumaba pa je bil podoben pri vseh podskupinah zdravljenih bolnikov. Rezultati učinkovitosti na osnovi deležev odziva po oceni raziskovalca v 12. tednu so predstavljeni v preglednici 19 v nadaljevanju.

Preglednica 19: Delež odziva v 12. tednu – vsi bolniki z ovrednotenim odzivom in po podskupinah bolnikov (študija CA209172)

	Skupaj	**Očesni/ uvealni melanom**	**Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2**	**Zasevki v CŽS**	**Avtoimunska bolezen**	**Imunsko pogojeni neželeni učinki stopnje 3–4 pri anti-CTLA-4 zdravljenju**
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] Odzive so ovrednotili na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1, pri 588/1008 (58,3 %) bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje do 12. tedna in so imeli kontrolni pregled v 12. tednu.

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom ali nivolumaba v monoterapiji v primerjavi z ipilimumabom v monoterapiji (študija CA209067)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg ali nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v primerjavi z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji pri zdravljenju napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze (CA209067). Razlike med dvema skupinama z nivolumabom so bile ocenjene opisno. V študijo so bili vključeni odrasli bolniki s potrjenim neoperabilnim melanomom v stadiju III ali stadiju IV. Bolniki so morali imeti oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Vključeni so bili bolniki, ki predhodno niso prejemali sistemskega protitumorskega zdravljenja zaradi neoperabilnega ali metastatskega melanoma. Predhodno adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo dokončano vsaj 6 tednov pred randomizacijo. Bolnike z aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, očesnim/uvealnim melanomom ali aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, so iz študije izključili.

Skupno 945 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 314), nivolumabom v monoterapiji (n = 316) ali ipilimumabom v monoterapiji (n = 315). Bolniki v skupini s kombiniranim zdravljenjem so pri prvih 4 odmerkih nivolumab prejemali v odmerku 1 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije, ipilimumab pa v odmerku 3 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji so nivolumab prejemali v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Bolniki v primerjalni skupini so pri prvih 4 odmerkih prejemali ipilimumab v odmerku 3 mg/kg in nivolumabu podoben placebo vsake 3 tedne, nato pa je sledilo prejemanje placeba vsaka 2 tedna. Randomizacija je bila stratificirana glede na ekspresijo PD-L1 (≥ 5 % v primerjavi z < 5 % ekspresije celične membrane tumorja), status BRAF in M stadij po kriterijih Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC - American

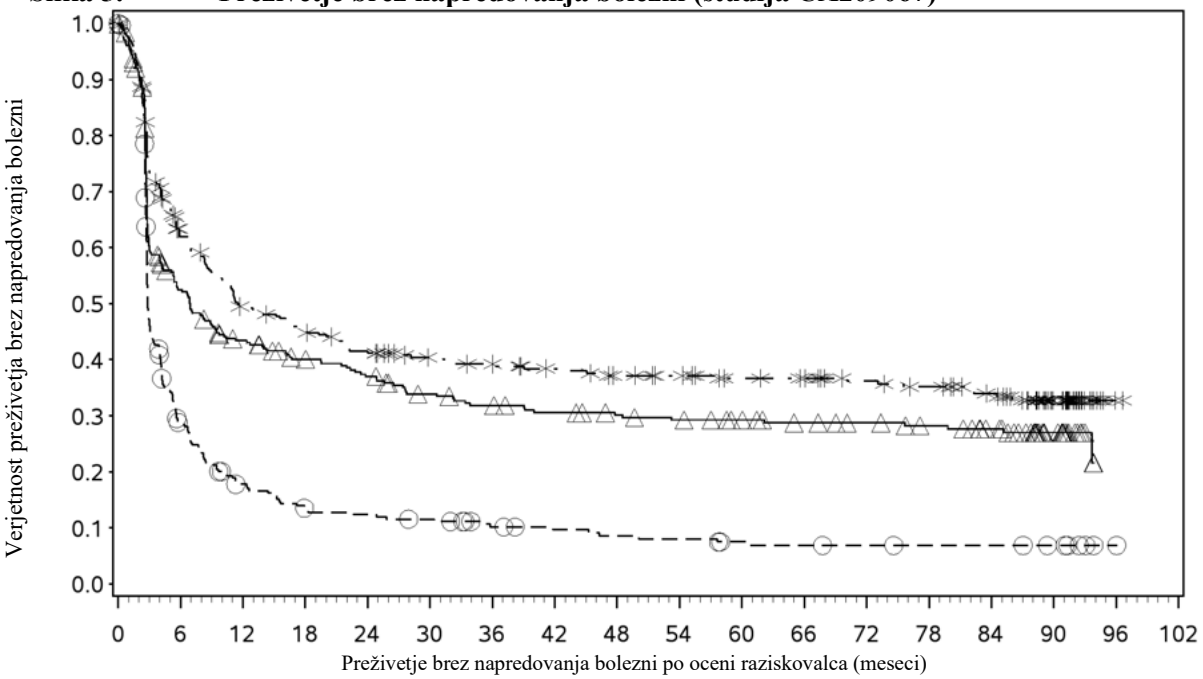
Joint Committee on Cancer). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je v prvem letu nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarni merili učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni in OS. Ovrednotili so tudi delež objektivnega odziva in trajanje odziva.

Izhodiščne lastnosti so bile med tremi skupinami zdravljenja uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 18 do 90 let), 65 % bolnikov je bilo moškega spola in 97 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (73 %) ali 1 (27 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju IV po AJCC (93 %). Ob vključitvi v študijo je 58 % bolnikov imelo bolezen v stadiju M1c. Dvaindvajset odstotkov bolnikov se je predhodno zdravilo adjuvantno. Dvaintrideset odstotkov bolnikov je imelo melanom, ki je bil pozitiven za mutacijo BRAF, 26,5 % bolnikov je imelo PD-L1 ≥ 5 % ekspresije celične membrane tumorja. Štirje odstotki bolnikov so imeli anamnezo zasevkov v možganih, 36 % bolnikov pa je ob vstopu v študijo imelo izhodiščno vrednost LDH, večjo od ZMN. Bolniki z merljivo ekspresijo PD-L1 so bili enakomerno porazdeljeni po treh skupinah zdravljenja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Pri primarni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 9 mesecev) je mediana PFS v skupini z nivolumabom znašala 6,9 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5-% IZ: 0,43; 0,76; p < 0,0001). V skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom je mediana PFS znašala 11,5 meseca v primerjavi z 2,9 meseca v skupini z ipilimumabom (HR = 0,42; 99,5-% IZ: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Rezultati PFS iz opisne analize (z najkrajšim obdobjem spremljanja do 90 mesecev) so prikazani na sliki 5 (populacija vseh randomiziranih bolnikov), sliki 6 (pri mejni vrednosti PD-L1 tumorja 5 %) in sliki 7 (pri mejni stopnji PD-L1 tumorja 1 %).

Slika 5: Preživetje brez napredovanja bolezni (študija CA209067)



Število ogroženih oseb

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

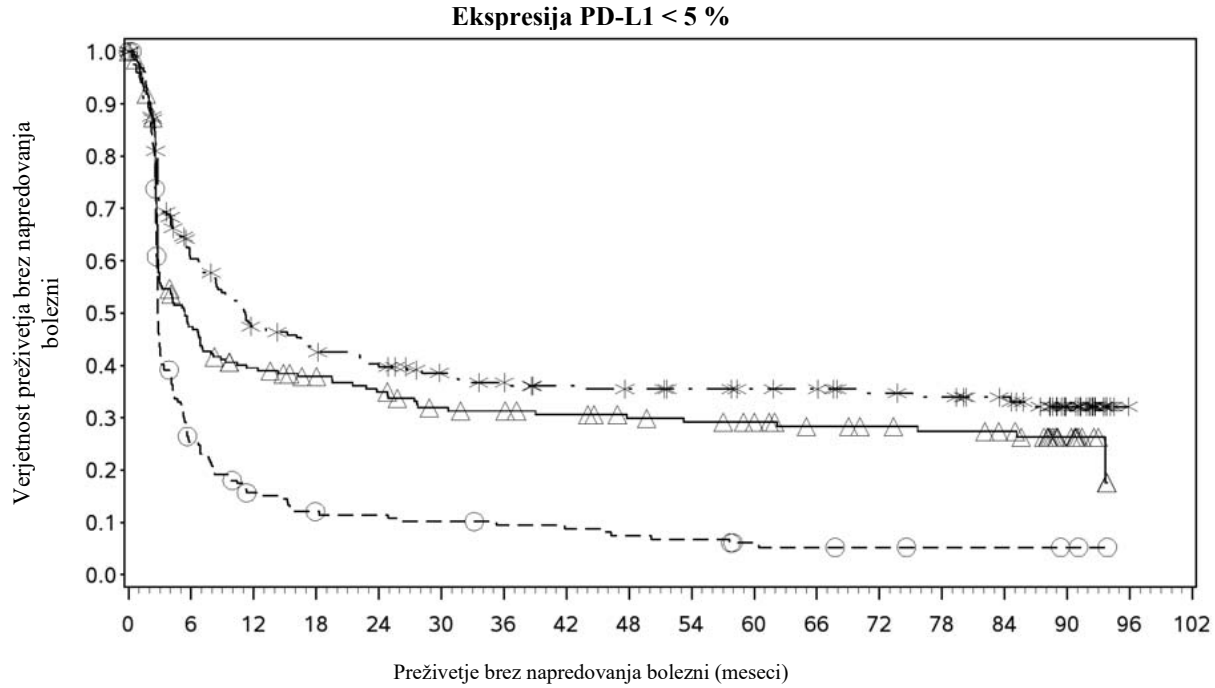
- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 189/314), mediana in 95-% IZ: 11,50 (8,90; 20,04).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 49 % (44, 55), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 36 % (32, 42), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 33 % (27, 39)

----△---- nivolumab (dogodki: 208/316), mediana in 95-% IZ: 6,93 (5,13; 10,18).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 42 % (36, 47), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 29 % (24, 35), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 27 % (22, 33)

- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 261/315), mediana in 95-% IZ: 2,86 (2,79; 3,09).
Delež PFS v 12. mesecu in 95-% IZ: 18 % (14, 23), delež PFS v 60. mesecu in 95-% IZ: 8 % (5, 12), delež PFS v 90. mesecu in 95-% IZ: 7 % (4, 11)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,35; 0,51)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,53 (0,44; 0,64)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,79 (0,65; 0,97)

Slika 6: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 5 % (študija CA209067)



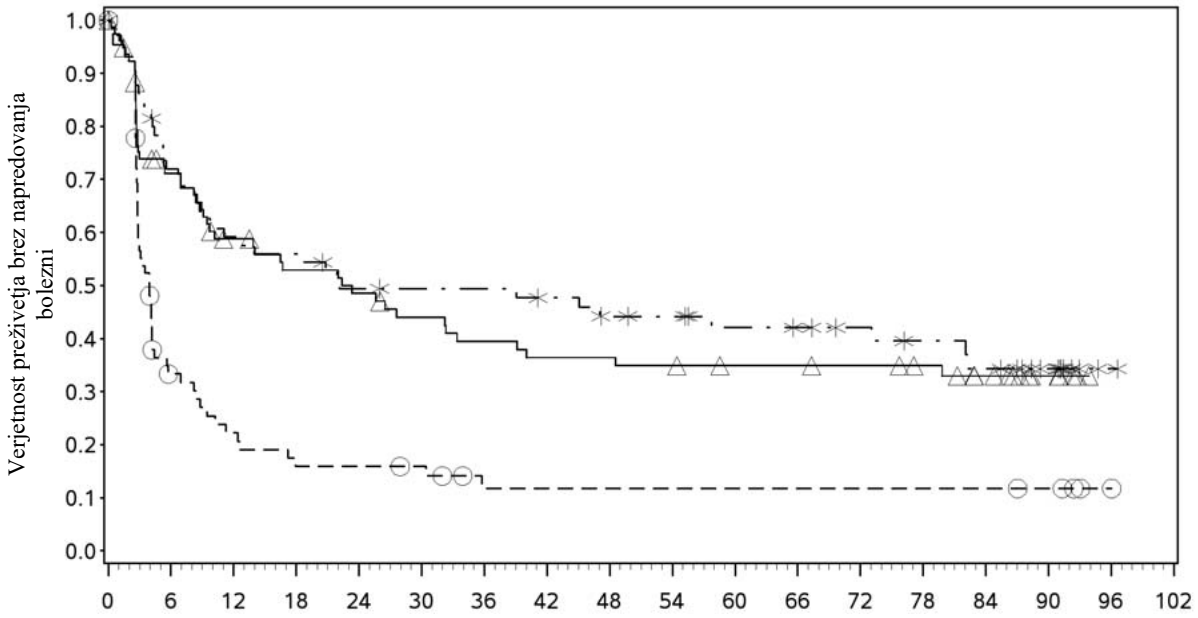
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 127/210), mediana in 95-% IZ: 11,17 (7,98; 17,51)
----△---- nivolumab (dogodki: 139/208), mediana in 95-% IZ: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 171/202), mediana in 95-% IZ: 2,79 (2,76; 3,02)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,33; 0,53)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,54 (0,43; 0,68)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,77 (0,61; 0,98)

Ekspresija PD-L1 ≥ 5 %



Preživetje brez napredovanja bolezni (meseci)

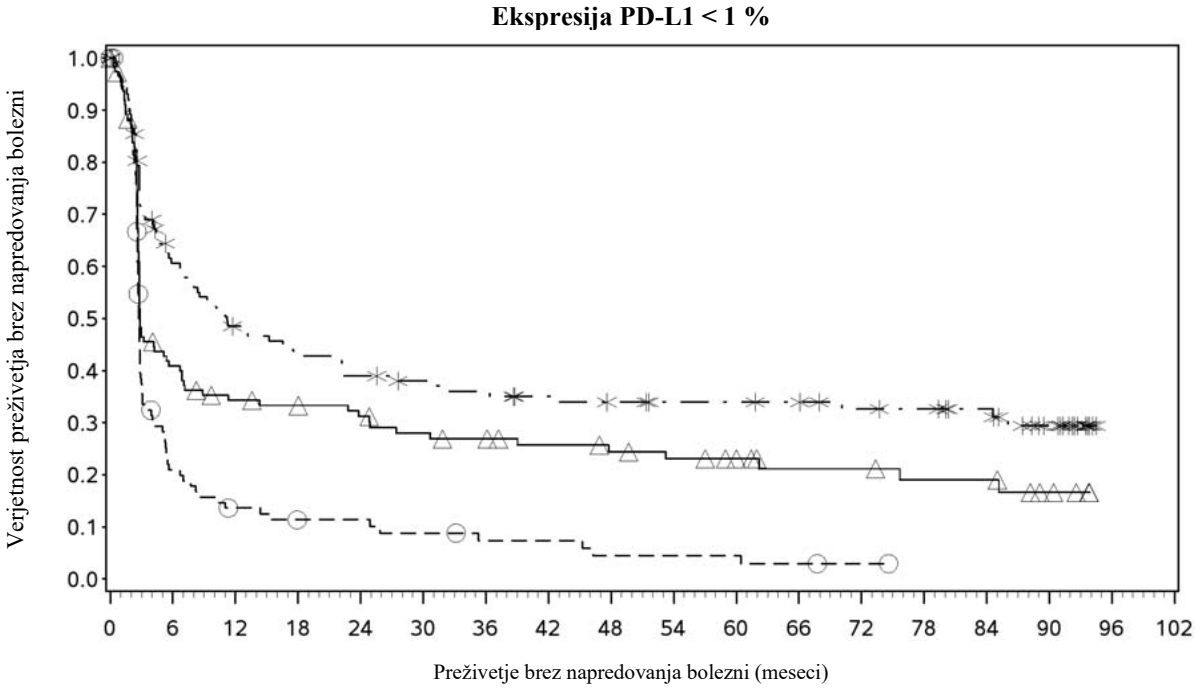
Število ogroženih oseb

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

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

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,38 (0,25; 0,58)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,43 (0,29; 0,64)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,89 (0,58; 1,35)

Slika 7: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 1 % (študija CA209067)



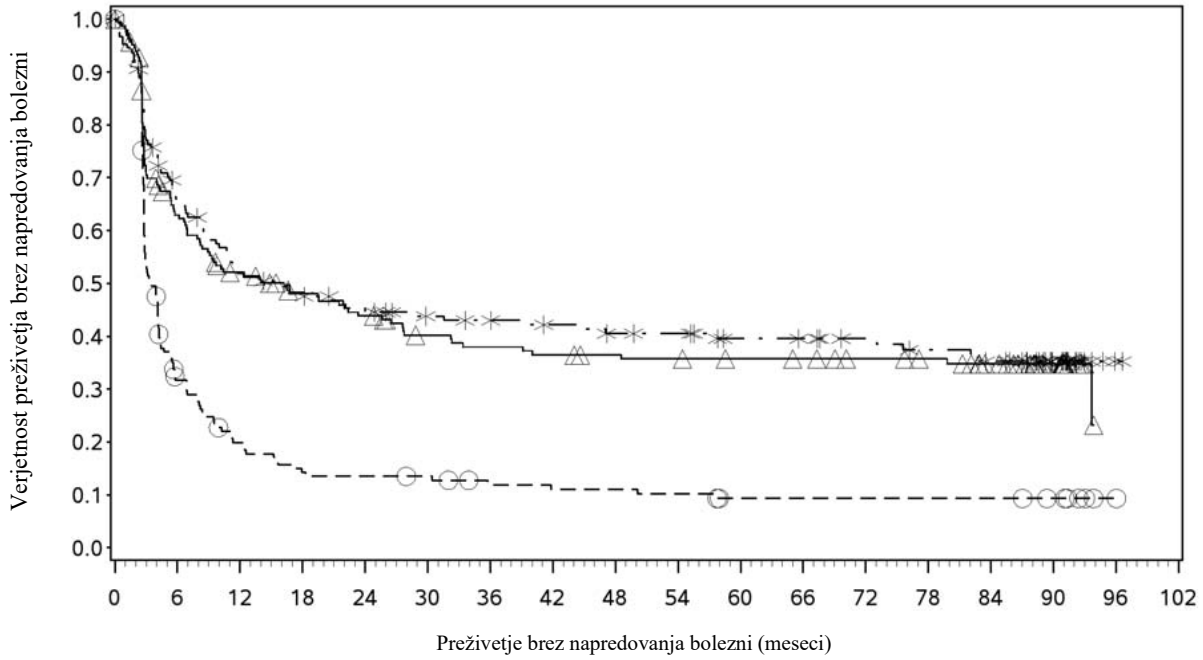
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 76/123), mediana in 95-% IZ: 11,17 (6,93; 22,18)
----△---- nivolumab (dogodki: 85/117), mediana in 95-% IZ: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 94/113), mediana in 95-% IZ: 2,73 (2,66; 2,83)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,39 (0,28; 0,53)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,59 (0,44; 0,79)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,66 (0,48; 0,90)

Ekspresija PD-L1 ≥ 1 %



Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 90/155), mediana in 95-% IZ: 16,13 (8,90; 45,08)
----△---- nivolumab (dogodki: 102/171), mediana in 95-% IZ: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 137/164), mediana in 95-% IZ: 3,48 (2,83; 4,17)

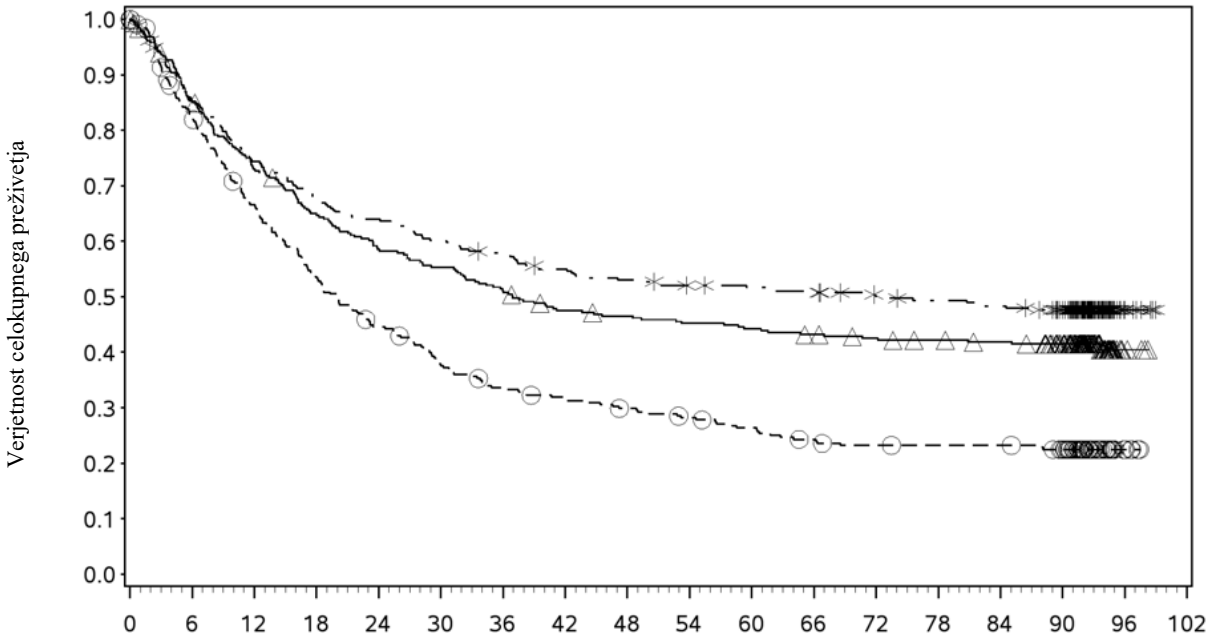
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,42 (0,32; 0,55)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,45 (0,35; 0,59)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom – razmerje ogroženosti in 95-% IZ: 0,92 (0,69; 1,22)

Končna (primarna) analiza OS je bila izvedena po najkrajšem obdobju spremljanja vseh bolnikov 28 mesecev. V 28. mesecu mediana OS v skupini z nivolumabom ni bila dosežena, v skupini z ipilimumabom pa je bila ugotovljena mediana OS, ki je znašala 19,98 meseca (HR = 0,63; 98-% IZ: 0,48; 0,81; p-vrednost: < 0,0001). Mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni bila dosežena, v primerjavi s skupino z ipilimumabom (HR = 0,55; 98-% IZ: 0,42; 0,72; p-vrednost: < 0,0001).

Rezultati OS pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev, so konsistentni z originalno primarno analizo. Rezultati OS iz te analize spremljanja so prikazani na sliki 8 (vsi randomizirani bolniki) in slikah 9 in 10 (pri mejni stopnji PD-L1 tumorja 5 % in 1 %).

Analiza OS ni bila prilagojena glede na naknadna zdravljenja. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno sistemsko zdravilo 36,0 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 49,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 66,3 % bolnikov. V skupini s kombiniranim zdravljenjem se je naknadno z imunoterapijo (vključno z anti-PD1, anti-CTLA-4 protitelesi ali drugo obliko imunoterapije) zdravilo 19,1 % bolnikov, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,2 % bolnikov, v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa 48,3 % bolnikov.

Slika 8: Celokupno preživetje (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev



Število ogroženih oseb

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

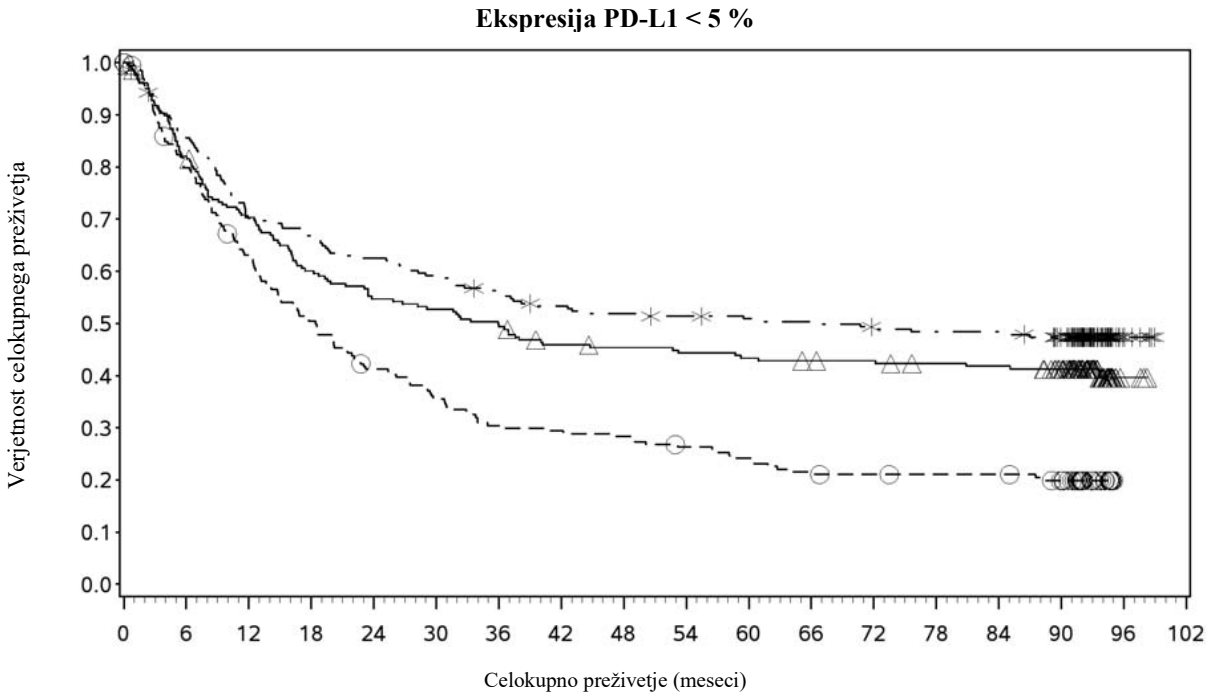
- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 162/314), mediana in 95-% IZ: 72,08 (38,18; NP)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 73 % (68, 78), 24. mesecu: 64 % (59, 69), 36. mesecu: 58 % (52, 63), 60. mesecu: 52 % (46, 57) in 90. mesecu: 48 % (42, 53)

----△---- nivolumab (dogodki: 182/316), mediana in 95-% IZ: 36,93 meseca (28,25; 58,71)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 74 % (69, 79), 24. mesecu: 59 % (53, 64), 36. mesecu: 52 % (46, 57), 60. mesecu: 44 % (39, 50) in 90. mesecu: 42 % (36, 47)

- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 235/315), mediana in 95-% IZ: 19,94 meseca (16,85; 24,61)
Delež OS in 95-% IZ v 12. mesecu: 67 % (61, 72), 24. mesecu: 45 % (39, 50), 36. mesecu: 34 % (29, 39), 60. mesecu: 26 % (22, 31) in 90. mesecu: 22 % (18, 27)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,53 (0,44; 0,65)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,63 (0,52; 0,77)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,84 (0,68; 1,04)

Slika 9: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 5 % (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev



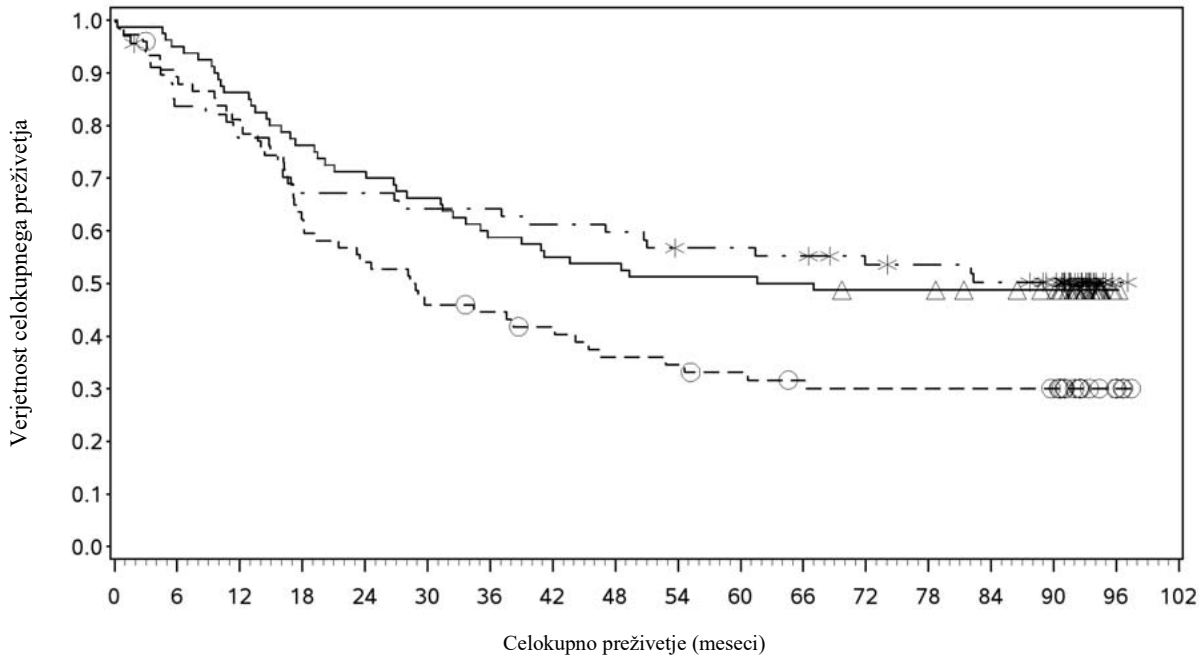
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 109/210), mediana in 95-% IZ: 65,94 (32,72; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 121/208), mediana in 95-% IZ: 35,94 meseca (23,06; 60,91)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 157/202), mediana in 95-% IZ: 18,40 meseca (13,70; 22,51)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,51 (0,40; 0,66)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,62 (0,49; 0,79)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,83 (0,64; 1,07)

Ekspresija PD-L1 ≥ 5 %



Število ogroženih oseb

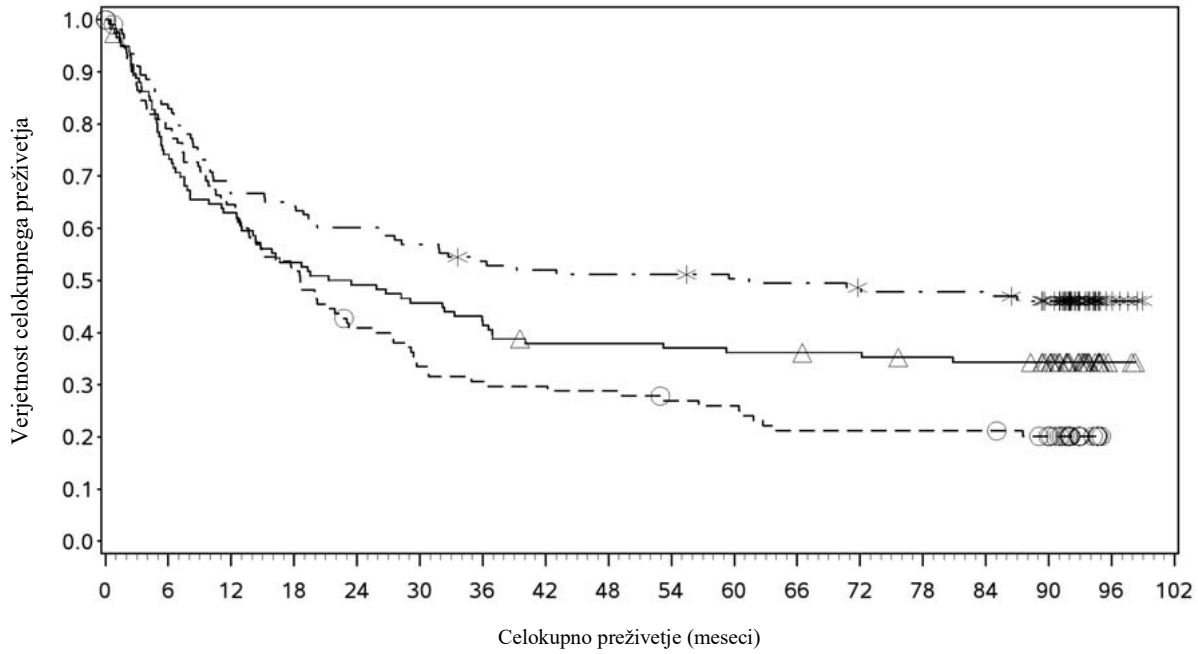
nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 33/68), mediana in 95-% IZ: NP (39,06; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 41/80), mediana in 95-% IZ: 64,28 meseca (33,64; NP)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 51/75), mediana in 95-% IZ: 28,88 meseca (18,10; 44,16)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,61 (0,39; 0,94)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,61 (0,41; 0,93)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,99 (0,63; 1,57)

Slika 10: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1: mejna stopnja 1 % (študija CA209067) – najkrajše obdobje spremljanja 90 mesecev

Ekspresija PD-L1 < 1 %



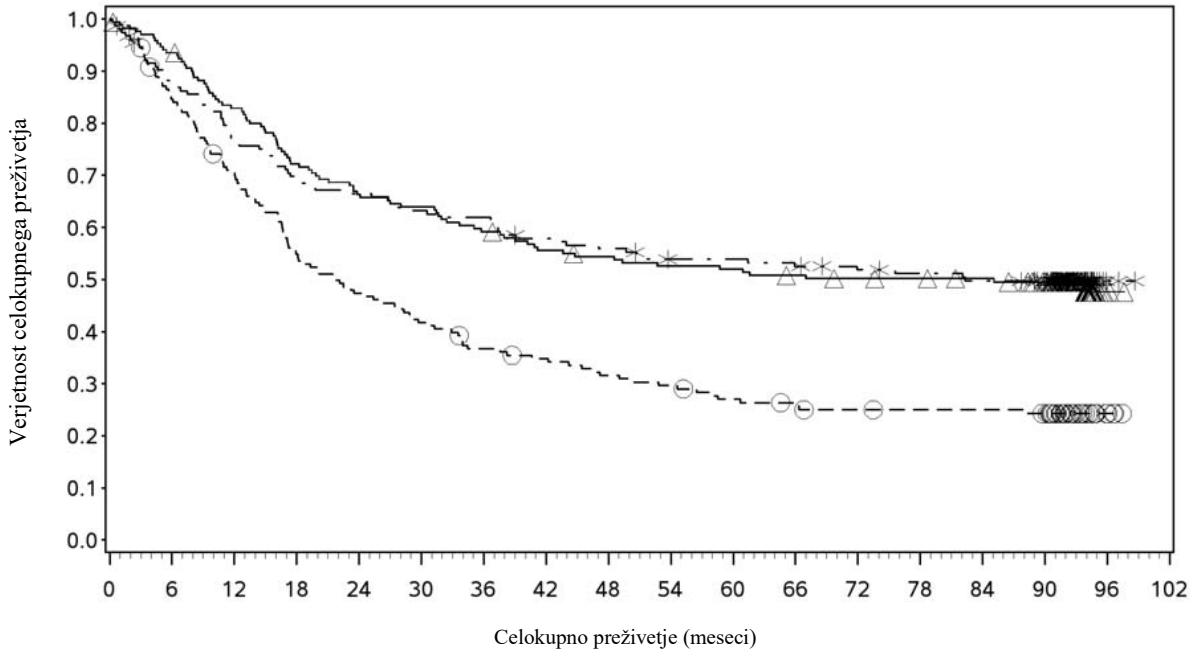
Število ogroženih oseb

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

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 66/123), mediana in 95-% IZ: 61,44 (26,45; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 76/117), mediana in 95-% IZ: 23,46 meseca (13,01; 36,53)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 87/113), mediana in 95-% IZ: 18,56 meseca (13,67; 23,20)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,55 (0,40; 0,76)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,77 (0,57; 1,05)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 0,71 (0,51; 0,99)

Ekspresija PD-L1 ≥ 1 %



Število ogroženih oseb

nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
nivolumab																	
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	-

- - -✳- - - nivolumab+ipilimumab (dogodki: 76/155), mediana in 95-% IZ: 82,30 (39,06; NP)
----△---- nivolumab (dogodki: 86/171), mediana in 95-% IZ: 85,09 meseca (39,00; NP)
- - -❍- - - ipilimumab (dogodki: 121/164), mediana in 95-% IZ: 21,49 meseca (16,85; 29,08)

nivolumab+ipilimumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,52 (0,39; 0,70)
nivolumab v primerjavi z ipilimumabom - HR (95-% IZ): 0,52 (0,39; 0,69)
nivolumab+ipilimumab v primerjavi z nivolumabom - HR (95-% IZ): 1,01 (0,74; 1,37)

Najkrajše obdobje spremljanja za analizo deleža objektivnega odziva je znašalo 90 mesecev. Povzetek odzivov je prikazan v preglednici 20.

Preglednica 20: Objektivni odziv (študija CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivni odziv	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95-% IZ)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Razmerje obetov (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95-% IZ)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Popolni odziv (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delni odziv (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilna bolezen (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trajanje odziva			
Mediana (razpon), meseci	NP (69,1–NP)	90,8 (45,7–NP)	19,3 (8,8–47,4)
Delež trajanja ≥ 12 mesecev	68 %	73 %	44 %
Delež trajanja ≥ 24 mesecev	58 %	63 %	30 %
Delež objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
< 5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4; 72) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali pomembno korist za preživetje brez napredovanja bolezni in OS ter večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom samim. Opaženi rezultati za PFS po 18 mesecih spremljanja in rezultati za ORR in OS po 28 mesecih spremljanja so bili konsistentni po podskupinah zdravljenja, vključno s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču, statusom BRAF, M stadijem, starostjo, anamnezo zasevkov v možganih in vrednostjo LDH v izhodišču. Opažanja so se ohranila z rezultati za OS po najkrajšem obdobju spremljanja 90 mesecev.

Pri 131 bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje v kombinaciji zaradi neželenih učinkov po 28 mesecih spremljanja prekinjeno, je delež objektivnega odziva znašal 71 % (93/131), s popolnim odzivom pri 20 % (26/131) bolnikov, mediana OS pa ni bila dosežena.

Obe skupini zdravljenja z nivolumabom sta pokazali večji delež objektivnega odziva v primerjavi z ipilimumabom ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1. Po 90 mesecih spremljanja so bili deleži objektivnega odziva večji pri kombinaciji nivolumaba in ipilimumaba v primerjavi z monoterapijo z nivolumabom pri vseh stopnjah ekspresije PD-L1 tumorja (preglednica 19), najboljši celokupni odziv popolnega odziva pa je bil v korelaciji z izboljšanjem deleža preživetja.

Po 90 mesecih spremljanja pri bolnikih s stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja ≥ 5 % je mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem znašala 78,19 meseca (razpon: 18,07–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 77,21 meseca (razpon: 26,25–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom pa je znašala 31,28 meseca (razpon: 6,08–NP). Pri bolnikih s stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja < 5 % mediana trajanja odziva v skupini s kombiniranim zdravljenjem ni bila dosežena (razpon: 61,93–NP), v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji je znašala 90,84 meseca

(razpon: 50,43–NP), v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa je znašala 19,25 meseca (razpon: 5,32–47,44).

Jasne mejne stopnje ekspresije PD-L1 ni bilo mogoče ugotoviti, če upoštevamo relevantne opazovane dogodke odziva tumorja in PFS ter OS. Rezultati eksploratornih analiz multivariat so pokazali, da lahko k izidu preživetja prispevajo lastnosti bolnika in tumorja (status telesne zmogljivosti po lestvici ECOG, M stadij, vrednost LDH v izhodišču, status mutacije BRAF, PD-L1 status in spol).

Učinkovitost glede na status BRAF:
Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 16,76 meseca (95-% interval zaupanja: 8,28; 32,0), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 11,7 meseca (95-% interval zaupanja: 7,0; 19,32). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni znašala 5,62 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 9,46), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 8,18 meseca (95-% interval zaupanja: 5,13; 19,55). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) znašala 3,09 meseca (95-% interval zaupanja: 2,79; 5,19), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 2,83 meseca (95-% interval zaupanja: 2,76; 3,06).

Po 90 mesecih spremljanja je pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je delež objektivnega odziva znašal 67,0 % (95-% interval zaupanja: 57,0; 75,9; n = 103), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 54,0 % (95-% interval zaupanja: 47,1; 60,9; n = 211). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva znašal 37,87 % (95-% interval zaupanja: 28,2; 48,1; n = 98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 48,2 % (95-% interval zaupanja: 41,4; 55,0; n = 218). Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], ki so bili randomizirani na zdravljenje z ipilimumabom v monoterapiji, je delež objektivnega odziva (ORR) znašal 23,0 % (95-% interval zaupanja: 15,2; 32,5; n = 100), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 17,2 % (95-% interval zaupanja: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 mesecih spremljanja pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], v skupini kombiniranega zdravljenja mediana OS ni bila dosežena, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji pa je znašala 45,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], je mediana OS v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji znašala 24,6 meseca. Pri bolnikih z divjim tipom BRAF je mediana OS v skupini kombiniranega zdravljenja znašala 39,06 meseca, v skupini zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji 34,37 meseca, v skupini zdravljenja z ipilimumabom v monoterapiji pa 18,5 meseca. Pri bolnikih, pozitivnih na mutacijo BRAF[V600], je HR za OS pri nivolumabu v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji znašalo 0,66 (95% interval zaupanja: 0,44; 0,98), pri bolnikih z divjim tipom BRAF pa 0,95 (95% interval zaupanja: 0,74; 1,22).

Intravenska oblika

Randomizirana študija 2. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in ipilimumaba v monoterapiji (študija CA209069)
Študija CA209069 je bila randomizirana, dvojno slepa študija 2. faze, ki je primerjala uporabo kombinacije nivolumaba in ipilimumaba z uporabo ipilimumaba samega pri 142 bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209067, primarna analiza pa je bila izvedena pri bolnikih z divjim tipom BRAF (77 % bolnikov). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 72) je delež objektivnega odziva po oceni raziskovalca znašal 61 % (95-% interval zaupanja: 48,9; 72,4), v skupini z ipilimumabom (n = 37) pa 11 % (95-% interval zaupanja: 3,0; 25,4). V skupini s kombiniranim zdravljenjem (n = 73) je ocenjeni delež OS po 2 letih znašal 68 % (95-% interval zaupanja: 56, 78), po 3 letih pa 61 % (95-% interval zaupanja: 49, 71). V skupini z ipilimumabom (n = 37) je delež OS po 2 letih znašal 53 % (95-% interval zaupanja: 36, 68), po 3 letih pa 44 % (95-% interval zaupanja: 28, 60).

Nedrobnocelični pljučni rak

Neoadjuvantno zdravljenje NSCLC

Intravenska oblika

Randomizirana, odprta študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine (CA209816)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v 3 ciklih sta bili ocenjeni v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209816). Študija je vključevala bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, merljivo boleznijo (v skladu z merili RECIST različice 1.1) in operabilnimi tumorji s histološko potrjenim stadijem NSCLC IB (≥ 4 cm), II ali IIIA (v skladu s 7. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/Mednarodne zveze za boj proti raku (UICC – Union for International Cancer Control)).

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem ponovitve bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo, in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadiju II–IIIA v skladu s 7. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC: vsi bolniki z velikostjo tumorja ≥ 5 cm; vsi bolniki z boleznijo N1 ali N2 (ne glede na velikost primarnega tumorja); bolniki z več tumorskimi noduli bodisi v istem režnju ali v različnih ipsilateralnih režnjih; bolniki z invazivnimi tumorji v torakalnih strukturah (neposredno vdirajo v visceralno plevro, parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki vključujejo glavni bronhij; ali tumorji, ki so povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom, ki se širi v hilarni predel ali vključuje celotna pljuča.

Študija ni vključevala bolnikov s statusom N2 in tumorji, ki so prav tako vdirali v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino, ali s posameznimi tumorskimi noduli v različnih ipsilateralnih režnjih.

Bolnike z neoperabilnim ali metastatskim NSCLC, znanimi mutacijami EGFR ali translokacijami ALK (testiranje na mutacije EGFR ali translokacije ALK ob vključitvi v študijo ni bilo obvezno), periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, aktivno avtoimunsko boleznijo ali z zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Randomizacija je bila stratificirana glede na stopnjo ekspresije tumorja PD-L1 (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo), stadij bolezni (IB/II v primerjavi s IIIA) in spol (moški v primerjavi z ženskami). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Skupno 358 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine (n = 179) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine (n = 179). Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, so prejemali nivolumab 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne, v do 3 ciklih. Bolniki v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, so prejeli kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne, v do 3 ciklih. Za obliko kemoterapije na osnovi platine se je odločil raziskovalec, bolniki pa so lahko prejemali paklitaksel v odmerku 175 mg/m^2 ali 200 mg/m^2 in karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (ne glede na histologijo); pemetreksed 500 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (neskvamozna histologija); ali gemcitabin 1000 mg/m^2 ali 1250 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (skvamozna histologija). V skupini, ki je prejemala kemoterapijo, sta dva dodatna režima zdravljenja vključevala vinorelbin 25 mg/m^2 ali 30 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2; ali docetaksel 60 mg/m^2 ali 75 mg/m^2 in cisplatin 75 mg/m^2 (ne glede na histologijo).

Ocene tumorjev so bile opravljene ob izhodišču, v 14 dneh po posegu, 2 leti po posegu vsakih 12 tednov, nato pa 3 leta vsakih 6 mesecev in 5 let enkrat na leto do ponovitve ali napredovanja bolezni. Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez dogodka (EFS – event-free survival) na osnovi ocene BICR in stopnja patološkega popolnega odziva (pCR – pathological complete

response) na osnovi ocene slepega neodvisnega patološkega pregleda (BIPR – blinded-independent pathology review). OS je bil ključno sekundarno merilo izida učinkovitosti, raziskovalni opazovani dogodki pa so vključevali izvedljivost kirurškega posega.

Izhodiščne lastnosti v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent-to-treat), so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starosti je bila 65 let (razpon: 34–84), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let; 50 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 47 % je bilo belcev, 71 % je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ob izhodišču je bila 0 (67 %) ali 1 (33 %); 50 % bolnikov s PD-L1 ≥ 1 % in 43 % s PD-L1 < 1 %, 5 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju IB, 17 % v stadiju IIA, 13 % v stadiju IIB, 64 % pa v stadiju IIIA; 51 % bolnikov je imelo skvamozno, 49 % pa neskvamozno histologijo; 89 % je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev. V skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, je bil opravljen dokončni kirurški poseg pri 83 % bolnikov, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa pri 75 % bolnikov. V skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, je adjuvantno sistemsko zdravljenje prejelo 14,8 % bolnikov, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 25 % bolnikov.

Končna analiza pCR in vnaprej določena vmesna analiza EFS (najkrajše obdobje spremljanja 21 mesecev) pri vseh randomiziranih bolnikih sta pokazali statistično pomembno izboljšanje pCR in EFS pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s kemoterapijo. Stopnja odziva pCR je v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, znašala 24 %, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 2,2 % (razlika v pCR 21,6, 99-% IZ: 13,0; 30,3; razmerje obetov za pCR 13,9, 99-% IZ: 3,49; 55,75; stratificirana p-vrednost < 0,0001). Mediana EFS je v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo, znašala 31,6 meseca, v skupini, ki je prejemala kemoterapijo, pa 20,8 meseca (HR = 0,63, 97,38-% IZ: 0,43; 0,91; stratificirana log-rank p-vrednost 0,0052). Pri vnaprej določeni vmesni analizi je bila stopnja HR za OS (najkrajše obdobje spremljanja 21 mesecev) 0,57 (99,67-% IZ: 0,30; 1,07) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Pri končni analizi OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 59,9 meseca je bila stopnja HR za OS 0,72 (95,18-% IZ: 0,52; 1,00), s statistično pomembno p-vrednostjo 0,0479 (stratificirani test log-rank) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Raziskovalna analiza po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1 tumorja in stadij bolezni
Ključni rezultati učinkovitosti za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in stadijem bolezni II–IIIA na podlagi raziskovalne analize z najkrajšim obdobjem spremljanja 32,9 meseca so povzeti v preglednici 21.

Preglednica 21: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA* (CA209816)

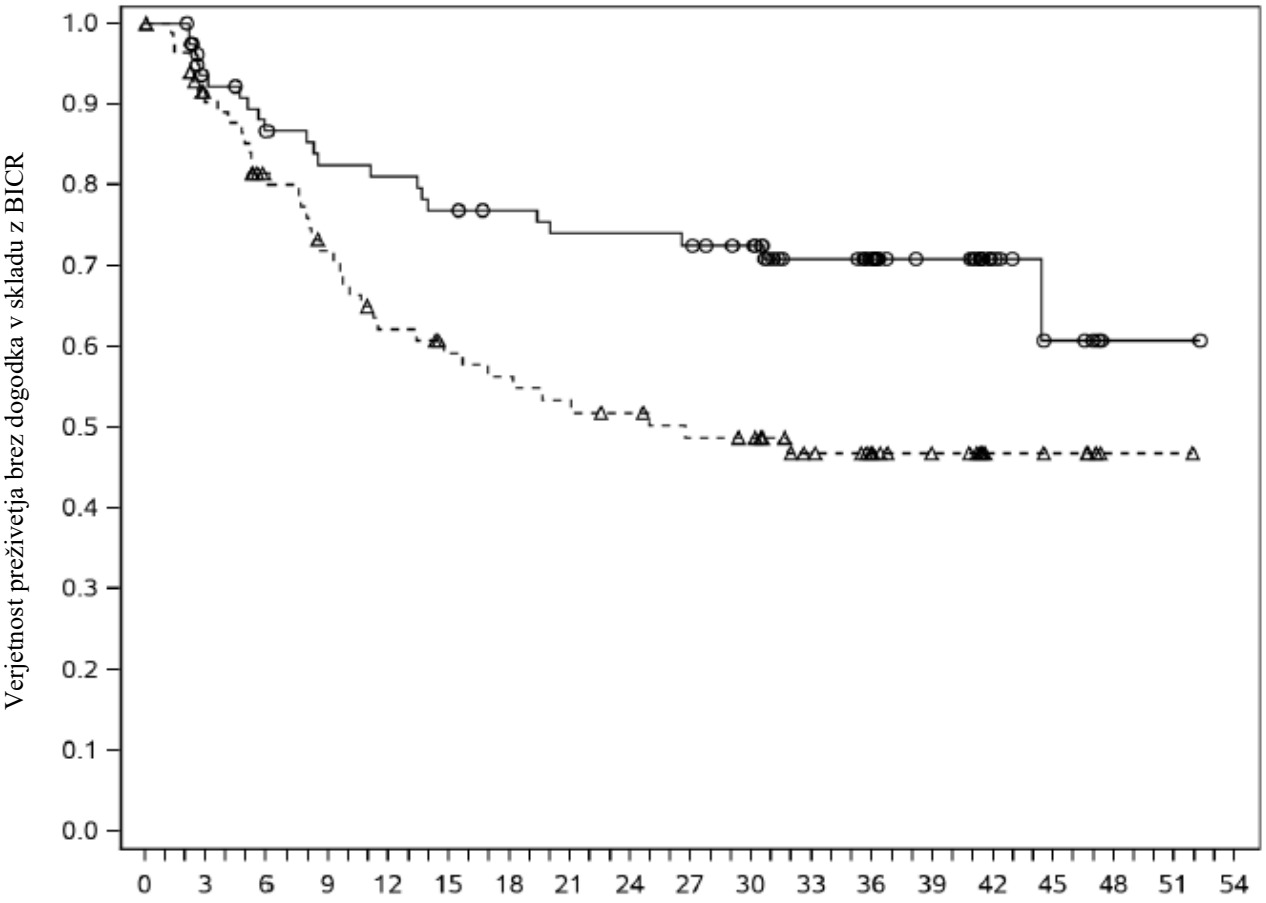
	nivolumab + kemoterapija (n = 81)	kemoterapija (n = 86)
Preživetje brez dogodka v skladu z BICR		
Dogodki	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Razmerje ogroženosti[a] (95-% IZ)	0,49 (0,29; 0,83)	
Mediana (meseci)[b] (95-% IZ)	ND (44,42; ND)	26,71 (13,40; ND)
Patološki popolni odziv v skladu z BIPR		
Odzivi	26 (32,1 %)	2 (2,3 %)
(95-% IZ)[c]	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Razlika v pCR (95-% IZ)[d]	29,8 % (19,0; 40,7)	

[a] Na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[b] Kaplan-Meierjeva ocena.
[c] Na osnovi metode Clopper in Pearson.
[d] Dvostranski 95-odstotni interval zaupanja za neuteženo razliko je bil izračunan z metodo po Newcombu.

* 7. izdaja kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC.
Najkrajše obdobje spremljanja za EFS je bilo 32,9 meseca, presečni datum zbiranja podatkov: 6. september 2022
Presečni datum zbiranja podatkov za pCR: 28. julij 2020

Kaplan-Meierjevi krivulji EFS za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA z najkrajšim obdobjem spremljanja 32,9 meseca sta prikazani na sliki 11.

Slika 11: Kaplan-Meierjevi krivulji EFS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA (CA209816)



Število ogroženih oseb

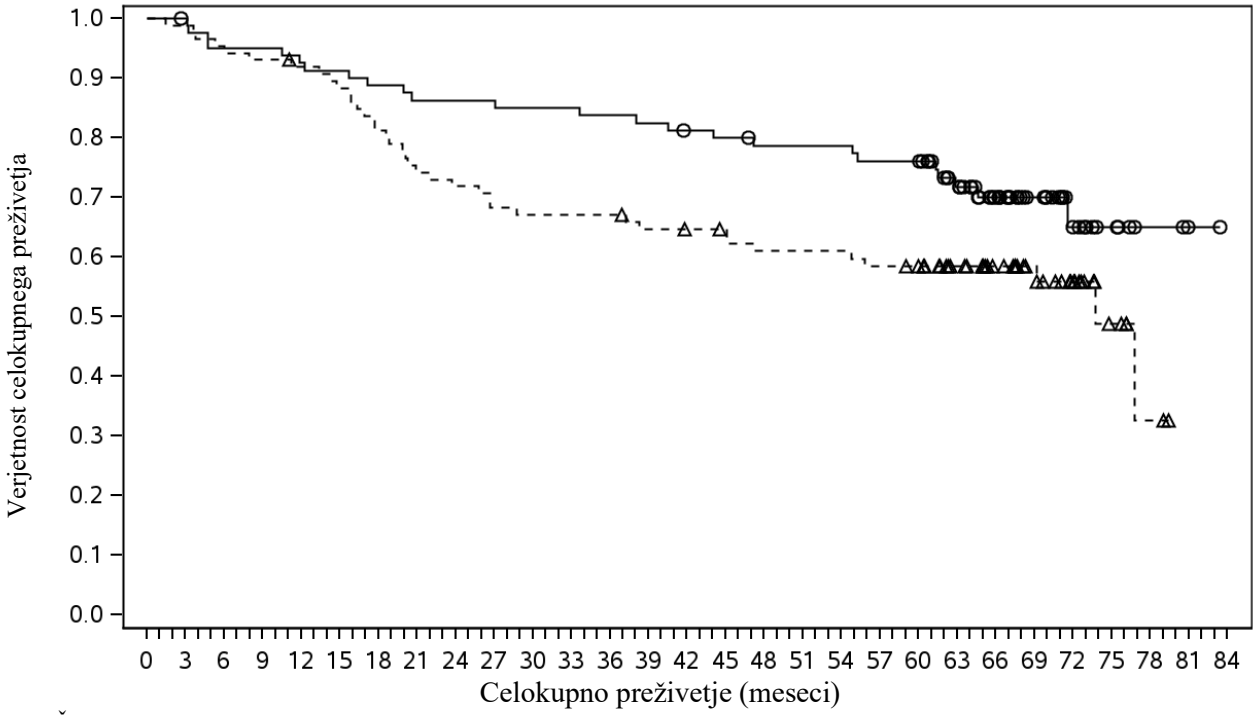
nivolumab + kemoterapija																		
81	69	62	59	58	55	53	51	51	50	47	37	32	21	10	5	1	1	0
kemoterapija																		
86	71	60	52	44	40	38	36	34	31	30	23	18	14	7	6	1	1	0

—○—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 22/81), mediana in 95-% IZ: ND (44,42; ND)
- - -△- - - kemoterapija (dogodki: 39/86), mediana in 95-% IZ: 26,71 (13,40; ND)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 6. september 2022, najkrajše obdobje spremljanja 32,9 meseca

V času posodobljene analize EFS je bila opravljena vmesna analiza za OS (najkrajše obdobje spremljanja je bilo 32,9 meseca). Raziskovalni, opisni HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA je bil 0,43 (95-% IZ: 0,22; 0,83) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo.

Pri končni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 59,9 meseca) je bil HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA 0,59 (95-% IZ: 0,35; 0,98) za nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo. Ustrezni Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 12.

Slika 12: Kaplan-Meierjevi krivulji OS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % in boleznijo v stadiju II–IIIA (CA209816)



Število ogroženih oseb
nivolumab + kemoterapija
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
kemoterapija
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

—○—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 24/81), mediana in 95-% IZ: ND (71,59; ND)
- - -△- - - kemoterapija (dogodki: 38/86), mediana in 95-% IZ: 73,72 (47,34; ND)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 23. januar 2025, najkrajše obdobje spremljanja 59,9 meseca

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje NSCLC

Intravenska oblika

Randomizirana, dvojno slepa študija 3. faze za ovrednotenje neoadjuvantnega nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine in adjuvantnim nivolumabom v monoterapiji v primerjavi s placebom (CA20977T)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine v 4 ciklih, ki mu sledi zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi študiji (CA20977T). Študija je vključevala bolnike s stanjem telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1, ki so imeli operabilne tumorje, z NSCLC z domnevno ali s histološko potrjenim stadijem od IIA (> 4 cm) do IIIB (T3–T4 N2) (po kriterijih 8. izdaje priročnika za določanje stadija Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC – American Joint Committee on Cancer)). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja.

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z visokim tveganjem ponovitve bolezni, ki so vključeni v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadiju IIA–IIIB v skladu z 8. izdajo kriterijev za določanje stadija po AJCC/UICC: vsi bolniki z velikostjo tumorja > 4 cm; vsi bolniki z boleznijo N1 ali N2 (ne glede na velikost primarnega tumorja); bolniki z več tumorskimi noduli bodisi v istem režnju ali v različnih ipsilateralnih režnjih; bolniki z invazivnimi tumorji v torakalnih strukturah (neposredno vdirajo v visceralno plevro, parietalno plevro, steno prsnega koša, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenca, karino); ali tumorji, ki

vključujejo glavni bronhij; ali tumorji, ki so povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom, ki se širi v hilarni predel ali vključuje celotna pljuča.

Bolnike z neoperabilnim ali metastatskim NSCLC, mutacijami EGFR ali znanimi translokacijami ALK (testiranje na translokacije ALK ob vključitvi v študijo ni bilo obvezno), metastazami v možganih, periferno nevropatijo stopnje 2 ali višje, boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnim neinfekcijskim pnevmonitisom (simptomatska bolezen in/ali bolezen, ki jo je bilo treba zdraviti), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala sistemsko zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili.

Skupno 461 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji (n = 229), ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu je sledilo prejemanje placeba (n = 232). V neoadjuvantni fazi so bolniki prejemali bodisi nivolumab v odmerku 360 mg, ki so ga dajali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki so ju dajali vsake 3 tedne, ali placebo in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki so ju dajali vsake 3 tedne, dokler bolezen ni napredovala ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, do 4 cikle. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so lahko prejeli standardno oskrbo v obliki pooperativnega zdravljenja z obsevanjem (PORT – Post-Operative Radiation Therapy). V adjuvantni fazi so bolniki v 90 dneh po kirurškem posegu prejemali bodisi nivolumab v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne ali placebo vsake 4 tedne, dokler bolezen ni napredovala, se ponovila ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, do 13 ciklov. Kemoterapija na osnovi platine je vključevala paklitaksel v odmerku 175 mg/m^2 ali 200 mg/m^2 in karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (ne glede na histologijo); pemetreksed v odmerku 500 mg/m^2 in cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 ali karboplatin AUC 5 ali AUC 6 (neskvamozna histologija); ali cisplatin v odmerku 75 mg/m^2 in docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 (skvamozna histologija).

Dejavniki stratifikacije za randomizacijo so bili stopnja ekspresije PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % v primerjavi s stopnjo, ki je ni bilo mogoče določiti/ovrednotiti), stadij bolezni (stadij II v primerjavi s stadijem III) in histologija tumorja (skvamozna v primerjavi z neskvamozno). Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile ovrednotene na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Vrednotenje tumorja so izvedli ob izhodišču, v 14 dneh po zadnjem odmerku neoadjuvantnega zdravljenja in pred kirurškim posegom, v 7 dneh pred začetkom adjuvantnega zdravljenja po kirurškem posegu, vsakih 12 tednov po prvem odmerku adjuvantnega zdravljenja v trajanju 2 let, nato pa vsakih 24 tednov v trajanju do 5 let, dokler nista bila z BICR potrjena ponovitev ali napredovanje bolezni.

Med 442 bolniki v študiji CA20977T jih je 256 (58 %) imelo ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Mediana starosti je bila 66 let (razpon: 35–86), 55 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let; 69 % bolnikov je bilo belcev, 28 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 2 % bolnikov je bilo temnopoltih, 75 % bolnikov je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (59 %) ali 1 (41 %); 36 % bolnikov je imelo bolezen v stadiju II, 63 % bolnikov pa bolezen v stadiju III; 24 % bolnikov je imelo stadij N1, 39 % bolnikov pa N2; 25 % bolnikov je imelo infiltriranost največ ene regije bezgavk (angl. single-station), 14 % bolnikov pa infiltriranost več regij bezgavk (angl. multistation); 61 % bolnikov je imelo tumorje s skvamozno histologijo, 39 % bolnikov pa tumorje z neskvamozno histologijo; 91 % bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev.

Pri 78 % bolnikov v skupini z neoadjuvantnim zdravljenjem z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki mu je sledilo adjuvantno zdravljenje z nivolumabom, je bil opravljen dokončen kirurški poseg, v primerjavi s 77 % bolnikov v skupini z neoadjuvantnim zdravljenjem s placebom in kemoterapijo na osnovi dvojne platine, ki jima je sledilo prejemanje placeba. Približno 5 % bolnikov v vsaki skupini zdravljenja je prejelo PORT.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez dogodka (EFS) na osnovi ocene BICR. Dodatna merila izida učinkovitosti so vključevala celokupno preživetje (OS), patološki popolni odziv (pCR) in večji patološki odziv na osnovi ocene slepega neodvisnega patološkega pregleda (BIPR).

V vnaprej določeni vmesni analizi pri vseh randomiziranih bolnikih z mediano spremljanja 25,4 meseca (razpon: 15,7–44,2 meseca) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje EFS. Mediana EFS v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, ni bila dosežena (95-% IZ: 28,94; NE), v skupini, ki je prejemala placebo in kemoterapijo/placebo, pa je bila 18,43 meseca (95-% IZ: 13,63; 28,06) (HR = 0,58; 97,36-% IZ: 0,42; 0,81; stratificirana log-rank p-vrednost 0,00025). V vnaprej določeni vmesni analizi pri vseh randomiziranih bolnikih z mediano spremljanja 41 mesecev (razpon: 31,3–59,8 meseca) mediana OS ni bila dosežena niti v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, niti v skupini, ki je prejemala placebo s kemoterapijo/placebo (HR = 0,85; 97,63-% IZ: 0,58; 1,25).

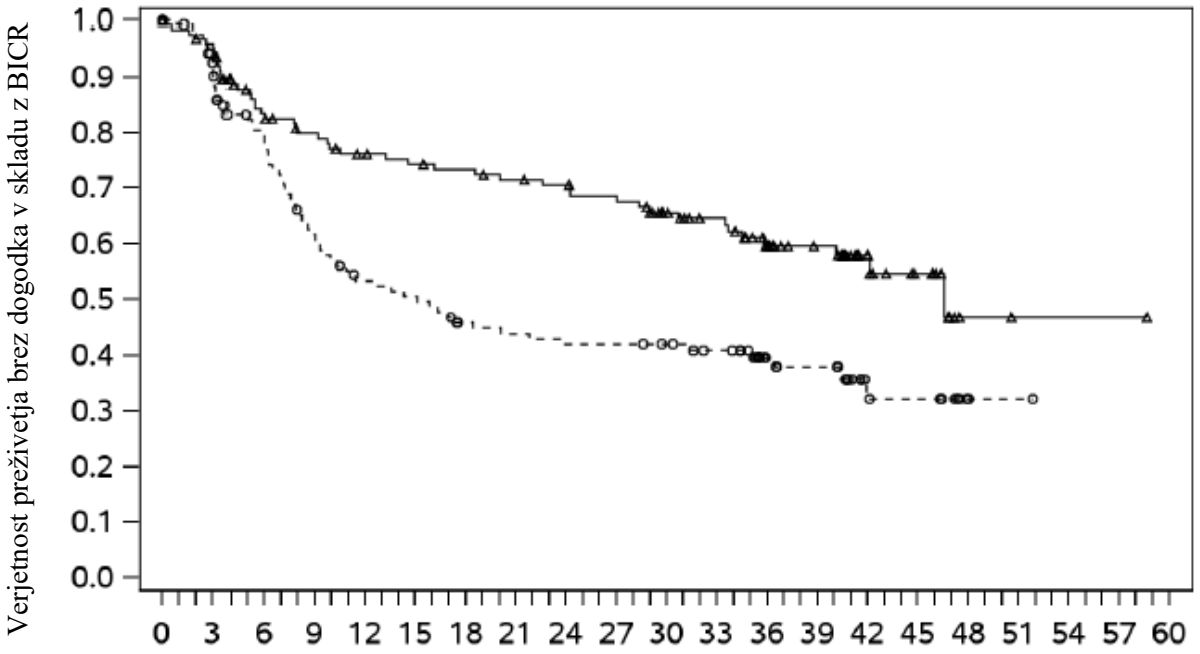
Raziskovalna analiza po podskupinah glede na ekspresijo PD-L1 tumorja
Vrednosti EFS za podskupino bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 %, z mediano spremljanja 41 mesecev (razpon: 31,3–59,8 meseca), so prikazane v preglednici 22 in na sliki 13.

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)

	nivolumab s kemoterapijo/nivolumab (n = 128)	**placebo s kemoterapijo/placebo (n = 128)**
Preživetje brez dogodka (EFS) v skladu z BICR		
Dogodki (%)	47 (37 %)	70 (55 %)
Mediana (meseci)[a] (95-% IZ)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Razmerje ogroženosti[b] (95-% IZ)	0,53 (0,36; 0,76)	

NE = neocenljivo
Najkrajše obdobje spremljanja za EFS je bilo 31,3 meseca, presečni datum zbiranja podatkov: 11. november 2024.
[a] Kaplan-Meierjeva ocena.
[b] Na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

Slika 13: Kaplan-Meierjevi krivulji EFS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)



Preživetje brez dogodka v skladu z BICR (meseci)

Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija/nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

placebo + kemoterapija/placebo

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

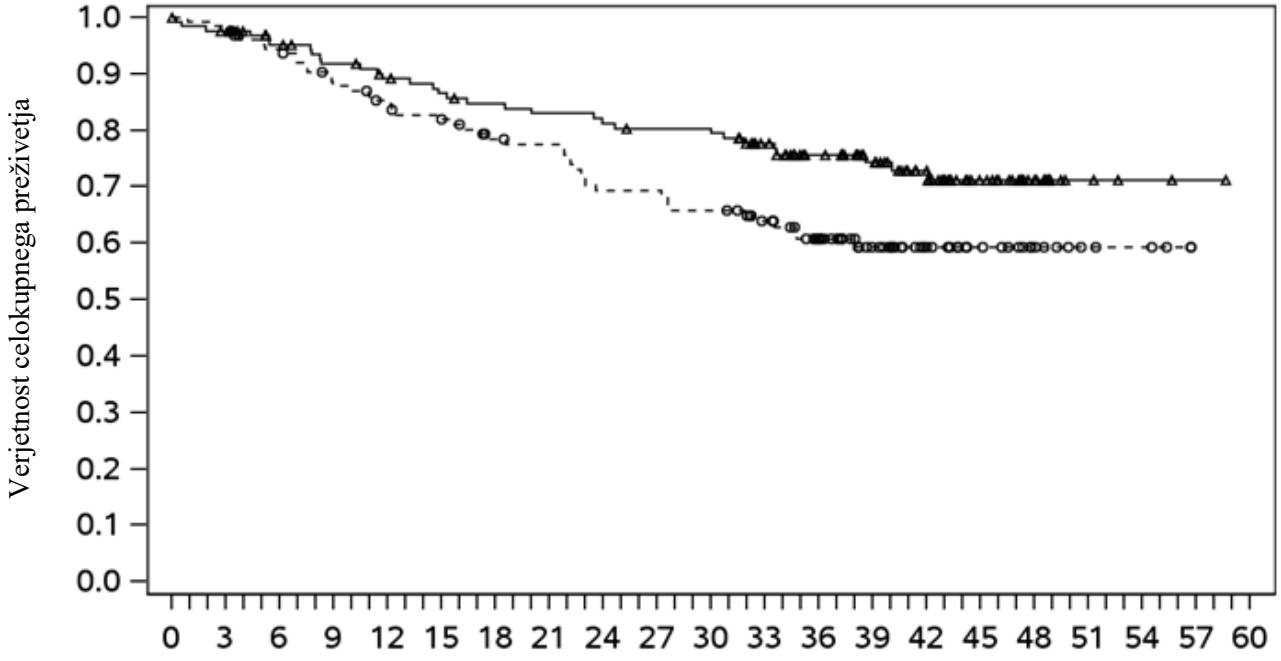
—△—— nivolumab + kemoterapija/nivolumab (dogodki: 47/128), mediana in 95-% IZ: 46,55 (35,81; NE)

- - -❍- - - placebo + kemoterapija/placebo (dogodki: 70/128), mediana in 95-% IZ: 15,08 (9,33; 31,41)

Na osnovi podatkov na presečni dan 11. novembra 2024, najkrajše obdobje spremljanja 31,3 meseca

V času posodobljene analize EFS je bila opravljena vmesna analiza za OS (najkrajše obdobje spremljanja je bilo 31,3 meseca). Raziskovalni, opisni HR za OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % je bil 0,61 (95-% IZ: 0,39; 0,97) za skupino, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo/nivolumab, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo s kemoterapijo/placebo. Kaplan-Meierjevi krivulji za OS pri podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 % sta prikazani na sliki 14.

Slika 14: Kaplan-Meierjevi krivulji OS pri bolnikih s PD-L1 tumorja ≥ 1 % (študija CA20977T)



Število ogroženih oseb

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

—△—— nivolumab + kemoterapija/nivolumab (dogodki: 31/128), mediana in 95-% IZ: ND
- - -❍- - - placebo + kemoterapija/placebo (dogodki: 46/128), mediana in 95-% IZ: ND (38,08; NE)
Na osnovi podatkov na presečni dan 11. novembra 2024, najkrajše obdobje spremljanja 31,3 meseca

Zdravljenje NSCLC po predhodni kemoterapiji

Ploščatocelični NSCLC

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z docetakselom (študija CA209017)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega ali metastatskega ploščatoceličnega NSCLC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209017). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine napredovala in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnimi zasevki v možganih so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim ali manjšajočim se odmerkom kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan.

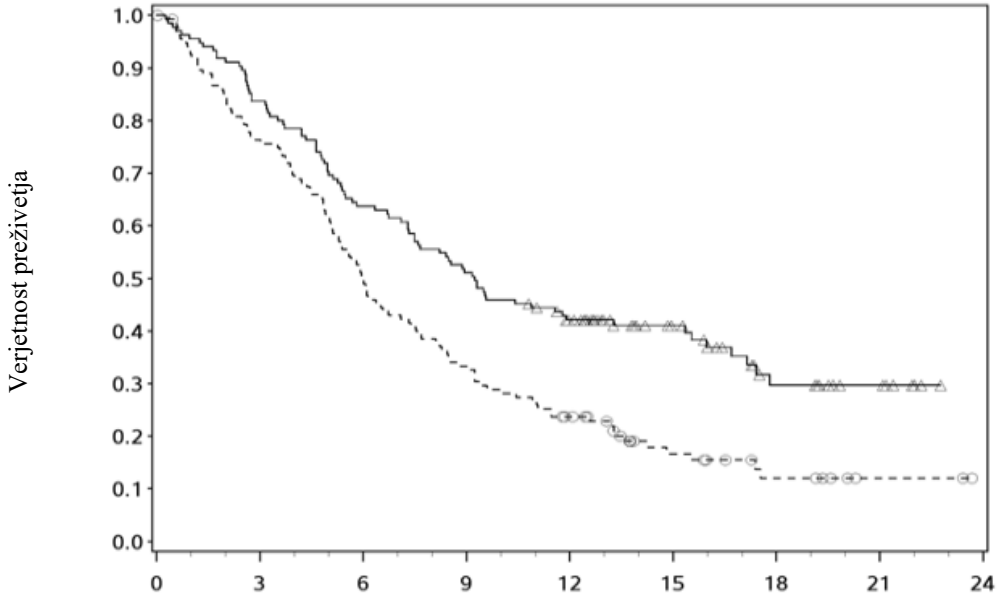
Skupno 272 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 135) v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z docetakselom (n = 137) v odmerku 75 mg/m^2 vsake 3 tedne. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1, je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji, nato pa se je nadaljevalo na vsakih 6 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva

ocena deleža objektivnega odziva in preživetja brez napredovanja bolezni. Poleg tega pa so vrednotili tudi izboljšanje simptomov in splošno zdravstveno stanje s pomočjo povprečnega indeksa bremena simptomov na lestvici LCSS (Lung Cancer Symptom Score) in vizualni analogni lestvici EQ-5D (EQ-VAS).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 63 let (razpon: 39–85), 44 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 11 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (93 %) in moškega spola (76 %). Pri 31 % bolnikov je bolezen pri zadnjem predhodnem režimu zdravljenja napredovala, 45 % bolnikov pa je nivolumab prejelo v 3 mesecih po dokončanju zadnjega predhodnega režima zdravljenja. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (24 %) ali 1 (76 %).

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 15.

Slika 15: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209017)



Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 86/135), mediana in 95-% IZ: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - docetaksel (dogodki: 113/137), mediana in 95-% IZ: 6,01 (5,13; 7,33)

Opažena korist za OS je bila konsistentna po vseh podskupinah bolnikov. Korist za preživetje je bila opažena ne glede na PD-L1 negativno ali PD-L1 pozitivno označenost tumorja (mejna stopnja ekspresije tumorske membrane 1 %, 5 % ali 10 %). Vendar pa vloga tega biološkega označevalca (ekspresija PD-L1 tumorja) ni bila povsem pojasnjena. Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 62,6 meseca, je korist za OS ostala konsistentna po vseh podskupinah bolnikov.

V študijo CA209017 je bilo vključeno omejeno število bolnikov, starih ≥ 75 let (11 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 18 bolnikov v skupini, ki je prejemala docetaksel). Nivolumab je bil numerično manj učinkovit pri OS (razmerje ogroženosti 1,85; 95-% interval zaupanja: 0,76; 4,51), preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti = 1,76; 95-% interval zaupanja: 0,77; 4,05) in deležu objektivnega odziva (9,1 % v primerjavi s 16,7 %). Ti podatki zaradi majhne velikosti vzorca ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 23.

Preglednica 23: Rezultati učinkovitosti (študija CA209017)

	nivolumab (n = 135)		**docetaksel (n = 137)**
	Primarna analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 10,6 meseca		
Celokupno preživetje			
Dogodki	86 (63,7 %)		113 (82,5 %)
Razmerje ogroženosti		0,59	
96,85-% IZ		(0,43; 0,81)	
p-vrednost		0,0002	
Mediana (95-% IZ), meseci	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Potrjeni objektivni odziv	27 (20,0 %)		12 (8,8 %)
(95-% IZ)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Razmerje obetov (95-% IZ)		2,64 (1,27; 5,49)	
p-vrednost		0,0083	
Popolni odziv (CR)	1 (0,7 %)		0
Delni odziv (PR)	26 (19,3 %)		12 (8,8 %)
Stabilna bolezen (SD)	39 (28,9 %)		47 (34,3 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	ni dosežena (2,9–20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}–15,2^{+})
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,2 (1,6–11,8)		2,1 (1,8–9,5)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	105 (77,8 %)		122 (89,1 %)
Razmerje ogroženosti		0,62	
95-% IZ		(0,47; 0,81)	
p-vrednost		< 0,0004	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)
	Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca		
Celokupno preživetje[a]			
Dogodki	110 (81,4 %)		128 (93,4 %)
Razmerje ogroženosti		0,62	
95-% IZ		(0,47; 0,80)	
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Potrjeni objektivni odziv	20,0 %		8,8 %
(95-% IZ)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)

	nivolumab (n = 135)		docetaksel (n = 137)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	25,2 (2,9–30,4)		8,4 ($1,4^{+}$–$18,0^{+}$)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	15,6 (9,7; 22,7)		Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 62,6 meseca			
Celokupno preživetje[a]			
Dogodki	118 (87,4 %)		133 (97,1 %)
Razmerje ogroženosti 95-% IZ		0,62 (0,48; 0,79)	
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Potrjeni objektivni odziv (95-% IZ)	20,0 % (13,6; 27,7)		8,8 % (4,6; 14,8)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	25,2 (2,9–$70,6^{+}$)		7,5 ($0,0^{+}$–$18,0^{+}$)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	9,4 (4,8; 15,8)		Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje

[a] Šest bolnikov (4 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.

"+" Označuje cenzurirane podatke.

Delež izboljšanja z boleznijo povezanih simptomov, ovrednoten po lestvici LCSS, je bil podoben med skupino z nivolumabom (18,5 %) in skupino z docetakselom (21,2 %). Povprečna ocena EQ-VAS se je sčasoma povečala v obeh skupinah zdravljenja, kar kaže boljše splošno zdravstveno stanje bolnikov, ki so ostali na zdravljenju.

Intravenska oblika

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209063)

Študija CA209063 je bila enoskupinska odprta študija, izvedena pri 117 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim NSCLC po dveh ali več predhodnih režimih zdravljenja. Vključitveni kriteriji so bili podobni kot v študiji CA209017. Pri uporabi nivolumaba v odmerku 3 mg/kg je delež ORR znašal 14,5 % (95-% interval zaupanja: 8,7; 22,2 %), mediana OS 8,21 meseca (95-% interval zaupanja: 6,05; 10,9 meseca), mediana preživetja brez napredovanja bolezni pa 1,87 meseca (95-% interval zaupanja: 1,77; 3,15 meseca). Preživetje brez napredovanja bolezni so vrednotili na osnovi kriterijev RECIST, različica 1.1. Ocenjeni delež 1-letnega preživetja je znašal 41 %.

Intravenska oblika

Enoskupinska študija 2. faze (študija CA209171)
Študija CA209171 je bila enoskupinska odprta študija uporabe nivolumaba v monoterapiji pri bolnikih s predhodno zdravljenim napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Varnost je bila primarni opazovani dogodek, učinkovitost pa sekundarni opazovani dogodek. Od 811 zdravljenih bolnikov so 103 bolniki (13 %) imeli stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2, 686 bolnikov (85 %) je bilo mlajših od 75 let, 125 bolnikov (15 %) pa starih 75 let ali starejših. Pri nobenem od zdravljenih bolnikov niso odkrili novih varnostnih signalov, celokupni varnostni profil nivolumaba pa je bil podoben po vseh podskupinah zdravljenih bolnikov. Rezultati učinkovitosti na osnovi deleža objektivnega odziva po oceni raziskovalca so predstavljeni v preglednici 24 v nadaljevanju.

Preglednica 24: Delež objektivnega odziva (ORR) na osnovi bolnikov z ovrednotenim odzivom – skupaj in po podskupinah bolnikov (študija CA209171)

Rezultat	Skupaj	Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2	Mlajši od 75 let	Stari 75 let ali starejši
Število bolnikov z odzivom/število ovrednotenih bolnikov[a] (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95-% interval zaupanja[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] vključuje potrjene in nepotrjene odzive, kontrolni pregledi so bili obvezni le v 8/9. tednu in 52. tednu.
[b] popolni odziv (CR) + delni odziv (PR), interval zaupanja na osnovi Clopper-Pearsonove metode.

Neploščatocelični NSCLC

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v primerjavi z docetakselom (študija CA209057)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega ali metastatskega neploščatoceličnega NSCLC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA209057). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po enem predhodnem režimu kemoterapije na osnovi dvojne platine napredovala (vključno z vzdrževalnim zdravljenjem) in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Pri bolnikih z znano EGFR mutacijo ali ALK translokacijo je bila dovoljena še dodatna linija zdravljenja z zaviralcem tirozin-kinaze (TKI). Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, simptomatsko boleznijo pljučnega intersticija ali aktivnimi zasevki v možganih so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa so se zdravili s stabilnim odmerkom ali z nižanjem odmerka kortikosteroida, ki je ustrezal < 10 mg prednizona na dan.

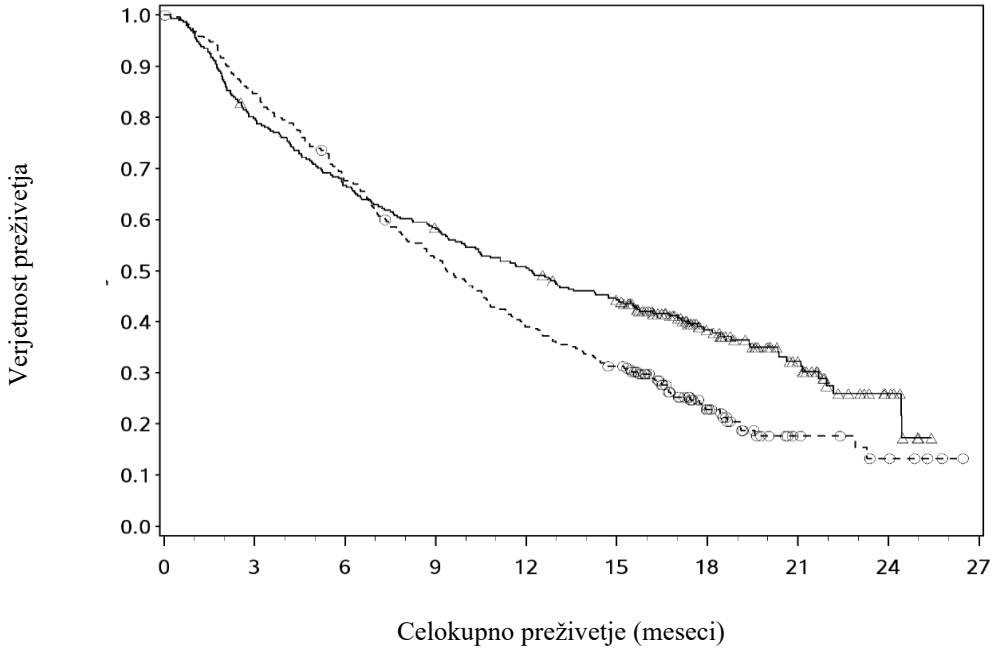
Skupno 582 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 292) ali na zdravljenje z docetakselom v odmerku 75 mg/m^2 vsake 3 tedne (n = 290). Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno po kriterijih RECIST, različica 1.1. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva in preživetja brez napredovanja bolezni. Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti ekspresije PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih stopnjah 1 %, 5 % in 10 %. Vrednotenje po diskretnih intervalih ekspresije PD-L1 ni bilo vključeno v vnaprej predvidene analize zaradi premajhne velikosti vzorcev znotraj intervalov.

Pred randomizacijo so sistematično zbrali vzorce tumorskega tkiva z namenom izvedbe vnaprej predvidenih analiz učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Mediana starost bolnikov je bila 62 let (razpon: 21 do 85), 34 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 7 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo belcev (92 %) in moškega spola (55 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (31 %) ali 1 (69 %). Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 16.

Slika 16: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209057)



Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 190/292), mediana in 95-% IZ: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - docetaksel (dogodki: 223/290), mediana in 95-% IZ: 9,36 (8,05; 10,68)

Pri vnaprej predvideni vmesni analizi po 413 opaženih dogodkih (93 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z docetakselom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 25.

Preglednica 25: Rezultati učinkovitosti (študija CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Vnaprej predvidena vmesna analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca		
Celokupno preživetje		
Dogodki	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,73	
(95,92-% IZ)	(0,59; 0,89)	
p-vrednost[b]	0,0015	
Mediana (95-% IZ), meseci	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Potrjeni objektivni odziv	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95-% IZ)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Razmerje obetov (95-% IZ)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-vrednost	0,0246	
Popolni odziv (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Delni odziv (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabilna bolezen (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,15 (1,8–22,6^{+})	5,55 (1,2^{+}–15,2^{+})
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Razmerje ogroženosti	0,92	
95-% IZ	(0,77; 1,11)	
p-vrednost	0,3932	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca		
Celokupno preživetje[c]		
Dogodki	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,75	
(95-% IZ)	(0,63; 0,91)	
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potrjeni objektivni odziv	19,2 %	12,4 %
(95-% IZ)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,2 (1,8–33,7^{+})	5,6 (1,2^{+}–16,8)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Dopolnjena analiza Najkrajše obdobje spremljanja: 62,7 meseca		
Celokupno preživetje[d]		
Dogodki	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,70	
(95-% IZ)	(0,58; 0,83)	
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potrjeni objektivni odziv	19,5 %	12,4 %
(95-% IZ)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	17,2 (1,8–70,4^{+})	5,6 (0,0^{+}–33,4)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Delež (95-% IZ) v 60. mesecu	7,5 (4,5; 11,4)	Bolezen je bila pri vseh bolnikih v napredovanju ali pa so bili podatki cenzurirani oziroma bolniki izgubljeni za spremljanje

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost na osnovi testa log-rank, stratificiranega glede na predhodno vzdrževalno zdravljenje in linije zdravljenja; ustrezna O'Brien-Flemingova mejna vrednost signifikantne učinkovitosti je 0,0408.
[c] Šestnajst bolnikov (6 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.
[d] Sedemnajst bolnikov (6 %), ki so bili randomizirani na docetaksel, je kadar koli med študijo prešlo na zdravljenje z nivolumabom.
"+" označuje cenzurirane podatke

Merljiva ekspresija PD-L1 tumorja je bila izmerjena pri 79 % bolnikov v skupini z nivolumabom in 77 % bolnikov v skupini z docetakselom. Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile med obema skupinama zdravljena uravnotežene (nivolumab v primerjavi z docetakselom) pri vsaki vnaprej določeni stopnji ekspresije PD-L1 tumorja: ≥ 1 % (53 % v primerjavi s 55 %), ≥ 5 % (41 % v primerjavi z 38 %) ali ≥ 10 % (37 % v primerjavi s 35 %).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja v skupini z nivolumabom so pri vseh vnaprej določenih stopnjah ekspresije ugotovili večjo verjetnost izboljšanja preživetja v primerjavi z bolniki v skupini z docetakselom, kjer je bilo preživetje podobno kot pri uporabi docetaksela pri bolnikih z majhno ekspresijo PD-L1 tumorja ali brez nje. V smislu deleža objektivnega odziva je bila večja ekspresija PD-L1 povezana z večjim deležem objektivnega odziva. V primerjavi s celokupno populacijo je bilo mediano trajanje odziva daljše pri nivolumabu v primerjavi z docetakselom pri bolnikih brez ekspresije PD-L1 (18,3 meseca v primerjavi s 5,6 meseca) in pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 (16,0 meseca v primerjavi s 5,6 meseca).

Povzetek rezultatov deleža objektivnega odziva in OS glede na ekspresijo PD-L1 tumorja je prikazan v preglednici 26.

Preglednica 26: Delež objektivnega odziva in celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209057)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	docetaksel	
Delež objektivnega odziva (ORR) glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca			
			Razmerje obetov (95-% IZ)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95-% IZ: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95-% IZ: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95-% IZ: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95-% IZ: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % do < 10 %[a]	6/37 (16,2 %) 95-% IZ: 6,2; 32,0	5/44 (11,4 %) 95-% IZ: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10 % do < 50 %[a]	5/20 (25,0 %) 95-% IZ: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95-% IZ: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50 %[a]	27/66 (40,9 %) 95-% IZ: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95-% IZ: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja			
Najkrajše obdobje spremljanja: 13,2 meseca			
	Število dogodkov (število bolnikov)		**Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)**
< 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)
Dopolnjena analiza			
Najkrajše obdobje spremljanja: 24,2 meseca			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Dopolnjena analiza			
Najkrajše obdobje spremljanja: 62,7 meseca			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

[a] Post-hoc analiza; rezultate je treba interpretirati previdno, saj je velikost vzorca podskupine majhna, v času analize pa test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx ni bil analitično validiran pri stopnjah ekspresije 10 % ali 50 %.

V skupini z nivolumabom je v prvih 3 mesecih umrl večji delež bolnikov (59/292, 20,2 %) kot v skupini z docetakselom (44/290, 15,2 %). Rezultati post-hoc eksploratorne analize multivariat so pokazali, da je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, in so imeli slabše prognostične dejavnike in/ali agresivno bolezen v kombinaciji z manjšo ekspresijo PD-L1 tumorja (npr. < 50 %) ali brez nje, tveganje za smrt v prvih 3 mesecih lahko večje.

Pri analizah po podskupinah pri bolnikih, ki niso nikoli kadili ali katerih tumor je imel EGFR aktivirajoče mutacije, niso ugotovili koristi za preživetje v primerjavi z docetakselom, vendar pa zaradi majhnega števila bolnikov, ti podatki ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s sunitinibom (študija CA209214)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg pri zdravljenju napredovalega/metastatskega karcinoma ledvičnih celic so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209214). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s predhodno nezdravljenim, napredovalim ali metastatskim svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic. Primarna populacija za vrednotenje učinkovitosti je vključevala bolnike s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, ki so imeli vsaj 1 ali več od 6 prognostičnih dejavnikov tveganja v skladu s kriteriji IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (manj kot eno leto od začetne diagnoze karcinoma ledvičnih celic do randomizacije, ocena stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 80 %, vrednost hemoglobina manjša od spodnje meje normalne vrednosti, korigirana vrednost kalcija večja od 10 mg/dl, število trombocitov večje od zgornje meje normalne vrednosti in absolutno število nevtrofilcev večje od zgornje meje normalne vrednosti). Bolnike so v to študijo vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem < 70 % in bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz te študije izključili. Bolnike so razslojili glede na prognostično oceno IMDC in regijo.

V preskušanju so skupno randomizirali 1096 bolnikov, od katerih je 847 bolnikov imelo RCC s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom. Bolniki so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg (n = 425) v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke; temu je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna, ali sunitinib (n = 422) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila pri vsakem ciklu. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji in se je prvo leto zdravljenja nadaljevalo na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1 je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarna merila izida učinkovitosti so bila celokupno preživetje (OS - overall survival), delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, kar je bilo ocenjeno z BICR.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 21–85), 38 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 8 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo moškega spola (73 %) in belcev (87 %), 31 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem od 70 do 80 %, 69 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Mediana trajanja časa od začetne diagnoze do randomizacije je bila 0,4 leta v obeh skupinah, v skupini z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, in v skupini s sunitinibom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, je mediana trajanja zdravljenja znašala 7,9 meseca (razpon: 1 dan–21,4+ meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 7,8 meseca (razpon: 1 dan–20,2+ meseca). Po napredovanju bolezni se je zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom nadaljevalo pri 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so prikazani v preglednici 27 (primarni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 17,5 meseca in z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev) ter na sliki 17 (najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev).

Pri dodatni opisni analizi, izvedeni po najmanj 60-mesečnem spremljanju, so bili rezultati za OS konsistentni z originalno primarno analizo.

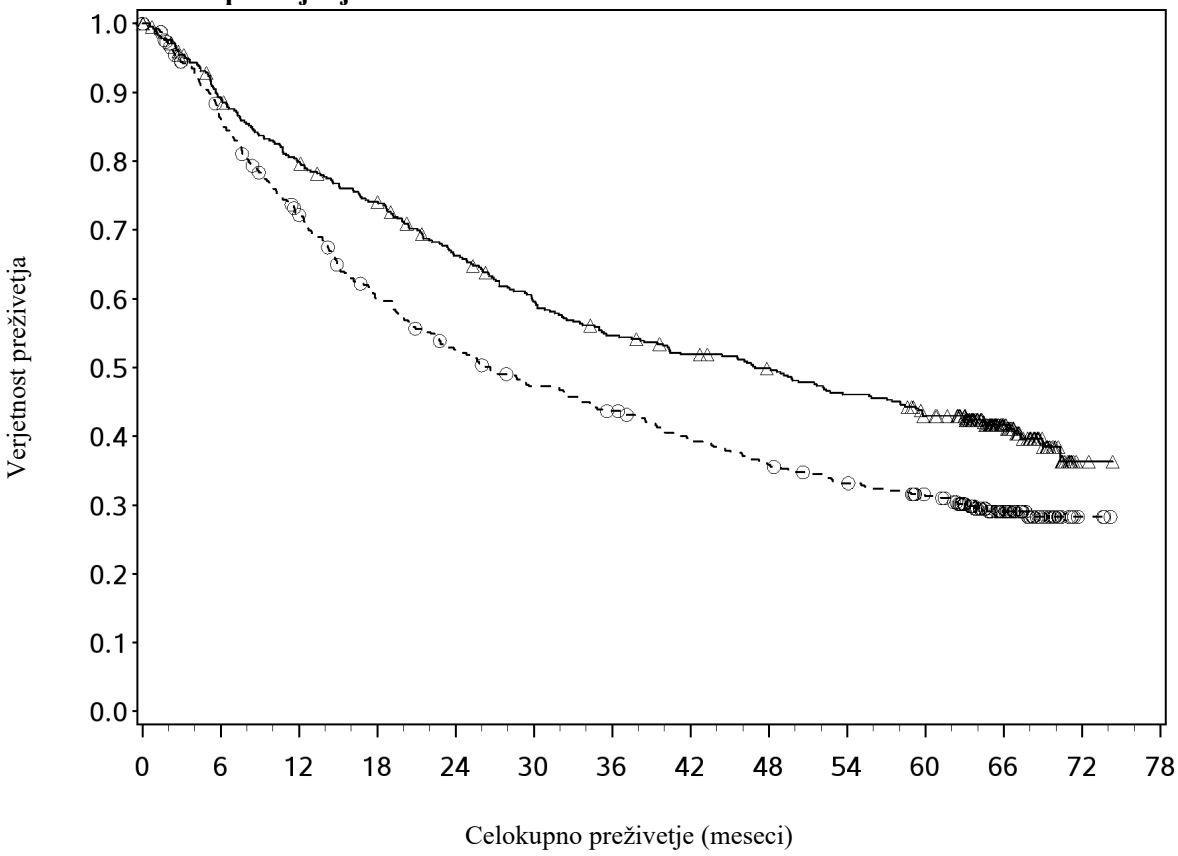
Preglednica 27: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Primarna analiza najkrajše obdobje spremljanja: 17,5 meseca			
Celokupno preživetje			
Dogodki	140 (33 %)		188 (45 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,63	
99,8-% IZ		(0,44; 0,89)	
p-vrednost[b, c]		< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Delež (95-% IZ)			
v 6. mesecu	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
v 12. mesecu	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	228 (53,6 %)		228 (54,0 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,82	
99,1-% IZ		(0,64; 1,05)	
p-vrednost[b,h]		0,0331	
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	177 (41,6 %)		112 (26,5 %)
(95-% IZ)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
p-vrednost[e,f]		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	40 (9,4 %)		5 (1,2 %)
Delni odziv (PR)	137 (32,2 %)		107 (25,4 %)
Stabilna bolezen (SD)	133 (31,3 %)		188 (44,5 %)
Mediana trajanja odziva[g]			
Meseci (razpon)	NE ($1,4^{+}$–$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$–$23,6^{+}$)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–11,3)		3,0 (0,6–15,0)
Dopolnjena analiza* najkrajše obdobje spremljanja: 60 mesecev			
Celokupno preživetje			
Dogodki	242 (57 %)		282 (67 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,68	
95-% IZ		(0,58; 0,81)	
Mediana (95-% IZ)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Delež (95-% IZ)			
v 24. mesecu	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57,1)
v 36. mesecu	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
v 48. mesecu	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
v 60. mesecu	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	245 (57,6 %)		253 (60,0 %)
Razmerje ogroženosti[a]		0,73	
95-% IZ		(0,61; 0,87)	
Mediana (95-% IZ)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	179 (42,1 %)		113 (26,8 %)
(95-% IZ)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Razlika v deležu objektivnega odziva (ORR) (95-% IZ)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Popolni odziv (CR)	48 (11,3 %)		9 (2,1 %)
Delni odziv (PR)	131 (30,8 %)		104 (24,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	131 (30,8 %)		187 (44,3 %)
Mediana trajanja odziva[g]			
Meseci (razpon)	NE (50,89–NE)		19,38 (15,38–25,10)
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	2,8 (0,9–35,0)		3,1 (0,6–23,6)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] Na osnovi stratificiranega testa log-rank.
[c] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,002 za dosego statističnega pomena.
[d] Za stratum prilagojena razlika.
[e] Na osnovi stratificiranega DerSimonian-Lairdovega testa.
[f] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,001 za dosego statističnega pomena.
[g] Izračunano z uporabo Kaplan-Meierjeve metode.
[h] p-vrednost v primerjavi z alfa 0,009 za dosego statističnega pomena.
"+" označuje cenzurirane podatke.
NE = neocenljivo
***** Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan: 26. februar 2021.

Slika 17: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (študija CA209214) – najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev



Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab + ipilimumab (dogodki: 242/425), mediana in 95,0-% IZ: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 282/422), mediana in 95,0-% IZ: 26,64 (22,08; 33,54)

Po najmanj 24-mesečnem spremljanju vseh bolnikov je bila izvedena dopolnjena opisna analiza OS. V času te analize je razmerje ogroženosti znašalo 0,66 (99,8-% IZ 0,48–0,91) s 166/425 dogodkov v skupini kombiniranega zdravljenja in z 209/422 dogodkov v skupini zdravljenja s sunitinibom. Pri bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom so korist za OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s skupino s sunitinibom opazili ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Pri ekspresiji PD-L1 tumorja ≥ 1 % mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ni bila dosežena, v skupini s sunitinibom pa je znašala 19,61 meseca (HR = 0,52; 95-% IZ: 0,34; 0,78). Pri ekspresiji PD-L1 tumorja < 1 % je mediana OS v skupini z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom znašala 34,7 meseca, v skupini s sunitinibom pa 32,2 meseca (HR = 0,70; 95-% IZ: 0,54; 0,92).

V študiji CA209214 je bilo randomiziranih tudi 249 bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom po kriterijih IMDC na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 125) ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 124). Ti bolniki niso bili obravnavani kot del primarne populacije za vrednotenje učinkovitosti. Po najkrajšem obdobju spremljanja 24 mesecev je razmerje ogroženosti za OS pri bolnikih z ugodnim prognostičnim obetom, ki so prejemali nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi s sunitinibom, znašalo 1,13 (95-% IZ: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Po najmanj 60-mesečnem spremljanju je razmerje ogroženosti za OS znašalo 0,94 (95-% IZ: 0,65; 1,37).

O uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom za prvo linijo zdravljenja RCC pri bolnikih z le nesvetlocelično histologijo ni podatkov.

Bolniki, stari ≥ 75 let, so predstavljali 8 % vseh bolnikov s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom v študiji CA209214. V tej podskupini bolnikov je po najkrajšem obdobju spremljanja 17,5 meseca kombinacija nivolumaba in ipilimumaba imela numerično manjši učinek na OS (HR 0,97; 95-% IZ: 0,48; 1,95) v primerjavi s celotno populacijo. Zaradi majhne velikosti te podskupine pa definitivnih zaključkov na osnovi teh podatkov ni mogoče navesti.

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kabozantinibom v primerjavi s sunitinibom (študija CA2099ER)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg za prvo linijo zdravljenja napredovalega/metastatskega RCC so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA2099ER). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) z napredovalim ali metastatskim svetloceličnim RCC, z oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem (KPS) ≥ 70 % in ovrednoteno boleznijo po kriterijih RECIST, različica 1.1, ne glede na status PD-L1 tumorja ali skupino tveganja po IMDC. Bolnike z avtoimunsko boleznijo ali drugimi zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, bolnike, ki so se predhodno zdravili z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti-CTLA-4 protitelesi, bolnike s slabo nadzorovano hipertenzijo kljub zdravljenju z antihipertenzivi, bolnike z aktivnimi zasevki v možganih ali bolnike z nenadzorovano insuficienco nadledvičnih žlez, so iz študije izključili. Bolnike so razslojili glede na prognostično oceno po IMDC, ekspresijo PD-L1 tumorja in regijo.

Skupno so randomizirali 651 bolnikov na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 240 mg (n = 323) intravensko vsaka 2 tedna v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg peroralno enkrat na dan ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 328) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila. Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, pri čemer je zdravljenje z nivolumabom trajalo do 24 mesecev. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Prvo poizhodiščno vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 12 tednov (± 7 dni) po randomizaciji in se je do 60. tedna nadaljevalo na vsakih 6 tednov (± 7 dni), nato pa na vsakih 12 tednov (± 14 dni) do radiografsko potrjenega napredovanja bolezni, kar je bilo potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo PFS, kar je bilo ocenjeno z BICR. Dodatni merili izida učinkovitosti sta bili OS in ORR, kot ključna sekundarna opazovana dogodka.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 61 let (razpon: 28–90), 38,4 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9,5 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila moškega spola (73,9 %) in belcev (81,9 %). Osem odstotkov bolnikov je bilo azijskega porekla. 23,2 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem v izhodišču od 70 do 80 %, 76,5 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Porazdelitev bolnikov glede na kategorije tveganja po IMDC je bila naslednja: 22,6 % bolnikov je imelo ugoden, 57,6 % bolnikov srednje ugoden, 19,7 % bolnikov pa slab prognostični obet. Pri 72,5 % bolnikov je bila ekspresija PD-L1 tumorja < 1 % ali nedoločena, pri 24,9 % bolnikov pa je bila ekspresija PD-L1 tumorja ≥ 1 %. Pri 11,5 % bolnikov je tumor imel sarkomatoidne lastnosti. Mediana trajanja zdravljenja je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, znašala 14,26 meseca (razpon: 0,2–27,3 meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 9,23 meseca (razpon: 0,8–27,6 meseca).

Študija je pokazala statistično pomembno korist za PFS, OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje s sunitinibom. Rezultati učinkovitosti iz primarne analize (najkrajše obdobje spremljanja 10,6 meseca; mediana spremljanja 18,1 meseca) so prikazani v preglednici 28.

Preglednica 28: Rezultati učinkovitosti (študija CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,51	
95-% IZ	(0,41; 0,64)	
p-vrednost[b, c]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Celokupno preživetje		
Dogodki	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,60	
98,89-% IZ	(0,40; 0,89)	
p-vrednost[b,c,e]	0,0010	
Mediana (95-% IZ)	NE	NE (22,6; NE)
Delež (95-% IZ)		
v 6. mesecu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potrjen objektivni odziv (BICR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95-% IZ)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Razlika v ORR (95-% IZ)[g]	28,6 (21,7; 35,6)	
p-vrednost[h]	< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delni odziv (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Mediana trajanja odziva[d]		
Meseci (razpon)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti. Razmerje ogroženosti za nivolumab in kabozantinib v primerjavi s sunitinibom.
[b] Test log-rank, stratificiran glede na oceno IMDC prognostičnega tveganja (0, 1–2, 3–6), ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno) in regijo (ZDA/Kanada/Zahodna Evropa/Severna Evropa, ostali svet), kot so bili vneseni v IRT.
[c] 2-stranska p-vrednost iz stratificiranega rednega testa log-rank.
[d] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[e] Meja za statistično pomembnost p-vrednosti < 0,0111.
[f] IZ na osnovi Clopper in -Pearsonove metode.
[g] Za stratum prilagojena razlika v deležu objektivnega odziva (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) na osnovi DerSimonian in Lairda.
[h] 2-stranska p-vrednost iz testa CMH.
NE: neocenljivo.

Primarna analiza PFS je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravljenje raka (preglednica 28). Rezultati za PFS z vključenimi ″cenzuriranimi podatki″ za novo zdravljenje raka in brez njih so konsistentni.

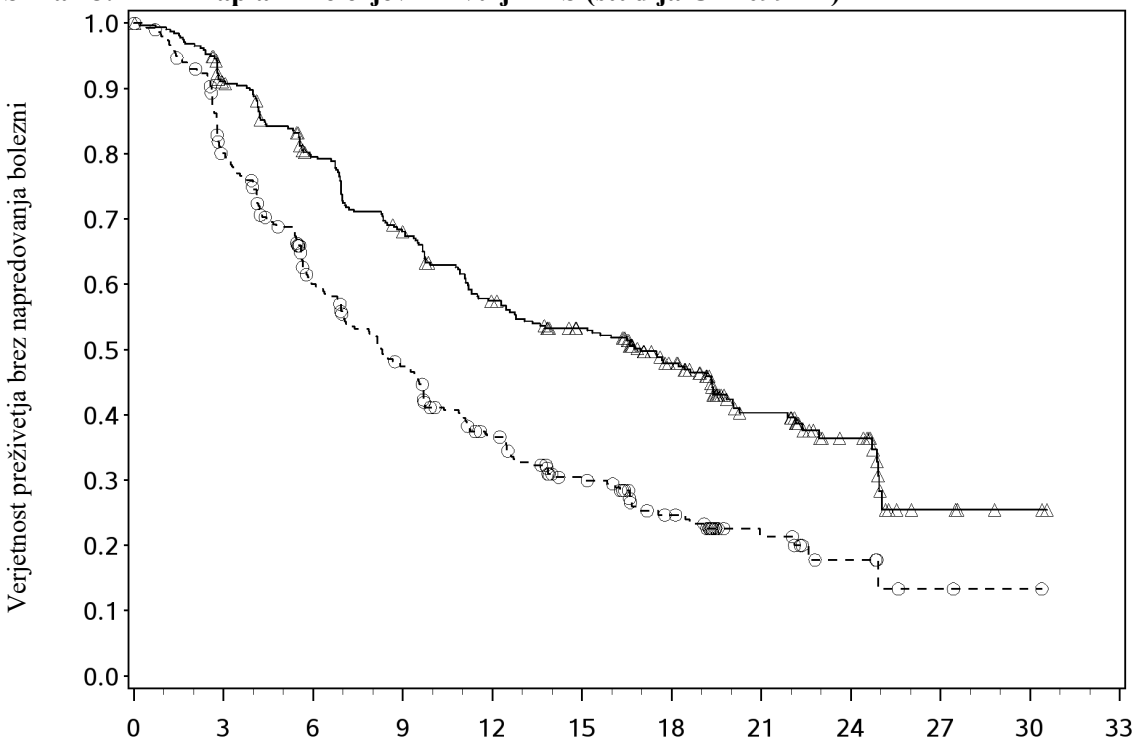
V skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na kategorijo tveganja po IMDC. V skupini bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom ni bila dosežena, pri zdravljenju s sunitinibom pa je znašala

12,81 meseca (HR = 0,60; 95-% IZ: 0,37; 0,98). V skupini bolnikov s srednje ugodnim prognostičnim obetom je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 17,71 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 8,38 meseca (HR = 0,54; 95-% IZ: 0,41; 0,73). V skupini bolnikov s slabim prognostičnim obetom je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 12,29 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,21 meseca (HR = 0,36; 95-% IZ: 0,23; 0,58).

V skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1% je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 13,08 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,67 meseca (HR = 0,45; 95-% IZ: 0,29; 0,68). V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja < 1% je mediana PFS pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom znašala 19,84 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 9,26 meseca (HR = 0,50; 95-% IZ: 0,38; 0,65).

Dopolnjena analiza PFS in OS je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali najmanj 16,0 meseca, mediana spremljanja pa je znašala 23,5 meseca (glejte sliko 18 in sliko 19). Razmerje ogroženosti za PFS je znašalo 0,52 (95-% IZ: 0,43; 0,64). Razmerje ogroženosti za OS je znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,50; 0,87). Dopolnjeni podatki o učinkovitosti (PFS in OS) v podskupinah glede na kategorijo tveganja po IMDC in stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja potrjujejo prvotne rezultate. Pri dopolnjeni analizi je bila mediana PFS dosežena tudi v skupini z ugodnim prognostičnim obetom.

Slika 18: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS (študija CA2099ER)



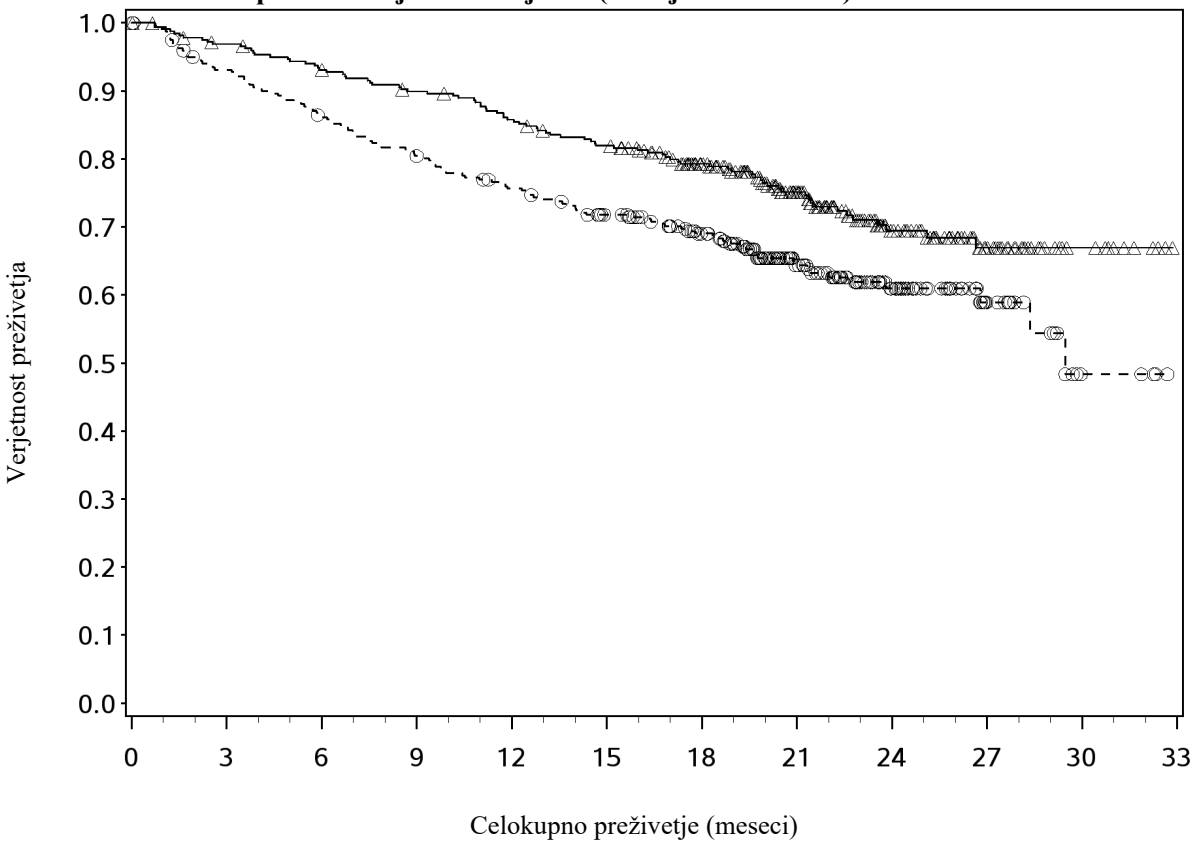
Preživetje brez napredovanje bolezni po oceni BICR (meseci)

Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab + kabozantinib (dogodki: 175/323), mediana in 95,0-% IZ: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 206/328), mediana in 95,0-% IZ: 8,31 (6,93; 9,69)

Slika 19: Kaplan-Meierjevi krivulji OS (študija CA2099ER)



Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab + kabozantinib (dogodki: 86/323), mediana in 95-% IZ: NE
- - -❍- - - sunitinib (dogodki: 116/328), mediana in 95-% IZ: 29,47 (28,35; NE)

Subkutana oblika

Randomizirana odprta študija 3. faze v primerjavi z intravenskim nivolumabom (študija CA20967T)
Varnost in učinkovitost subkutane oblike nivolumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti študiji pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim svetloceličnim RCC (študija CA20967T). Bolnike, stare 18 let ali starejše, s histološko potrjenim napredovalim ali metastatskim svetloceličnim RCC, vključno s tistimi s sarkomatoidnimi lastnostmi, ki se predhodno niso zdravili z več kot 2 režimoma sistemskega zdravljenja, so randomizirali na prejemanje nivolumaba v odmerku 1200 mg subkutano vsake 4 tedne ali nivolumaba v odmerku 3 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna. Bolnike z nezdravljenimi, simptomatskimi zasevki v osrednjem živčevju, zasevki v leptomeningah, sočasnimi malignimi boleznimi, ki jih je bilo treba zdraviti, ali maligno boleznijo v predhodnih 2 letih v anamnezi, aktivno ali znano avtoimunsko boleznijo ali s sumom nanjo ali bolnike, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem kontrolnih točk, so iz študije izključili. Bolniki z asimptomatskimi, stabilnimi zasevki v osrednjem živčevju, ki niso potrebovali takojšnjega zdravljenja, so bili primerni za vključitev v študijo, če v 28 dneh pred prvim odmerkom preučevanega zdravila niso imeli znakov napredovanja bolezni.

Dejavniki stratifikacije za randomizacijo so bili telesna masa (< 80 kg v primerjavi z ≥ 80 kg) in kategorije tveganja v skladu s kriteriji IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) (ugoden, srednje ugoden ali slab prognostični obet).

Primarni cilj študije je bil dokazati neinferiornost serumskih koncentracij nivolumaba C_{avgd28} in C_{minss} pri subkutani uporabi nivolumaba v primerjavi z intravensko uporabo nivolumaba (glejte poglavje 5.2). Ključni sekundarni cilj študije je bil dokazati neinferiornost ORR pri subkutani uporabi nivolumaba v primerjavi z intravensko uporabo nivolumaba na podlagi ocene slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR – blinded independent central review). Dodatni sekundarni cilji so vključevali oceno trajanja odziva (DOR – duration of response), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in celokupno preživetje (OS - overall survival).

Skupno 495 bolnikov so randomizirali na prejemanje subkutanega nivolumaba (n = 248) ali intravenskega nivolumaba (n = 247). Mediana starosti bolnikov je bila 65 let (razpon: od 20 do 93), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 14 % bolnikov pa ≥ 75 let; 85 % bolnikov je bilo belcev, 0,8 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 0,4 % bolnikov je bilo temnopoltih in 68 % je bilo moških. Sedeminpetdeset odstotkov bolnikov je imelo telesno maso < 80 kg, 43 % bolnikov pa ≥ 80 kg. Izhodiščna ocena stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem je bila 70 (7 %), 80 (20 %), 90 (34 %) ali 100 (39 %). Porazdelitev bolnikov glede na kategorije tveganja po IMDC je bila naslednja: 21 % bolnikov je imelo ugoden, 62 % bolnikov srednje ugoden, 17 % bolnikov pa slab prognostični obet.

Študija je dokazala neinferiornost nivolumaba v odmerku 1200 mg subkutano v primerjavi z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg intravensko (glejte poglavje 5.2). Pri primarni analizi (najkrajše obdobje spremljanja 8 mesecev) je ORR pri subkutani uporabi nivolumaba znašal 24,2 % (95-% IZ: 19,0; 30,0), pri intravenski uporabi nivolumaba pa 18,2 % (95-% IZ: 13,6; 23,6). Ocena razmerja med objektivnim odzivom in tveganjem je bila 1,33 (95-% IZ: 0,94; 1,88). Za potrditev neinferiornosti je morala biti spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje med objektivnim odzivom in tveganjem ≥ 0,60. Posodobljeni rezultati učinkovitosti pri najkrajšem obdobju spremljanja 14,9 meseca (presečni datum zbiranja podatkov 21. februar 2024) so prikazani v preglednici 29.

Preglednica 29: Rezultati učinkovitosti – študija CA20967T

	Subkutani nivolumab	**Intravenski nivolumab**
ORR[a] glede na BICR v % (n/N)	26,6 % (66/248)	20,6 % (51/247)
95-% IZ[b]	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Ocena razmerja med objektivnim odzivom in tveganjem (95-% IZ)[c, d]	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR[a] glede na BICR Mediana, meseci (95-% IZ)[e]	13,57 (8,57; NE)	ND (15,7; NE)

ND = ni doseženo; NE = neocenljivo

[a] Opisna analiza.

[b] Interval zaupanja na osnovi Clopper-Pearsonove metode.

[c] Stratificirano glede na telesno maso (< 80 kg v primerjavi z ≥ 80 kg) in skupino tveganja v skladu s kriteriji IMDC (ugoden v primerjavi s srednje ugodnim v primerjavi s slabim prognostičnim obetom).

[d] Za stratum prilagojeno razmerje tveganja (subkutani nivolumab v primerjavi z intravenskim nivolumabom) z uporabo Mantel-Haenszelove metode.

[e] Mediana je bila izračunana z uporabo Kaplan-Meierjeve metode.

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v monoterapiji v primerjavi z everolimusom (študija CA209025)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje napredovalega svetloceličnega karcinoma ledvičnih celic so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209025). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen med ali po 1 ali 2 režimih predhodnega antiangiogenega zdravljenja napredovala in se predhodno niso zdravili z več kot 3 režimi sistemskega zdravljenja. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem (KPS - Karnofsky Performance Score) ≥ 70 %. Bolnike so v to študijo vključili ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z anamnezo zasevkov v možganih ali prisotnimi zasevki v možganih, predhodnim zdravljenjem z zaviralcem tarče rapamicina pri sesalcih

(mTOR – mammalian target of rapamycin), aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz te študije izključili.

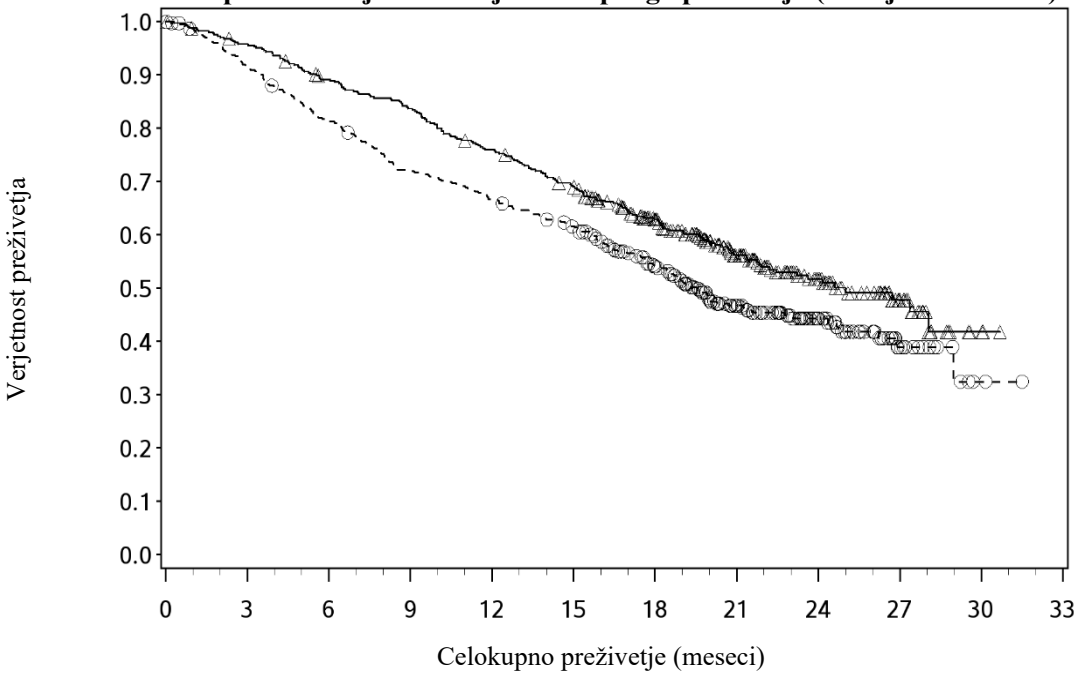
Skupno 821 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg (n = 410) v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna ali na zdravljenje z everolimusom (n = 411) v odmerku 10 mg peroralno enkrat na dan. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 8 tednov po randomizaciji in se je prvo leto zdravljenja nadaljevalo na vsakih 8 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Pri bolnikih, ki so zdravljenje zaključili zaradi drugih razlogov in ne napredovanja bolezni, se je vrednotenje tumorja nadaljevalo tudi po zdravljenju. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1 je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala raziskovalčevo oceno deleža objektivnega odziva in preživetje brez napredovanja bolezni.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starosti bolnikov je bila 62 let (razpon: 18–88), 40 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bilo moškega spola (75 %) in belcev (88 %), zastopane so bile vse rizične skupine po merilih centra za zdravljenje raka Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 34 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po Karnofskem od 70 do 80 %, 66 % bolnikov pa od 90 do 100 %. Večina bolnikov (72 %) se je zdravila z enim predhodnim antiangiogenim zdravljenjem. Mediana trajanja časa od začetne diagnoze do randomizacije je bila 2,6 leta v obeh skupinah, v skupini z nivolumabom in skupini z everolimusom. Mediana trajanja zdravljenja je pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom, znašala 5,5 meseca (razpon: 0–29,6+ meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, pa 3,7 meseca (razpon: 6 dni–25,7+ meseca).

Pri 44 % bolnikov se je zdravljenje z nivolumabom nadaljevalo po napredovanju bolezni.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 20.

Slika 20: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209025)



Število ogroženih oseb

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

----△---- nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 183/410), mediana in 95-% IZ: 25,00 (21,75; ni podatka)
- - -❍- - - everolimus 10 mg (dogodki: 215/411), mediana in 95-% IZ: 19,55 (17,64; 23,06)

Pri vnaprej predvideni vmesni analizi po 398 opaženih dogodkih (70 % predvidenega števila dogodkov za končno analizo) je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z everolimusom (preglednica 30 in slika 20). Korist za OS je bila opažena ne glede na nivo ekspresije PD-L1 tumorja.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 30.

Preglednica 30: Rezultati učinkovitosti (študija CA209025)

	nivolumab (n = 410)	**everolimus (n = 411)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	183 (45 %)	215 (52 %)
Razmerje ogroženosti	0,73	
98,52-% IZ	(0,57; 0,93)	
p-vrednost	0,0018	
Mediana (95-% IZ)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Delež (95-% IZ)		
v 6. mesecu	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
v 12. mesecu	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)

	nivolumab (n = 410)		everolimus (n = 411)
Objektivni odziv	103 (25,1 %)		22 (5,4 %)
(95-% IZ)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Razmerje obetov (95-% IZ)		5,98 (3,68; 9,72)	
p-vrednost		< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	4 (1,0 %)		2 (0,5 %)
Delni odziv (PR)	99 (24,1 %)		20 (4,9 %)
Stabilna bolezen (SD)	141 (34,4 %)		227 (55,2 %)
Mediana trajanja odziva			
Meseci (razpon)	11,99 (0,0–27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}–22,2^{+})
Mediana časa do odziva			
Meseci (razpon)	3,5 (1,4–24,8)		3,7 (1,5–11,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni			
Dogodki	318 (77,6 %)		322 (78,3 %)
Razmerje ogroženosti		0,88	
95-% IZ		(0,75; 1,03)	
p-vrednost		0,1135	
Mediana (95-% IZ)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)

"$^{+}$" označuje cenzurirane podatke.
NE = neocenljivo

Mediana časa do nastopa objektivnega odziva je znašala 3,5 meseca (razpon: 1,4–24,8 meseca) po začetku zdravljenja z nivolumabom. Pri devetinštiridesetih (47,6 %) bolnikih z odzivom je ta še prisoten, s trajanjem v razponu od 0,0–27,6^{+} meseca.

Celokupno preživetje bi lahko spremljalo izboljšanje z boleznijo povezanih simptomov in za bolezen nespecifične kakovosti življenja, kar je bilo ovrednoteno s pomočjo validiranih in zanesljivih lestvic FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) in EuroQoL EQ-5D. Pomembno izboljšanje simptomov (minimalna pomembna razlika (MID) = 2 točki po lestvici FKSI-DRS; $p < 0,001$) in časa do izboljšanja (razmerje ogroženosti = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) je bilo pomembno boljše pri bolnikih v skupini z nivolumabom. Obe skupini v študiji sta se zdravili z učinkovino, vendar pa je podatke o kakovosti življenja treba interpretirati v kontekstu odprte zasnove študije in posledično razlagati previdno.

Intravenska oblika

Študija varnosti faze 3b/4 (študija CA209374)
Iz študije CA209374, odprte študije o varnosti uporabe nivolumaba v monoterapiji (zdravljenje z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna) faze 3b/4, so na voljo dodatni podatki o varnosti in opisni podatki o učinkovitosti pri zdravljenju bolnikov z napredovalim ali metastatskim karcinomom ledvičnih celic (n = 142), vključno s 44 bolniki z nejasno celično histologijo.

Pri osebah z nejasno celično histologijo je po najkrajšem obdobju spremljanja približno 16,7 meseca delež objektivnega odziva znašal 13,6 %, mediana trajanja odziva pa 10,2 meseca. Klinična aktivnost je bila opažena ne glede na status ekspresije PD-L1 tumorja.

Ploščatocelični karcinom glave in vratu

Intravenska oblika

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje metastatskega ali ponovljenega SCCHN so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209141). V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim rekurentnim ali metastatskim SCCHN (ustna votlina, žrelo, grlo) v stadiju III/IV, pri katerih lokalno kurativno zdravljenje (kirurški poseg ali obsevanje s kemoterapijo ali brez nje) ni bilo mogoče, bolezen pa je med ali v 6 mesecih po zdravljenju z režimom na osnovi platine napredovala in so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. Predhodno zdravljenje na osnovi platine je bilo uvedeno v okviru adjuvantnega, neoadjuvantnega, primarnega ali ponovnega zdravljenja ali zdravljenja zasevkov. Bolnike so vključili ne glede na status PD-L1 tumorja ali status humanega virusa papiloma (HPV). Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, s ponovljenim ali z metastatskim karcinomom nosnega dela žrela, ploščatoceličnim karcinomom neznanega primarnega izvora, žleze slinavke ali neploščatocelične histologije (npr. sluznični melanom) ali z aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah so iz študije izključili. Bolniki z zdravljenimi zasevki v možganih so bili primerni za vključitev, če se je nevrološko stanje povrnilo do izhodiščnega stanja vsaj 2 tedna pred vključitvijo in se niso zdravili s kortikosteroidi ali pa je zdravljenje potekalo z ustaljenim odmerjanjem ali z nižanjem odmerka kortikosteroida, ki je ustrezal odmerjanju < 10 mg prednizona na dan.

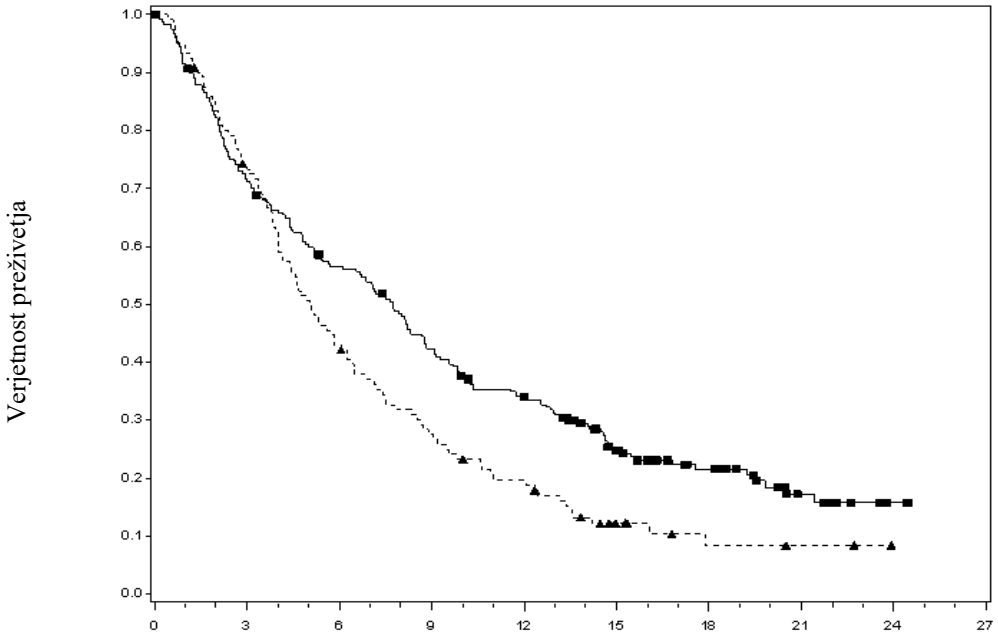
Skupno 361 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 240) ali na zdravljenje z zdravilom po izbiri raziskovalca: cetuksimab (n = 15) v polnilnem odmerku 400 mg/m^2 in nato v odmerku 250 mg/m^2 tedensko, metotreksat (n = 52) v odmerku od 40 do 60 mg/m^2 tedensko ali docetaksel (n = 54) v odmerku od 30 do 40 mg/m^2 tedensko. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje s cetuksimabom. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo izvedeno 9 tednov po randomizaciji, nato pa se je nadaljevalo vsakih 6 tednov. Zdravljenje z nivolumabom po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena preživetja brez napredovanja bolezni in delež objektivnega odziva. Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določenih vrednostih 1 %, 5 % in 10 %.

Pred randomizacijo so sistematično zbrali vzorce tumorskega tkiva z namenom izvedbe vnaprej predvidenih analiz učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 60 let (razpon: 28–83), 31 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 5 % bolnikov pa ≥ 75 let. 83 % bolnikov je bilo moškega spola in 83 % bolnikov je bilo belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (20 %) ali 1 (78 %). 77 % bolnikov je bilo nekdanjih/trenutnih kadilcev, 90 % bolnikov je imelo bolezen v IV. stadiju, 66 % bolnikov je imelo dve leziji ali več, 45 % bolnikov se je predhodno zdravilo z eno linijo sistemskega zdravljenja, 34 % z dvema linijama sistemskega zdravljenja, 20 % pa s tremi linijami ali več sistemskega zdravljenja. 25 % bolnikov je bilo pozitivnih za HPV-16.

Pri spremljanju, ki je trajalo najmanj 11,4 meseca, je preskušanje pokazalo statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi z zdravilom po izbiri raziskovalca. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja sta prikazani na sliki 21. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 31.

Slika 21: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209141)



Celokupno preživetje (meseci)

Število ogroženih oseb

nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
izbira raziskovalca								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

—■— nivolumab 3 mg/kg (dogodki: 184/240), mediana in 95-% IZ: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - izbira raziskovalca (dogodki: 105/121), mediana in 95-% IZ: 5,06 (4,04; 6,24)

Preglednica 31: Rezultati učinkovitosti (študija CA209141)

	nivolumab (n = 240)	**izbira raziskovalca (n = 121)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Razmerje ogroženosti[a]	0,71	
(95-% IZ)	(0,55; 0,90)	
p-vrednost[b]	0,0048	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Delež (95-% IZ) v 18. mesecu	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Razmerje ogroženosti	0,87	
95-% IZ	(0,69; 1,11)	
p-vrednost	0,2597	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	nivolumab (n = 240)	izbira raziskovalca (n = 121)
Potrjeni objektivni odziv[c]	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95-% IZ)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Razmerje obetov (95-% IZ)	2,49 (1,07; 5,82)	
Popolni odziv (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Delni odziv (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
Mediana trajanja odziva		
Meseci (razpon)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

[a] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[b] p-vrednost na osnovi testa log-rank, stratificiranega glede na predhodno zdravljenje s cetuksimabom; ustrezna O'Brien-Flemingova mejna vrednost pomembne učinkovitosti je 0,0227.
[c] V skupini z nivolumabom sta bila dva bolnika s popolnim odzivom (CR) in sedem bolnikov z delnim odzivom (PR), ki so imeli ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 %.

Merljiva ekspresija PD-L1 tumorja je bila izmerjena pri 67 % bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in 82 % bolnikov v skupini zdravljenja z zdravilom po izbiri raziskovalca. Stopnje ekspresije PD-L1 tumorja so bile med obema skupinama zdravljena uravnotežene (nivolumab v primerjavi z zdravilom po izbiri raziskovalca) pri vsaki vnaprej določeni stopnji ekspresije PD-L1 tumorja: ≥ 1 % (55 % v primerjavi z 62 %), ≥ 5 % (34 % v primerjavi s 43 %) ali ≥ 10 % (27 % v primerjavi s 34 %).

Pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorja v skupini zdravljenja z nivolumabom so pri vseh vnaprej določenih stopnjah ekspresije ugotovili večjo verjetnost izboljšanja preživetja v primerjavi z bolniki v skupini zdravljenja z zdravilom po izbiri raziskovalca. Obseg koristi za OS je bil pri stopnjah ekspresije PD-L1 tumorja ≥ 1 %, ≥ 5 % ali ≥ 10 % konsistenten (glejte preglednico 32).

Preglednica 32: Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja (študija CA209141)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	izbira raziskovalca	
	Celokupno preživetje glede na ekspresijo PD-L1 tumorja		
	Število dogodkov (število bolnikov)		Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

V eksplorativni post-hoc analizi so z nevalidirano analizo analizirali ekspresijo PD-L1 tumorske celice in ekspresijo PD-L1 s tumorjem povezane imunske celice (TAIC; tumour-associated immune cell) v povezavi z obsegom učinka zdravljenja z nivolumabom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom po izbiri raziskovalca. Analiza je pokazala, da s koristjo zdravljenja z nivolumabom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom po izbiri raziskovalca ni povezana le ekspresija PD-L1 tumorske celice, temveč domnevno tudi ekspresija PD-L1 TAIC (glejte preglednico 33). Zaradi majhnega števila bolnikov v podskupini in eksplorativne narave analize ti podatki ne omogočajo definitivnih zaključkov.

Preglednica 33: Učinkovitost glede na ekspresijo PD-L1 tumorske celice in TAIC (študija CA209141)

	Mediana OS[a] (meseci) HR[b] (95-% IZ)		Mediana PFS[a] (meseci) HR[b] (95-% IZ)		ORR (%) (95-% IZ)[c]	
	nivolumab	**izbira raziskovalca**	**nivolumab**	**izbira raziskovalca**	**nivolumab**	**izbira raziskovalca**
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC obilno[d] (61 nivolumab, 47 izbira raziskovalca)	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 redko[d] (27 nivolumab, 14 izbira raziskovalca)	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 obilno[d] (43 nivolumab, 25 izbira raziskovalca)	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 redko[d] (27 nivolumab, 10 izbira raziskovalca)	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] Celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni sta ocenjeni s Kaplan-Meierjevo metodo.

[b] Razmerje ogroženosti (HR) v vsaki podskupini izhaja iz Coxovega modela proporcionalnih hazardov z zdravljenjem kot edino kovariato.

[c] Interval zaupanja za delež objektivnega odziva (ORR) je izračunan s Clopper-Pearsonovo metodo.

[d] PD-L1+ TAIC v mikrookolju tumorja so kvalitativno ocenili in na osnovi ocene patologa označili z izrazi "številno", "vmesno" in "redko". Skupini "številno" in "vmesno" so združili v skupino "obilno".

Bolnike s primarnim mestom raka v ustnem delu žrela po oceni raziskovalca so testirali na HPV (imunohistokemično [IHC] določanje p16). Korist za OS je bila opažena ne glede na status HPV (HPV-pozitivni: razmerje ogroženosti = 0,63; 95-% interval zaupanja: 0,38; 1,04, HPV-negativni: razmerje ogroženosti = 0,64; 95-% interval zaupanja: 0,40; 1,03 in HPV-neznano: razmerje ogroženosti = 0,78; 95-% interval zaupanja: 0,55; 1,10).

Izide zdravljenja o katerih so poročali bolniki (PROs, patient-reported outcomes) so ocenili s pomočjo vprašalnikov EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 in 3-stopenjskim EQ-5D. Pri spremljanju, ki je trajalo več kot 15 tednov, so bili izidi po poročanju bolnikov, ki so se zdravili z nivolumabom, stabilni, pri bolnikih, ki so bili dodeljeni na zdravljenje z zdravilom po izbiri raziskovalca, pa je bilo opazno pomembno pojemanje aktivnosti (npr. telesnih, družinskih, socialnih) in zdravstvenega stanja, pa tudi večjo bolezensko simptomatiko (npr. utrujenost, dispneja, izguba apetita, bolečina, senzorične težave, težave s socialnimi stiki). Podatke o izidih zdravljenja po poročanju bolnikov je treba interpretirati v kontekstu odprte zasnove študije in jih zato obravnavati previdno.

Urotelijski karcinom

Adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze adjuvantnega zdravljenja z nivolumabom v primerjavi s placebom (študija CA209274)
Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v monoterapiji za adjuvantno zdravljenje urotelijskega karcinoma so vrednotili v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi študiji 3. faze (študija CA209274). V študijo so vključili bolnike (stare 18 let ali starejše) pri katerih je bila izvedena radikalna resekcija mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (MIUC – muscle invasive urothelial carcinoma), ki je izviral iz sečnega mehurja ali zgornjega dela sečil (pielon ali sečevod) in so imeli veliko tveganje za ponovitev. Patološki kriteriji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma, ki so opredelili, da gre za bolnike z visokim tveganjem, so bili ypT2-ypT4a ali ypN^+ pri odraslih bolnikih, ki so prejemali neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, in pT3-pT4a ali pN^+ pri odraslih bolnikih, ki niso prejemali neoadjuvantne kemoterapije s cisplatinom in niso bili primerni za adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom ali pa so jo zavrnili. V študijo so vključili bolnike ne glede na status PD-L1, ki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (ocena 2 po lestvici ECOG je bila dovoljena pri bolnikih, ki niso bili primerni za neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom). Ekspresija PD-L1 tumorskih celic je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Iz študije so izključili bolnike z znanimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi ali sumom nanje, bolnike, ki so se zdravili s katero koli od naslednjih oblik zdravljenja: kemoterapijo, obsevanjem, biološkimi zdravili za zdravljenje rakave bolezni, intravezikalno ali z raziskovalno obliko zdravljenja v 28 dneh pred prvim prejemom preučevanega zdravila.

Skupno 709 bolnikov so randomizirali na prejemanje nivolumaba v odmerku 240 mg (n = 353) vsaka 2 tedna ali placeba (n = 356) vsaka 2 tedna. Bolniki so preučevano zdravilo prejemali do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali najdaljše obdobje zdravljenja, ki je bilo 1 leto. Od teh je 282 bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; 140 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab, in 142 bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo. Randomizacija je bila razslojena glede na patološki status bezgavk (N+ v primerjavi z N0/x z < 10 odstranjenih bezgavk v primerjavi z N0 z ≥ 10 odstranjenih bezgavk), ekspresijo PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 %/nedoločeno) in uporabo neoadjuvantne kemoterapije s cisplatinom. Slikovno vrednotenje tumorja je bilo od datuma prvega odmerka do 96. tedna izvedeno na vsakih 12 tednov, od 96. do 160. tedna na vsakih 16 tednov, nato pa na vsakih 24 tednov do ponovitve v neurotelijskem traktu ali prekinitve zdravljenja (kar se je zgodilo kasneje) za največ 5 let. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival) pri vseh randomiziranih bolnikih in preživetje brez bolezni pri randomiziranih bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Preživetje brez bolezni je bilo opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve dokumentirane ponovitve po oceni raziskovalca (lokalni urotelijski trakt, lokalni neurotelijski trakt ali oddaljeno) ali datumom smrti (katerikoli vzrok), karkoli je nastopilo prej. Sekundarno merilo izida učinkovitosti je vključevalo celokupno preživetje (OS – overall survival).

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starosti bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % je bila 66 let (razpon: 34−92 let), 76 % bolnikov je bilo moškega spola in 76 % bolnikov belcev. Dvainosemdeset odstotkov bolnikov je imelo mišično invazivni rak sečnega mehurja (MIBC – muscle invasive bladder cancer), 18 % bolnikov je imelo urotelijski karcinom zgornjega trakta (UTUC – upper tract urothelial carcinoma) (pielon in sečevod), 42 % bolnikov se je predhodno neoadjuvantno zdravilo s cisplatinom, 45 % bolnikov je bilo N+ pri radikalni resekciji, bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 (61 %), 1 (37 %) ali 2 (2 %) in 7 % bolnikov je imelo vrednost hemoglobina < 10 g/dl.

Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (najkrajše obdobje spremljanja 6,3 meseca in mediana spremljanja skupine, ki je prejemala nivolumab, 22,1 meseca) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje DFS pri bolnikih randomiziranih na nivolumab v primerjavi s placebom. Po ugotovitvah raziskovalca mediana DFS ni bila dosežena

(95-% IZ: 21,19; ND) za nivolumab v primerjavi z 8,41 meseca (95-% IZ: 5,59; 21,19) za placebo, HR 0,55 (98,72-% IZ: 0,35; 0,85), p-vrednost = 0,0005. Primarna analiza preživetja brez bolezni je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravilo proti raku. Rezultati za preživetje brez bolezni s cenzuriranimi podatki za novo zdravilo proti raku in brez njih so bili konsistentni.

Pri dopolnjeni opisni analizi DFS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca in mediana spremljanja skupine, ki je prejemala nivolumab, 25,5 meseca) je bilo izboljšanje za DFS potrjeno.

Rezultati učinkovitosti iz te opisne dopolnjene analize so prikazani v preglednici 34 in na sliki 22.

Preglednica 34: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209274)

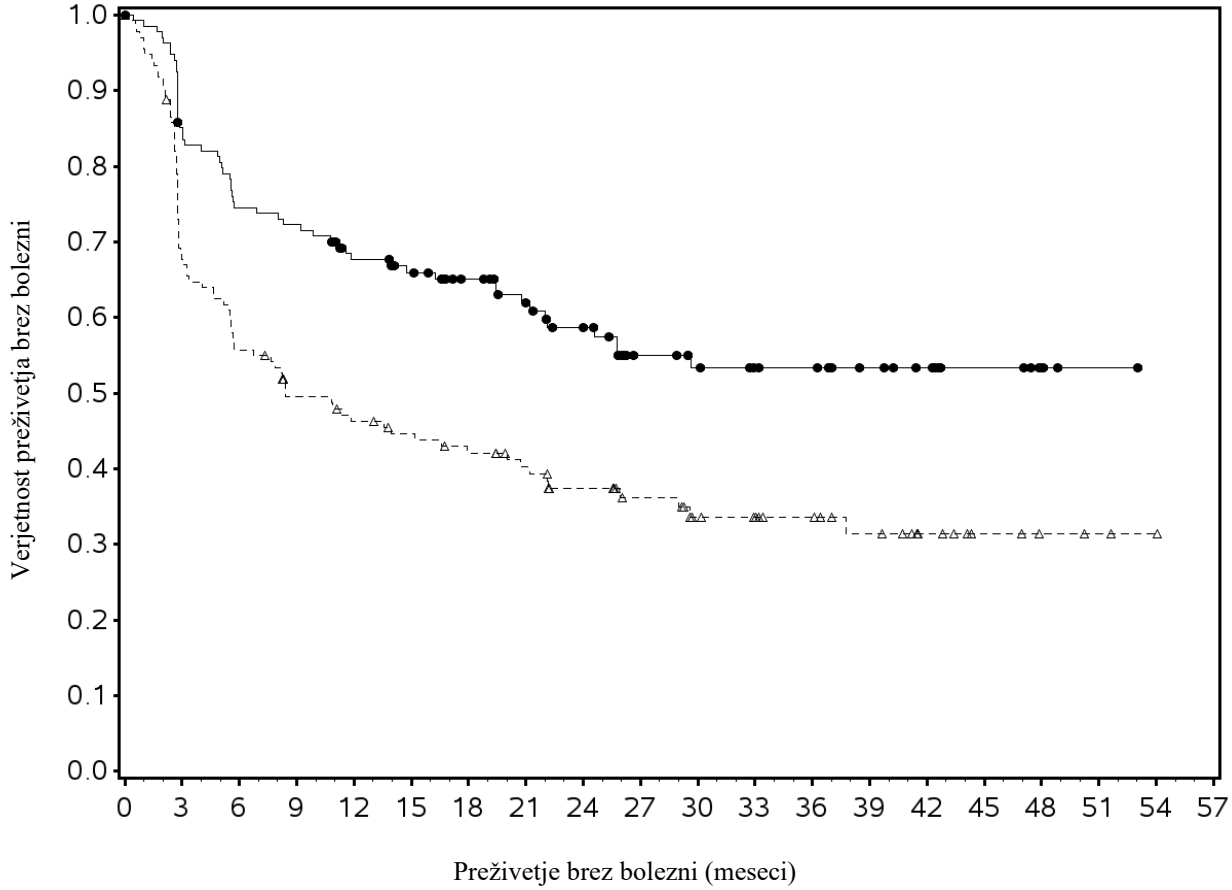
	nivolumab (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Preživetje brez bolezni	Najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca	
Dogodki (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[a]	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[b]	ND (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

ND: ni doseženo; NE: neocenljivo.

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti. Razmerje ogroženosti je nivolumab nad placebom.

[b] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

Slika 22: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209274)



Število ogroženih oseb

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

- - -△- - - placebo (dogodki: 85/142), mediana in 95-% IZ: 8,41 (5,59; 20,04)
——●—— nivolumab (dogodki: 56/140), mediana in 95-% IZ: ni podatka (22,11; ni podatka)

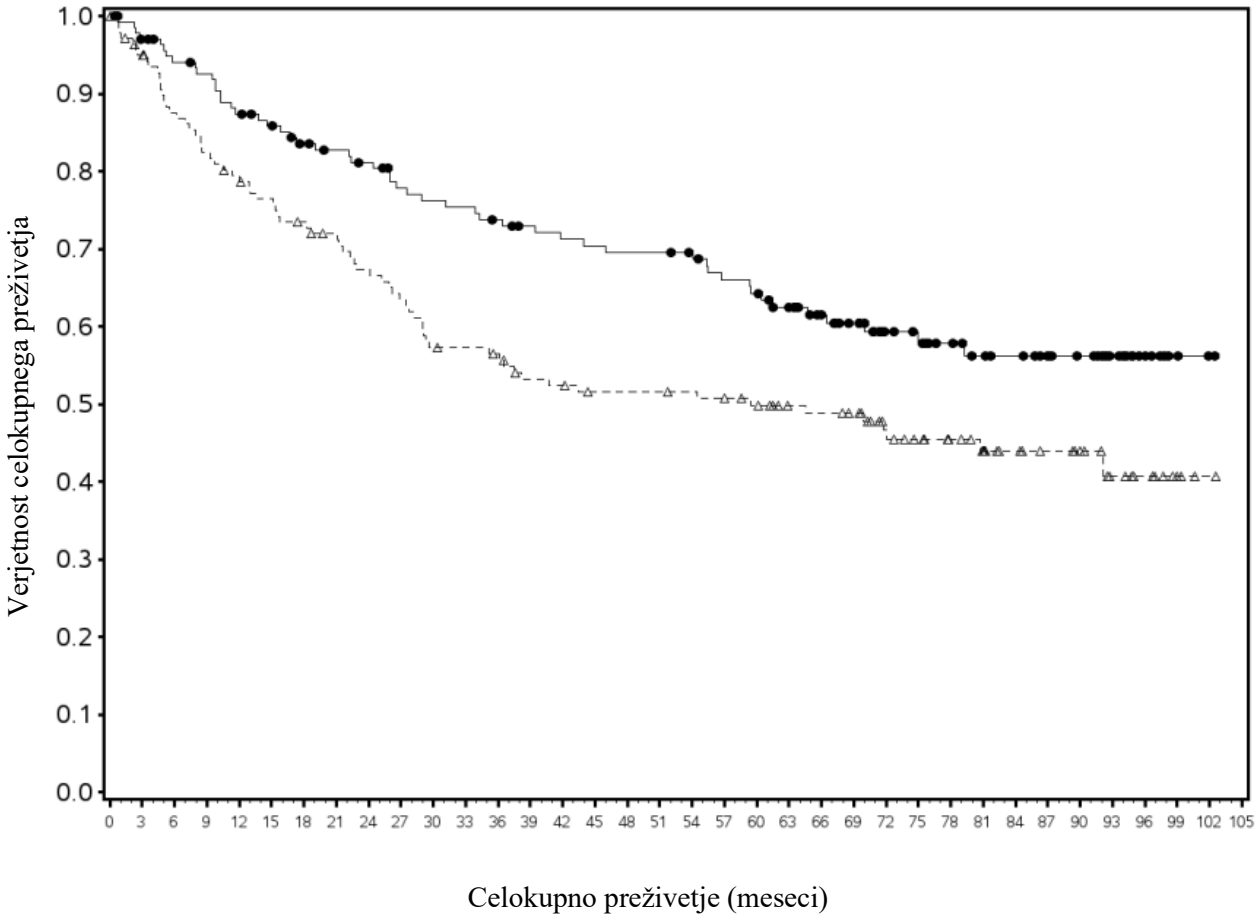
Najkrajše obdobje spremljanja 11,4 meseca

V vmesni analizi OS podatki o celokupnem preživetju še niso bili zreli s HR = 0,63; (99,26-% IZ: od 0,38 do 1,02; p-vrednost = 0,0099). Mediana celokupnega preživetja v skupini, ki je prejemala nivolumab, ni bila dosežena, medtem ko je mediana celokupnega preživetja v primerjalni skupini znašala 59,43 meseca (95-% IZ: 29,14; ND) (glejte sliko 23).

Eksploratorna vnaprej določena opisna analiza po podskupinah je bila izvedena pri bolnikih na osnovi predhodnega neoadjuvantnega zdravljenja s cisplatinom.

V podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, ki so se predhodno neoadjuvantno zdravili s cisplatinom (n = 118), je DFS HR znašalo 0,37 (95-% IZ: 0,22; 0,64), mediana DFS v skupini, ki je prejemala nivolumab, ni bila dosežena, v skupini, ki je prejemala placebo, pa je znašala 8,41 meseca. V podskupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, ki se predhodno niso neoadjuvantno zdravili s cisplatinom (n = 164), je DFS HR znašalo 0,69 (95-% IZ: 0,44; 1,08), mediana DFS je v skupini, ki je prejemala nivolumab, znašala 29,67 meseca, v skupini, ki je prejemala placebo, pa 11,37 meseca.

Slika 23: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 ≥ 1 % (študija CA209274)



Najkrajše obdobje spremljanja 52,9 meseca.

Zdravljenje napredovalega urotelijskega karcinoma

Intravenska oblika

Randomizirana odprta študija 3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo (študija CA209901)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, nato pa zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji so vrednotili v randomizirani odprti študiji CA209901 pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so bili primerni za zdravljenje s cisplatinom. V študijo so bile vključene osebe (stare 18 let ali starejše) s histološkimi ali citološkimi znaki metastatskega ali kirurško neoperabilnega prehodnoceličnega karcinoma (TCC – transitional cell carcinoma) urotelija, ki je vključeval pielon, sečevod, sečni mehur ali sečnico, in ki so bile primerne za zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom. Manjše histološke različice (skupno < 50 %) so bile sprejemljive (TCC je moral biti dominantna histologija). Vse osebe so morale imeti merljivo bolezen na podlagi računalniške tomografije (CT) ali slikanja z magnetno resonanco (MRI) v skladu z merili RECIST različice 1.1. Predhodna sistemska zdravljenja proti raku za metastatski ali kirurško neoperabilni urotelijski karcinom niso bila dovoljena. Predhodna neoadjuvantna kemoterapija ali

predhodna adjuvantna kemoterapija na osnovi platine po radikalni cistektomiji je bila dovoljena, če je do ponovitve bolezni prišlo ≥ 12 mesecev po dokončanem zdravljenju. Predhodno intravezikalno zdravljenje je bilo dovoljeno, če je bilo dokončano vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravljenja v študiji. Kurativno zdravljenje z obsevanjem (s kemoterapijo ali brez nje) je bilo dovoljeno, če je bilo zdravljenje dokončano ≥ 12 mesecev pred vključitvijo. Paliativna radioterapija je bila dovoljena, če je bila dokončana vsaj 2 tedna pred zdravljenjem.

Skupno 608 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom (n = 304) ali na zdravljenje s cisplatinom in gemcitabinom (n = 304). Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo) in metastaze v jetrih (da v primerjavi z ne). Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon: od 32 do 86), 51 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in 12 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let; 23 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 72 % bolnikov je bilo belcev in 0,3 % bolnikov je bilo temnopoltih; 77 % je bilo moških in 23 % je bilo žensk. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bilo 0 (53 %) ali 1 (46 %). Bolniki v skupini z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom so se zdravili z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake tri tedne v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom v do 6 ciklih, po tem pa so bolniki prejemali nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne za skupno do 24 mesecev. Bolniki so prejeli gemcitabin v odmerku 1000 mg/m^2 v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 1. in 8. dan 3-tedenskega cikla zdravljenja ter cisplatin v odmerku 70 mg/m^2 v obliki 30–120-minutne intravenske infuzije na 1. dan 3-tedenskega cikla zdravljenja. Skupno 92 bolnikov (49 v skupini z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom ter 43 v skupini s cisplatinom in gemcitabinom) je zamenjalo zdravljenje s cisplatinom za zdravljenje s karboplatinom po najmanj enem ciklu cisplatina.

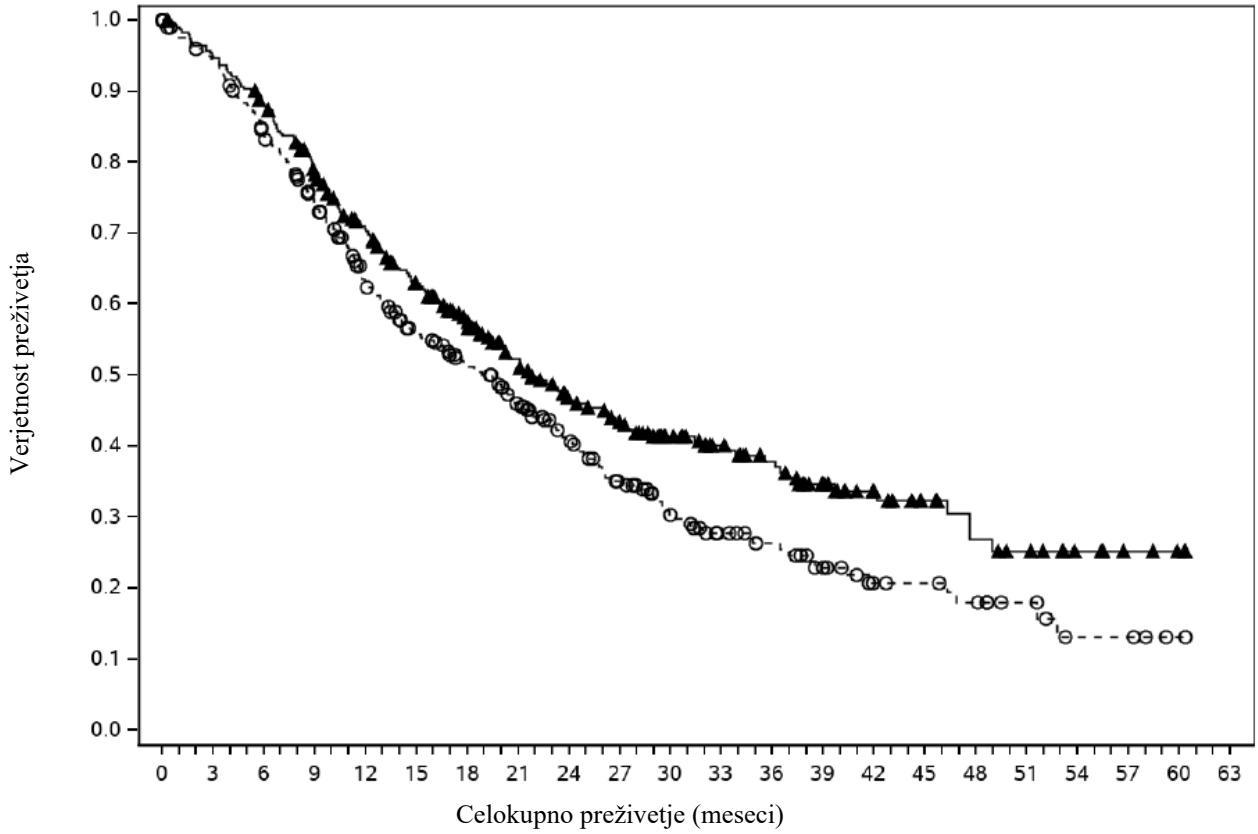
Študija je pokazala statistično pomembno korist za OS in PFS pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s cisplatinom in gemcitabinom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje samo s cisplatinom in gemcitabinom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 35 ter na sliki 24 in sliki 25.

Preglednica 35: Rezultati učinkovitosti (študija CA209901)

	nivolumab in kemoterapija cisplatin-gemcitabin (n = 304)	**kemoterapija cisplatin-gemcitabin (n = 304)**
Celokupno preživetje[a]		
Dogodki	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0171	
Preživetje brez napredovanja bolezni[a]		
Dogodki	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
p-vrednost[c]	0,0012	
Delež objektivnega odziva		
Bolniki z odzivom	175 (57,6)	131 (43,1)
(95-% IZ)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene
[b] Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti.
[c] 2-stranska p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank.

Slika 24: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209901)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin

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

kemoterapija gemcitabin-cisplatin

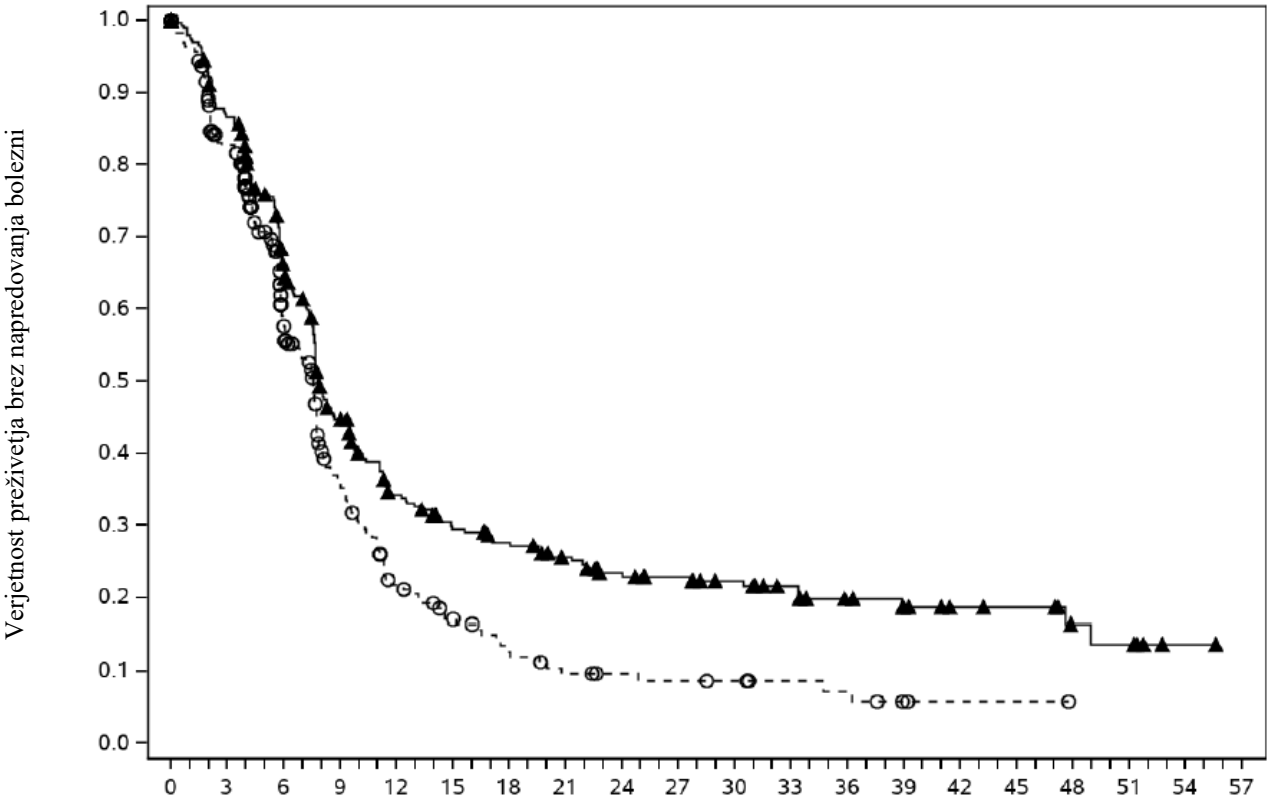
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲—— nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 172/304), mediana in 95-% IZ: 21,72 (18,63; 26,38)

- - -❍- - - kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 193/304), mediana in 95-% IZ: 18,85 (14,72; 22,44)

Na osnovi kliničnih podatkov na presečni dan: 9. maj 2023, najkrajše obdobje spremljanja 7,4 meseca

Slika 25: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS (študija CA209901)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin																				
304	253	179	116	82	65	57	49	41	36	31	26	19	14	11	10	10	6	5	1	0
kemoterapija gemcitabin-cisplatin																				
304	223	119	63	35	25	17	12	12	10	9	8	6	5	2	1	1	0	0	0	0

—▲—— nivolumab + kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 211/304), mediana in 95-% IZ: 7,92 (7,62; 9,49)

- - -❍- - - kemoterapija gemcitabin-cisplatin (dogodki: 191/304), mediana in 95-% IZ: 7,56 (6,05; 7,75)

Na osnovi kliničnih podatkov na presečni dan: 9. maj 2023, najkrajše obdobje spremljanja 7,4 meseca

Primarna analiza PFS je vključevala cenzurirane podatke za novo zdravljenje raka pred napredovanjem bolezni (preglednica 33). Rezultati za PFS s cenzuriranimi podatki za novo zdravilo proti raku in brez njih pred napredovanjem bolezni so bili konsistentni.

Intravenska oblika

Odprta študija 2. faze (študija CA209275)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg kot samostojnega zdravila za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom so vrednotili v multicentrični, odprti, enoskupinski študiji 2. faze (CA209275).

V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši), pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju že napredovale ali metastatske bolezni s kemoterapijo, ki je vključevala platino, oziroma je bolezen napredovala v 12 mesecih neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo, ki je vključevala platino. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in so bili vključeni ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih ali leptomeningah, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala

zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Izključili so tudi bolnike z zasevki v jetrih, ki so se predhodno zdravili z več kot 2 linijama kemoterapije.

Učinkovitost so ovrednotili pri skupno 270 bolnikih, ki so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna. Najkrajše obdobje spremljanja je znašalo 8,3 meseca. Zdravljenje je trajalo, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Prvo vrednotenje tumorja je bilo izvedeno 8 tednov po začetku zdravljenja in se je do 48. tedna nadaljevalo na vsakih 8 tednov, kasneje pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje iz drugih razlogov in ne zaradi napredovanja bolezni, se je vrednotenje tumorja nadaljevalo tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist, napredovanje bolezni ni bilo hitro in je bolnik preučevano zdravilo prenašal. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva, kar je bilo ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - Blinded Independent Central Review). Dodatna merila učinkovitosti vključujejo trajanje odziva, preživetje brez napredovanja bolezni in OS (glejte preglednico 36).

Mediana starost bolnikov je bila 66 let (razpon: 38 do 90), 55 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 14 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (86 %) in moškega spola (78 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (54 %) ali 1 (46 %).

Preglednica 36: Rezultati učinkovitosti (študija CA209275)[a]

	nivolumab (n = 270)
Potrjeni objektivni odziv	54 (20,0 %)
(95-% IZ)	(15,4; 25,3)
Popolni odziv (CR)	8 (3,0 %)
Delni odziv (PR)	46 (17,0 %)
Stabilna bolezen (SD)	60 (22,2 %)
Mediana trajanja odziva[b]	
Meseci (razpon)	10,4 ($1,9^{+}$–$12,0^{+}$)
Mediana časa do odziva	
Meseci (razpon)	1,9 (1,6; 7,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni	
Dogodki (%)	216 (80)
Mediana (95-% IZ) v mesecih	2,0 (1,9; 2,6)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	26,1 (20,9; 31,5)
Celokupno preživetje[c]	
Dogodki (%)	154 (57)
Mediana (95-% IZ) v mesecih	8,6 (6,05; 11,27)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	41,0 (34,8; 47,1)

		nivolumab (n = 270)
	Stopnja ekspresije PD-L1 tumorja	
	< 1 %	≥ 1 %
Potrjeni objektivni odziv (95-% IZ)		
	16 % (10,3; 22,7) n = 146	25 % (17,7; 33,6) n = 124
Mediana trajanja odziva Meseci (razpon)		
	10,4 (3,7; 12,0[+])	ni dosežena (1,9[+]; 12,0[+])
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana (95-% IZ) v mesecih	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Celokupno preživetje		
Mediana (95-% IZ) v mesecih	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"[+]" označuje cenzurirane podatke.

[a] Mediana spremljanja 11,5 meseca.

[b] Nestabilni podatki zaradi omejenega trajanja odziva.

[c] Vključuje 4 z uporabo zdravila povezane smrtne izide: 1 pnevmonitis, 1 akutno respiratorno odpoved, 1 respiratorno odpoved in 1 kardiovaskularno odpoved.

NE: neocenljivo.

Rezultati post-hoc eksploratornih analiz kažejo, da lahko pri bolnikih z majhno ekspresijo PD-L1 tumorja (npr. < 1 %) do brez nje h kliničnemu izidu pripomorejo druge lastnosti bolnika (npr. metastaze v jetrih, visceralne metastaze, vrednost hemoglobina < 10 g/dl v izhodišču in stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG = 1).

Intravenska oblika

Odprta študija 1./2. faze (študija CA209032)

Študija CA209032 je bila odprta študija 1./2. faze z več kohortami, ki je vključevala kohorto 78 bolnikov (vključno z 18 osebami, ki so prejele predvideno navzkrižno zdravljenje s kombinacijo nivolumaba v odmerku 3 mg/kg in ipilimumaba v odmerku 1 mg/kg) s podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v študiji CA209275 zdravljenja urotelijskega karcinoma z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg v monoterapiji. Po najkrajšem obdobju spremljanja 9 mesecev je z raziskovalčevo oceno potrjeni delež objektivnega odziva znašal 24,4 % (95-% interval zaupanja: 15,3; 35,4). Mediana trajanja odziva ni bila dosežena (razpon: 4,4–16,6[+] meseca). Mediana OS je znašala 9,7 meseca (95-% interval zaupanja: 7,26; 16,16). Ocenjeni delež OS v 6. mesecu je znašal 69,2 % (interval zaupanja: 57,7; 78,2), v 12. mesecu pa 45,6 % (interval zaupanja: 34,2; 56,3).

Rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H)

Intravenska oblika

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H, ki se še niso zdravili zaradi metastaz

Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v odmerku 240 mg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka debelega črevesa in danke z znanim statusom MSI-H ali dMMR tumorja so ocenili v randomizirani, večskupinski, odprti študiji 3. faze (CA2098HW). Preučevane skupine zdravljenja so vključevale nivolumab v monoterapiji, nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom ali kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Status MSI-H ali dMMR tumorja so določili v skladu z običajno lokalno prakso z uporabo testa PCR, sekvenciranja naslednje generacije ali imunohistokemije. Oceno statusa MSI-H s

testom PCR (Idylla MSI) in oceno statusa dMMR z imunohistokemijo (test Omnis MMR) v centralnem laboratoriju so izvedli retrospektivno z uporabo vzorcev tumorja bolnikov, uporabljenih za določanje statusa MSI-H/dMMR v lokalnih laboratorijih. Bolniki, pri katerih so v centralnem laboratoriju z enim od navedenih testov potrdili status MSI-H/dMMR, so predstavljali primarno populacijo za oceno učinkovitosti. Iz študije so bili izključeni bolniki z metastazami v možganih, ki so bili simptomatski, imeli aktivno avtoimunsko bolezen, uporabljali sistemske kortikosteroide ali imunosupresive oziroma se zdravili z zaviralci kontrolnih točk. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto tumorja (na desni ali levi strani). Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejemala kemoterapijo, so lahko začeli prejemati kombinirano zdravljenje z nivolumabom in ipilimumabom, ko je prišlo do napredovanja bolezni po oceni BICR.

V študiji so randomizirali skupno 303 bolnike, ki se še niso zdravili zaradi metastaz, in sicer 202 bolnika v skupino, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, in 101 bolnika v skupino, ki je prejemala kemoterapijo. Med temi bolniki jih je 255 imelo status MSI-H/dMMR, ki so ga potrdili v centralnem laboratoriju, in sicer 171 bolnikov v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, in 84 bolnikov v skupini, ki je prejemala kemoterapijo. Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, so prejeli 240 mg nivolumaba vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini s kemoterapijo so prejemali: mFOLFOX6 (oksaliplatin, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek oksaliplatina 85 mg/m^2, levkovorina 400 mg/m^2 in fluorouracila 400 mg/m^2, ki mu je sledil odmerek fluorouracila 2400 mg/m^2 v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m^2, apliciran pred shemo mFOLFOX6, vsaka 2 tedna, ali FOLFIRI (irinotekan, levkovorin in fluorouracil) z bevacizumabom ali cetuksimabom ali brez njiju: bolusni odmerek irinotekana 180 mg/m^2, levkovorina 400 mg/m^2 in fluorouracila 400 mg/m^2 ter fluorouracil v odmerku 2400 mg/m^2 v obliki 46-urne infuzije vsaka 2 tedna. Bevacizumab v odmerku 5 mg/kg ali cetuksimab v odmerku 500 mg/m^2, apliciran pred shemo FOLFIRI, vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki, pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pa do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Ocene tumorjev po merilih RECIST različice 1.1 so prvih 24 tednov izvajali vsakih 6 tednov, nato do 96. tedna vsakih 8 tednov, do 146. tedna vsakih 16 tednov in zatem vsakih 24 tednov.

Izhodiščne lastnosti vseh randomiziranih bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni, so bile naslednje: mediana starosti je bila 63 let (razpon: od 21 do 87), 46 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 18 % bolnikov pa ≥ 75 let; 46 % bolnikov je bilo moškega spola in 86 % bolnikov je bilo belcev. Izhodiščni oceni stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG sta bili 0 (54 %) in ≥ 1 (46 %); tumor je bil pri 68 % bolnikov na desni strani in pri 32 % bolnikov na levi strani; od 223 bolnikov z znanim statusom jih je 39 imelo potrjen Lynchev sindrom. Izhodiščne lastnosti bolnikov, ki se še niso zdravili zaradi metastatske bolezni in pri katerih so v centralnem laboratoriju potrdili status MSI-H/dMMR, so bile konsistentne z izhodiščnimi lastnostmi vseh randomiziranih predhodno nezdravljenih bolnikov. Od 101 bolnika, randomiziranega na prejemanje kemoterapije, jih je 88 prejemalo kemoterapijo po protokolu, ki je vključevala režime z oksaliplatinom (58 %) in režime z irinotekanom (42 %). Poleg tega je 66 bolnikov prejemalo tudi tarčno zdravilo, in sicer bevacizumab (64 %) ali cetuksimab (11 %).

Primarno merilo izida učinkovitosti v študiji je bilo PFS po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1. Dodatna merila učinkovitosti so vključevala ORR po oceni BICR, OS in trajanje odziva.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil ob načrtovani vmesni analizi dosežen, saj so ugotovili statistično pomembno izboljšanje PFS po oceni BICR pri bolnikih z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju, v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejemala kemoterapijo. Rezultati PFS po oceni BICR so predstavljeni v preglednici 37 in na sliki 26. V času te vmesne analize drugih opazovanih dogodkov, vključno s

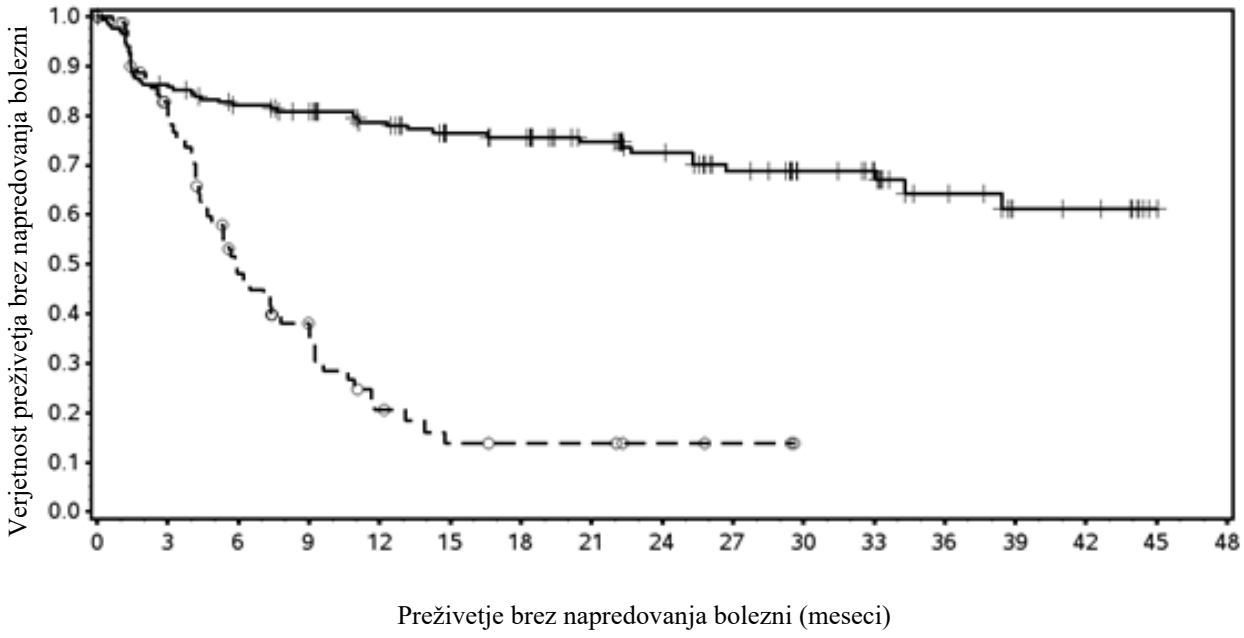
podatki iz skupine, ki je prejemala nivolumab v monoterapiji, niso preskusili zaradi hierarhije preskusov.

Preglednica 37: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja raka debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenega v centralnem laboratoriju (CA2098HW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kemoterapija (n = 84)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki	48 (28 %)	52 (62 %)
Razmerje ogroženosti	0,21	
95-% IZ	(0,14; 0,32)	
p-vrednost[b]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	ND (38,4; ND)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Mediana spremljanja 31,5 meseca (razpon: od 6,1 do 48,4 meseca).
[b] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.

Slika 26: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke z MSI-H/dMMR, potrjenim v centralnem laboratoriju (CA2098HW)



Število ogroženih oseb

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

—+—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 48/171), mediana in 95-% IZ: ni podatka (38,44; ni podatka)
- - -O- - - kemoterapija (dogodki: 52/84), mediana in 95-% IZ: 5,85 (4,37; 7,79)

Odprta študija nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 3 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke z dMMR ali MSI-H so vrednotili v multicentrični, odprti, enoskupinski študiji 2. faze (CA209142).

V študijo so bili vključeni bolniki (stari 18 let ali starejši) z lokalno določenim dMMR ali MSI-H statusom, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju s fluoropirimidinom in oksaliplatinom ali irinotekanom oziroma tistih bolnikih, ki takšnega zdravljenja niso prenašali. Pri bolnikih, pri katerih je bilo nazadnje uvedeno adjuvantno zdravljenje, je bolezen morala napredovati med zdravljenjem ali v 6 mesecih po zaključku zadnjega adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki so imeli oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in so bili vključeni ne glede na status PD-L1 tumorja. Bolnike z aktivnimi zasevki v možganih, aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili.

Skupno 119 bolnikov se je zdravilo z nivolumabom v odmerku 3 mg/kg, ki so ga prejemali v obliki 60-minutne intravenske infuzije v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 90-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 4 odmerke, nato pa je sledilo zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna. Zdravljenje je trajalo dokler je bila prisotna klinična korist oziroma dokler je bolnik zdravljenje prenašal. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST, različica 1.1, so prvih 24 tednov izvajali na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Primarno merilo izida učinkovitosti je bil delež objektivnega odziva (ORR - objective response rate) po oceni raziskovalca. Sekundarni merili izida učinkovitosti sta bili ORR po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) in stopnja obvladovanja bolezni. Analiza ORR je vključevala trajanje odziva in čas do nastopa odziva. Eksplorativna merila izida učinkovitosti so vključevala preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS).

Mediana starost bolnikov je bila 58 let (razpon: 21–88), 32 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9 % bolnikov pa ≥ 75 let. 59 % bolnikov je bilo moškega spola in 92 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (45 %) ali 1 (55 %). Mutacije BRAF so bile prisotne pri 25 % bolnikov, mutacije KRAS pri 37 % bolnikov, pri 12 % bolnikov pa stanje mutacij ni bilo znano. Od 119 zdravljenih bolnikov se je 109 bolnikov predhodno zdravilo s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina zaradi metastaz, 9 bolnikov pa adjuvantno. Pred vključitvijo v študijo je od 119 zdravljenih bolnikov 118 bolnikov (99 %) kot del predhodnega zdravljenja prejemalo fluorouracil, 111 bolnikov (93 %) oksaliplatin, 87 bolnikov (73 %) pa irinotekan. 82 bolnikov (69 %) se je predhodno zdravilo s fluoropirimidinom, oksaliplatinom in irinotekanom. Z enim predhodnim zdravljenjem se je zdravilo 23 % bolnikov, z dvema 36 % bolnikov, s tremi 24 % bolnikov, s štirimi predhodnimi zdravljenji ali več pa 16 % bolnikov. Z zaviralcem EGFR se je predhodno zdravilo 29 % bolnikov.

Rezultati učinkovitosti (najkrajše obdobje spremljanja 46,9 meseca; mediana spremljanja 51,1 meseca) so prikazani v preglednici 38.

Preglednica 38: Rezultati učinkovitosti (študija CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potrjeni objektivni odziv, n (%)	77 (64,7)
(95-% IZ)	(55,4; 73,2)
Popolni odziv (CR), n (%)	15 (12,6)
Delni odziv (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	25 (21,0)
Trajanje odziva	
Mediana (razpon), meseci	ND (1,4; 58,0+)
Mediana časa do odziva	
Meseci (razpon)	2,8 (1,1; 37,1)

* po oceni raziskovalca
"+" označuje cenzurirane podatke.
ND = ni doseženo

Po oceni slepega neodvisnega centralnega pregleda (BICR) je ORR znašal 61,3 % (95-% IZ: 52,0; 70,1), vključno z deležem popolnega odziva (CR) 20,2 % (95-% IZ: 13,4; 28,5), deležem delnega

odziva (PR) 41,2 % (95-% IZ: 32,2; 50,6) in deležem stabilne bolezni, o kateri so poročali pri 22,7 % bolnikov. Ocena BICR je v glavnem konsistentna z oceno raziskovalcev. Potrjene odzive so opazili ne glede na status mutacij BRAF ali KRAS in stopnje ekspresije PD-L1 tumorja.

Od 119 bolnikov je bilo 11 bolnikov (9,2 %) starih ≥ 75 let. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je ORR po oceni raziskovalca znašal 45,5 % (95-% IZ: 16,7; 76,6).

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom v primerjavi s kemoterapijo in nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo pri prvi liniji zdravljenja (študija CA209648)
Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom in nivolumaba v kombinaciji s kemoterapijo so vrednotili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji (študija CA209648). V študijo so vključili odrasle bolnike (stare 18 let ali starejše) s predhodno nezdravljenim, neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma). Bolnike so vključili ne glede na status ekspresije PD-L1 tumorja, ekspresijo PD-L1 tumorskih celic pa so določili s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Bolniki so morali imeti ploščatocelični karcinom ali adenoskvamozni karcinom požiralnika, ki ni bil primeren za zdravljenje s kemoradiacijo in/ali operativno. Predhodno adjuvantno, neoadjuvantno ali definitivno zdravljenje s kemoterapijo, radioterapijo ali kemoradioterapijo je bilo dovoljeno, če je bilo kot del začetnega režima kurativnega zdravljenja pred vključitvijo v preskušanje. Bolnike, ki so imeli izhodiščno oceno stanja telesne zmogljivosti ≥ 2, zasevke v možganih, ki so povzročali simptome, aktivno avtoimunsko bolezen, so uporabljali sistemske kortikosteroide ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, ali bolnike z visokim tveganjem za krvavitev ali fistulo zaradi invazije tumorja v organe, ki mejijo na tumor požiralnika, so iz študije izključili. Randomizacija je bila razslojena glede na status PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno), regijo (vzhodna Azija v primerjavi s preostalo Azijo v primerjavi s preostalim svetom), stanje telesne zmogljivost po lestvici ECOG (0 v primerjavi z 1) in število organov z metastazami (≤ 1 v primerjavi z ≥ 2).

Skupno 970 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 325), nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo (n = 321) ali s kemoterapijo (n = 324). Od teh bolnikov je 473 bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, 158 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom, 158 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo in 157 bolnikov v skupini zdravljenja s kemoterapijo. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom so prejemali nivolumab v odmerku 3 mg/kg vsaka 2 tedna v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov, bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo pa so prejemali nivolumab v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna na 1. in 15. dan, fluorouracil v odmerku 800 mg/m^2/dan intravensko na 1. do 5. dan (5 dni) in cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 intravensko na 1. dan (4-tedenski cikel). Bolniki v skupini zdravljenja s kemoterapijo so prejemali fluorouracil v odmerku 800 mg/m^2/dan intravensko na 1. do 5. dan (5 dni) in cisplatin v odmerku 80 mg/m^2 intravensko na 1. dan (4-tedenski cikel). Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka ipilimumaba, so lahko nadaljevali zdravljenje z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo pri katerih je bilo zdravljenje s fluorouracilom in/ali cisplatinom prekinjeno, so zdravljenje z ostalimi komponentami režima zdravljenja lahko nadaljevali.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama zdravljenja uravnotežene. Mediana starosti bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1% je bila 63 let (razpon: 26−85), 8,2 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 81,8 % bolnikov je bilo moškega spola, 73,1 % bolnikov je bilo Azijcev in 23,3 % bolnikov belcev. Bolniki so imeli histološko potrjen ploščatocelični karcinom (98,9 %) ali

adenoskvamozni karcinom (1,1 %) požiralnika. Izhodiščna ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (45,2 %) ali 1 (54,8 %).

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo
Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in celokupno preživetje pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Sekundarni opazovani dogodki pri vnaprej določenih hierarhičnih testiranjih so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) in delež objektivnega odziva (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom) pri vseh randomiziranih bolnikih. Vrednotenje tumorja po merilih RECIST različica 1.1 so do vključno 48. tedna izvajali vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Pri primarni vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,9 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 39.

Preglednica 39: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)

	nivolumab + kemoterapija (n = 158)	**kemoterapija[a] (n = 157)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Razmerje ogroženosti (99,5-% IZ)[b]	0,54 (0,37; 0,80)	
p-vrednost[c]	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživetje brez napredovanja bolezni[e]		
Dogodki	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Razmerje ogroženosti (98,5-% IZ)[b]	0,65 (0,46; 0,92)	
p-vrednost[c]	0,0023	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu[d]	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Delež celokupnega odziva, n (%)[e]	84 (53,2)	31 (19,7)
(95-% IZ)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Popolni odziv	26 (16,5)	8 (5,1)
Delni odziv	58 (36,7)	23 (14,6)
Trajanje odziva[e]		
Mediana (95-% IZ) (meseci)[d]	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Razpon	1,4+; 34,6	1,4+; 31,8+

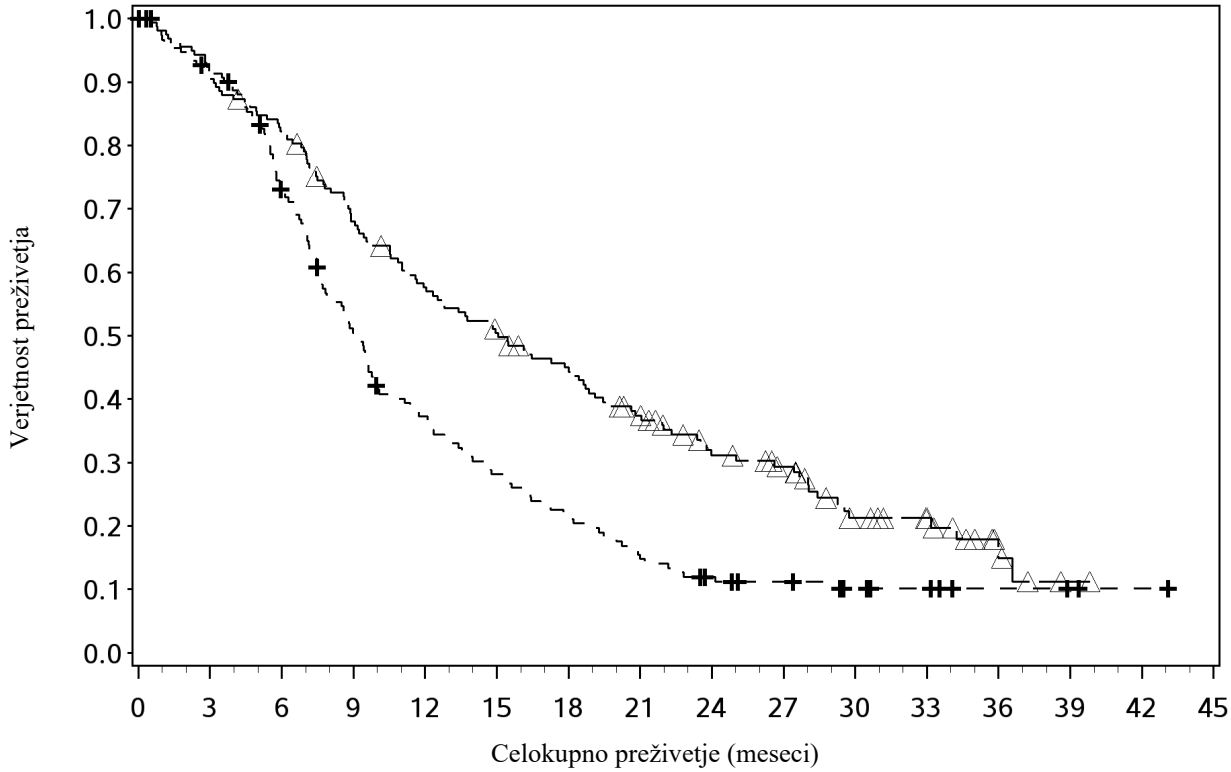
[a] Fluorouracil in cisplatin.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank.
[d] Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.
[e] Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

Pri dopolnjeni opisni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev je bilo izboljšanje celokupnega preživetja konsistentno s primarno analizo. Mediana celokupnega preživetja je znašala 15,05 meseca (95-% IZ: 11,93; 18,63) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi z 9,07 meseca (95-% IZ: 7,69; 10,02) za kemoterapijo (HR = 0,59; 95-% IZ: 0,46; 0,76). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 6,93 meseca (95-% IZ: 5,68; 8,35) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi s 4,44 meseca (95-% IZ: 2,89; 5,82) za kemoterapijo (HR = 0,66; 95-% IZ: 0,50; 0,87).

Delež objektivnega odziva je znašal 53,2 % (95-% IZ: 45,1; 61,1) za nivolumab in kemoterapijo v primerjavi z 19,7 % (95-% IZ: 13,8; 26,8) za kemoterapijo.

Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni z najkrajšim obdobjem spremljanja 20 mesecev sta prikazani na sliki 27 in sliki 28.

Slika 27: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)



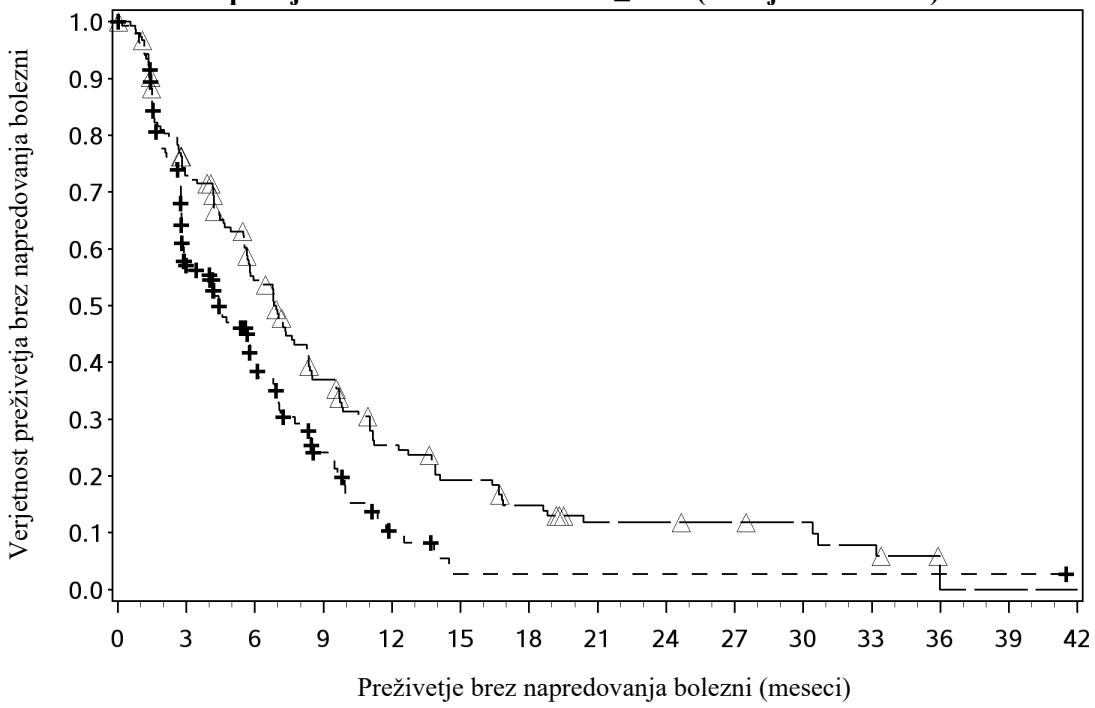
Število ogroženih oseb

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

- - -△- - - nivolumab + kemoterapija (dogodki: 118/158), mediana in 95-% IZ: 15,05 (11,93; 18,63)
- - -+- - - kemoterapija (dogodki: 130/157), mediana in 95-% IZ: 9,07 (7,69; 10,02)

Na osnovi podatkov na presečni dan: 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Slika 28: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 % (študija CA209648)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija													
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
kemoterapija													
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - nivolumab + kemoterapija (dogodki: 123/158), mediana in 95-% IZ: 6,93 (5,65; 8,35)
- - -┼- - - kemoterapija (dogodki: 101/157), mediana in 95-% IZ: 4,44 (2,89; 5,82)

Na osnovi podatkov na presečni dan: 23. avgust 2021, najkrajše obdobje spremljanja 20 mesecev

Intravenska oblika

Randomizirana študija 3. faze nivolumaba v monoterapiji pri predhodno že zdravljenih bolnikih (ONO-4538-24/CA209473)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg kot samostojnega zdravila za zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika (OSCC – oesophageal squamous cell carcinoma) so vrednotili v randomizirani, odprti, z učinkovino nadzorovani študiji 3. faze (ONO-4538-24/CA209473). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 20 let ali starejši), ki se vsaj na en režim kombiniranega zdravljenja na osnovi fluoropirimidina in platine niso odzvali ali ga niso prenašali, bolnike pa so vključili ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja. Bolnike, ki se na zdravljenje s taksani niso odzvali ali ga niso prenašali, bolnike z zasevki v možganih, ki so imeli simptome ali so potrebovali zdravljenje, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti in bolnike z očitnim vraščanjem tumorja v sosednje organe požiralnika (npr. aorta ali dihala) so iz študije izključili.

Skupno 419 bolnikov so v razmerju 1 : 1 randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v odmerku 240 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna (n = 210) ali na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca: bodisi docetaksel (n = 65) v odmerku 75 mg/m^2 intravensko vsake 3 tedne, bodisi paklitaksel (n = 144) v odmerku 100 mg/m^2 intravensko enkrat na teden v trajanju 6 tednov, ki mu je nato sledil 1 teden brez zdravljenja. Randomizacija je bila stratificirana glede na lokacijo (Japonska v primerjavi z ostalim svetom), število organov z zasevki (≤ 1 v primerjavi z ≥ 2) in ekspresijo PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno). Zdravljenje je trajalo dokler bolezen ni napredovala, kar je ocenil raziskovalec po merilih RECIST,

različica 1.1, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Vrednotenje tumorja so prvo leto izvajali na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po oceni raziskovalca je bilo pri bolnikih, ki so prejemali nivolumab, dovoljeno, če napredovanje bolezni ni bilo hitro in je po oceni raziskovalca pri njih bila prisotna korist zdravljenja, so zdravljenje prenašali, imeli stabilno stanje telesne zmogljivosti, zdravljenje po napredovanju bolezni pa ne bi pomenilo odložitve nujno potrebne intervencije za preprečitev resnih zapletov, povezanih z napredovanjem bolezni (npr. zasevki v možganih). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo OS. Ključni sekundarni merili učinkovitosti sta bili raziskovalčeva ocena deleža objektivnega odziva (ORR) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). Izvedene so bile še dodatne, vnaprej predvidene analize po podskupinah za ovrednotenje učinkovitosti glede na ekspresijo PD-L1 tumorja pri vnaprej določeni vrednosti 1 %. Ekspresija PD-L1 tumorja je bila določena s testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (razpon: 33–87), 53 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 10 % bolnikov pa ≥ 75 let, 87 % bolnikov je bilo moškega spola, 96 % bolnikov je bilo azijskega porekla in 4 % bolnikov belcev. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (50 %) ali 1 (50 %).

Pri najkrajšem obdobju spremljanja 17,6 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje OS pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab, v primerjavi s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 40 in na sliki 29.

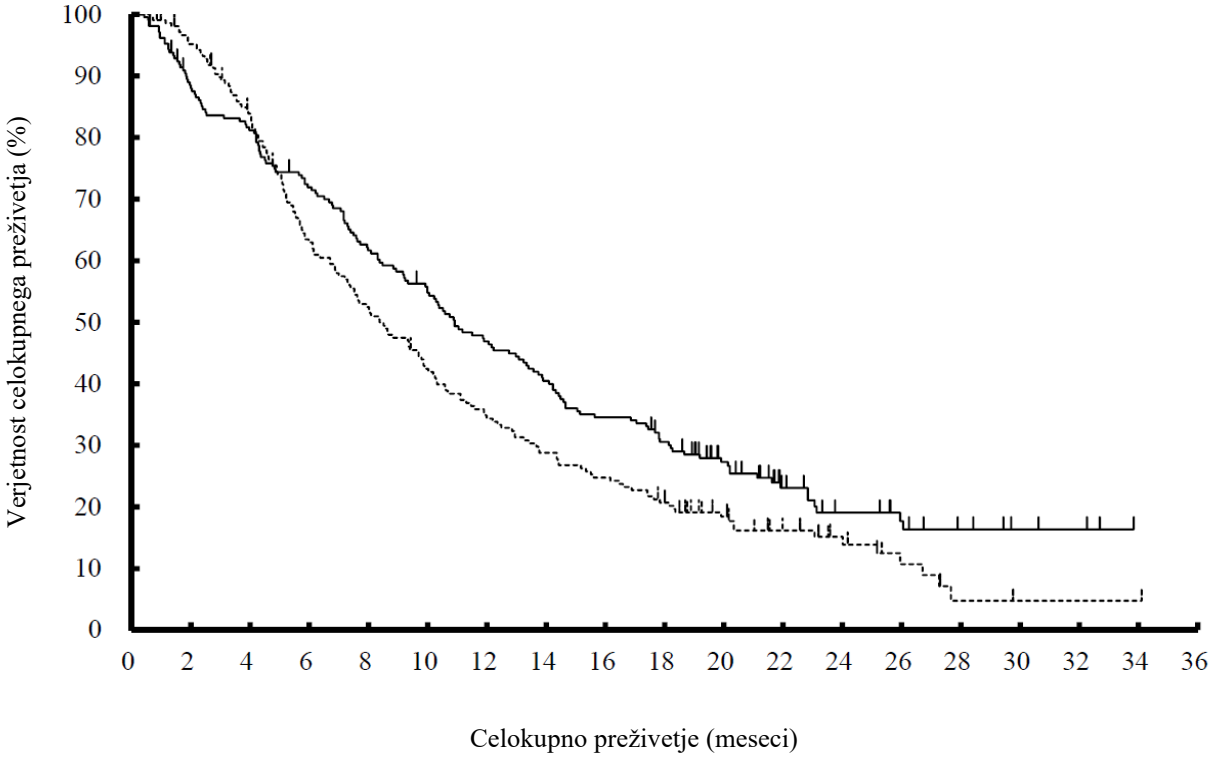
V skupini z nivolumabom je v prvih 2,5 meseca umrl večji delež bolnikov (32/210, 15,2 %) kot v skupini s kemoterapijo (15/209, 7,2 %). Specifičnega dejavnika (dejavnikov), povezanega (povezanih) z zgodnejšo umrljivostjo, niso odkrili.

Preglednica 40: Rezultati učinkovitosti (študija ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	**izbira raziskovalca (n = 209)**
Celokupno preživetje[a]		
Dogodki	160 (76 %)	173 (83 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0189	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Delež objektivnega odziva[d, e]	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95-% IZ)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Popolni odziv	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delni odziv	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabilna bolezen	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Mediana trajanja odziva (95-% IZ) (meseci)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Preživetje brez napredovanja bolezni [a]		
Dogodki	187 (89 %)	176 (84 %)
Mediana (95-% IZ) (meseci)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Na osnovi ITT analize.
[b] Na osnovi modela stratificiranih proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi stratificiranega testa log-rank.
[d] Na osnovi analize skupine bolnikov z ovrednotenim odzivom (RES – Response Evaluable Set); n = 171 v skupini z nivolumabom in n = 158 v skupini zdravljenja po izbiri raziskovalca.
[e] Nepomembno; p-vrednost 0,6323.

Slika 29: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija ONO-4538-24/CA209473)



Število ogroženih oseb

nivolumab																		
210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
zdravilo po izbiri raziskovalca																		
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

———— nivolumab - - - - - - zdravilo po izbiri raziskovalca

Od 419 bolnikov je 48 % bolnikov imelo ekspresijo PD-L1 tumorja ≥ 1 %. Preostalih 52 % bolnikov je imelo ekspresijo PD-L1 tumorja < 1 %. V podskupini bolnikov s pozitivnim statusom PD-L1 tumorja je razmerje ogroženosti (HR) za OS znašalo 0,69 (95-% IZ: 0,51; 0,94) z mediano preživetja 10,9 meseca v skupini zdravljenja z nivolumabom in 8,1 meseca v skupini zdravljenja s kemoterapijo na osnovi taksana po izbiri raziskovalca. V podskupini bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z negativnim statusom PD-L1 tumorja je HR za OS znašalo 0,84 (95-% IZ: 0,62; 1,14) z mediano preživetja 10,9 meseca v skupini zdravljenja z nivolumabom in 9,3 meseca v skupini zdravljenja s kemoterapijo.

Adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika

Intravenska oblika
Varnost in učinkovitost nivolumaba kot samostojnega zdravila za adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika so vrednotili v multicentrični, randomizirani, s placebom nadzorovani dvojno slepi študiji 3. faze (študija CA209577). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki, zdravljeni s kemoradioterapijo, kateri je sledila popolna kirurška resekcija karcinoma v 16 tednih pred randomizacijo, pri bolnikih pa je raziskovalec potrdil ostanek bolezni z vsaj ypN1 ali ypT1. Bolnike z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti ≥ 2, ki se predoperativno niso zdravili s kemoradioterapijo, bolnike z operabilno boleznijo v stadiju IV, bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenimi stanji, ki so zahtevala zdravljenje z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so iz študije izključili. Bolnike so vključili ne glede na stopnjo ekspresije PD-L1 tumorja.

Skupno 794 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje nivolumaba v odmerku 240 mg (n = 532) ali placeba (n = 262). Bolniki so prvih 16 tednov nivolumab prejemali v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna, nato pa so v 17. tednu začeli nivolumab prejemati v odmerku 480 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 4 tedne. Bolniki so placebo prejemali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, shema odmerjanja pa je bila enaka kot pri nivolumabu. Randomizacija je bila stratificirana glede na status PD-L1 tumorja (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločeno oziroma neovrednoteno), patološki status bezgavk (pozitiven ≥ ypN1 v primerjavi z negativnim ypN0) in histologijo (ploščatoceličen v primerjavi z adenokarcinomom). Zdravljenje je trajalo dokler se bolezen ni ponovila ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma v skupnem trajanju do 1 leta. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS – disease-free survival), kar je ocenil raziskovalec, opredeljeno kot čas med datumom randomizacije in datumom prve ponovitve (lokalno, regionalno ali oddaljeno od primarnega mesta resekcije) ali smrt iz katerega koli razloga, kar se je zgodilo prej. Pri zdravljenih bolnikih so slikovno diagnostiko morebitne ponovitve tumorja prvi 2 leti zdravljenja izvajali na vsakih 12 tednov, od 3. do 5. leta pa vsaj enkrat na vsakih 6 do 12 mesecev.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 62 let (razpon: 26–86), 36 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 5 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (82 %) in moškega spola (85 %). Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (58 %) ali 1 (42 %).

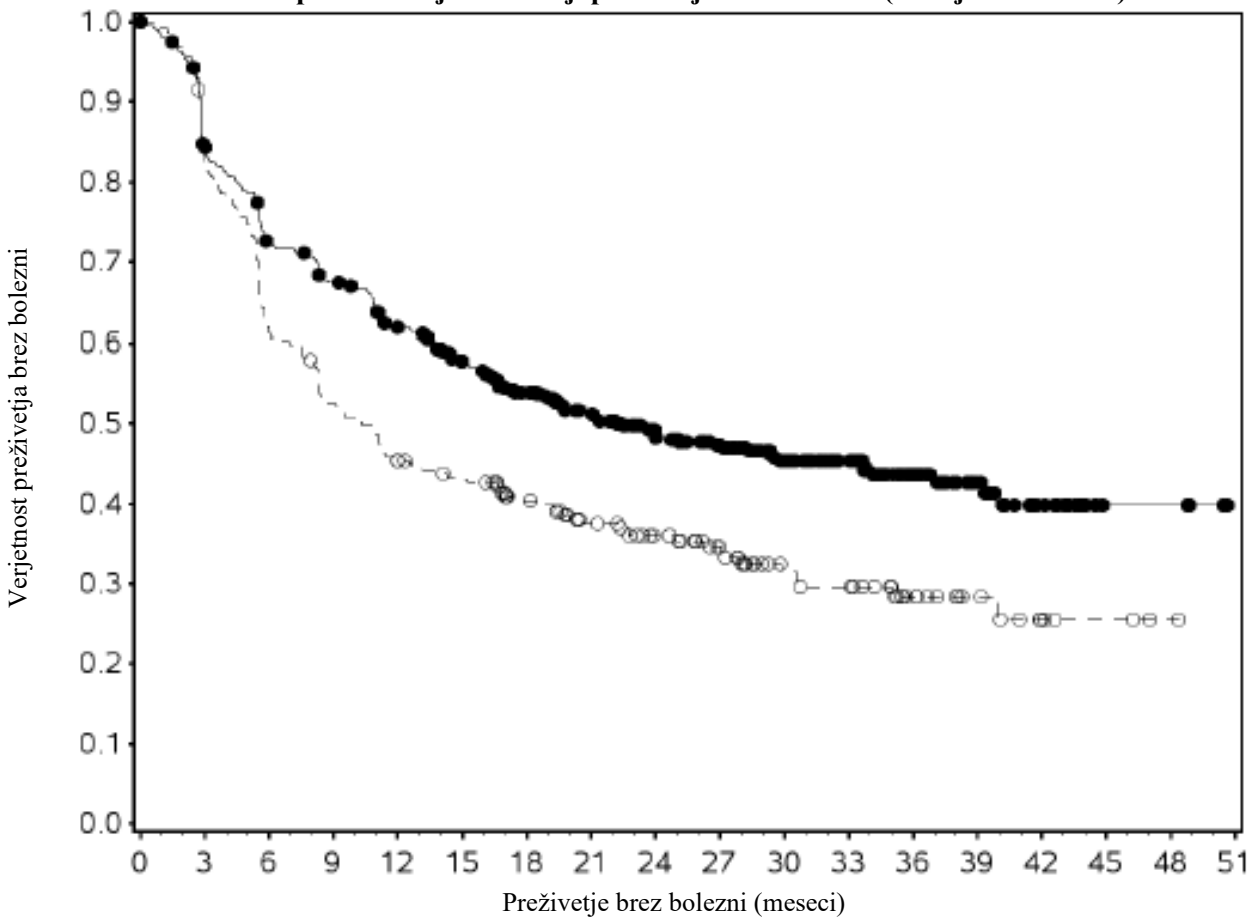
Pri primarni vnaprej določeni vmesni analizi (najmanj 6,2 meseca in mediana 24,4 meseca spremljanja) je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje preživetja brez bolezni pri bolnikih, randomiziranih na nivolumab v primerjavi s placebom. Mediana preživetja brez bolezni je po ugotovitvi raziskovalca znašala 22,41 meseca (95-% IZ: 16,62; 34,00) za nivolumab v primerjavi z 11,04 meseca (95-% IZ: 8,34; 14,32) za placebo, HR 0,69 (96,4-% IZ: 0,56; 0,86), p-vrednost < 0,0003. Primarna analiza DFS je vključevala cenzurirane podatke za novo protitumorsko zdravljenje. Rezultati za DFS s cenzuriranimi podatki za novo protitumorsko zdravljenje in brez cenzuriranih podatkov za novo protitumorsko zdravljenje so bili konsistentni. Dopolnjena opisna analiza preživetja brez bolezni z najmanj 14 meseci in mediano 32,2 meseca spremljanja je potrdila izboljšanje preživetja brez bolezni. Rezultati učinkovitosti iz te opisne sekundarne analize so prikazani v preglednici 41 in na sliki 30.

Preglednica 41: Rezultati učinkovitosti (študija CA209577)

	nivolumab (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Preživetje brez bolezni[a] z najkrajšim obdobjem spremljanja 14 mesecev[c]		
Dogodki (%)	268 (50)	171 (65)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Delež (95-% IZ) v 6. mesecu	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Na osnovi vseh randomiziranih bolnikov.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan: 18. februar 2021.

Slika 30: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez bolezni (študija CA209577)



Število ogroženih oseb

nivolumab																	
532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
placebo																	
262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

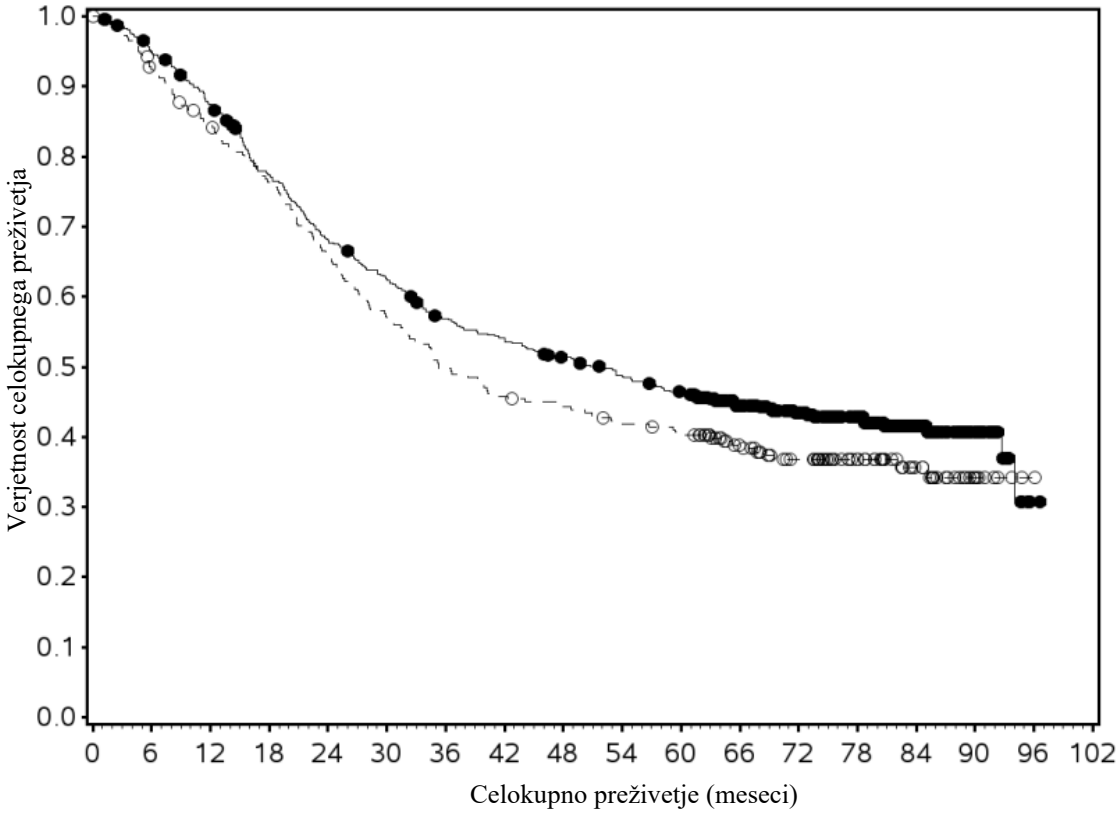
—●—— nivolumab (dogodki: 268/532), mediana in 95-% IZ: 22,41 (16,95; 33,64)

- - -❍- - - placebo (dogodki: 171/262), mediana in 95-% IZ: 10,35 (8,31; 13,93)

Na osnovi podatkov na presečni dan: 18. februar 2021, najkrajše obdobje spremljanja 14 mesecev

Pri končni analizi OS z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev je bila stopnja HR za OS 0,85 (95,87-% IZ: 0,70; 1,04); p-vrednost = 0,1064. Mediana OS je v skupini zdravljenja z nivolumabom znašala 51,71 (95-% IZ: 41,03; 61,63) meseca, v skupini zdravljenja s placebom pa 35,25 (95-% IZ: 30,72; 48,76) meseca. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja z najkrajšim obdobjem spremljanja 60 mesecev sta prikazani na sliki 31.

Slika 31: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (študija CA209577)



nivolumab
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

—●—— nivolumab (dogodki: 299/532), mediana in 95-% IZ: 51,71 (41,03; 61,63)
- - -❍- - - placebo (dogodki: 162/262), mediana in 95-% IZ: 35,25 (30,72; 48,76)
Na osnovi podatkov na presečni dan: 17. december 2024, najkrajše obdobje spremljanja 60 mesecev

Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika

Intravenska oblika
Varnost in učinkovitost nivolumaba v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo (uporabljeni odmerek in shema odmerjanja nivolumaba odvisna od režima kemoterapije, glejte nadaljevanje) so vrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (študija CA209649). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s predhodno nezdravljenim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika. Vključeni bolniki predhodno niso bili sistemsko zdravljeni (vključno z zaviralci HER2), njihova ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG pa je znašala 0 ali 1. Bolnike so vključili ne glede na celični status PD-L1 tumorja, ekspresijo PD-L1 celic tumorja pa so določili glede na vsebnost PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Izvedena je bila retrospektivna ponovna ocena statusa PD-L1 tumorja s CPS na PD-L1 obarvanih vzorcih tumorja, uporabljenih za randomizacijo. Bolniki z znanimi HER2-pozitivnimi tumorji, bolniki z izhodiščno oceno telesne zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2, bolniki z nezdravljenimi zasevki v osrednjem živčevju, bolniki z aktivno avtoimunsko boleznijo (znano ali v primeru suma nanjo) in bolniki z zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, so bili iz študije izključeni. V študijo je bilo skupno vključenih 643 bolnikov z nedoločenim statusom HER2 (40,3 % študijske populacije). Randomizacija je bila razslojena glede na status PD-L1 tumorskih celic (≥ 1 % v primerjavi z < 1 % ali nedoločljivo), regijo (Azija v primerjavi z ZDA v primerjavi z ostalim svetom), status telesne zmogljivosti po lestvici ECOG (0 v primerjavi z 1) in uporabljen režim kemoterapije. Kemoterapija je bila sestavljena iz FOLFOX (fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin) ali CapeOX (kapecitabin in oksaliplatin).

Skupno 1581 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo ali na zdravljenje samo s kemoterapijo. 955 od teh bolnikov je imelo PD-L1 CPS ≥ 5, in sicer 473 bolnikov v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo, 482 bolnikov pa v skupini zdravljenja samo s kemoterapijo. Bolniki v skupini zdravljenja z nivolumabom in kemoterapijo so prejemali bodisi nivolumab v odmerku 240 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s FOLFOX (oksaliplatin v odmerku 85 mg/m^2, levkovorin v odmerku 400 mg/m^2 in fluorouracil v odmerku 400 mg/m^2 intravensko na 1. dan ter fluorouracil v odmerku 1200 mg/m^2 intravensko v obliki kontinuirane 24-urne dnevne infuzije ali v skladi z lokalnim standardom na 1. in 2. dan) vsaka 2 tedna, bodisi nivolumab v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne intravenske infuzije v kombinaciji s CapeOX (oksaliplatin v odmerku 130 mg/m^2 intravensko na 1. dan in kapecitabin v odmerku 1000 mg/m^2 peroralno dvakrat na dan na 1.–14. dan) vsake 3 tedne. Zdravljenje z nivolumabom je trajalo dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev. Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom in kemoterapijo, in pri katerih je bilo zdravljenje s kemoterapijo ukinjeno, je bilo dovoljeno zdravljenje z nivolumabom v monoterapiji, in sicer v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna, 360 mg vsake 3 tedne ali 480 mg vsake 4 tedne, zdravljenje pa je trajalo do 24 mesecev po uvedbi zdravljenja. Vrednotenje tumorja je bilo do vključno 48. tedna izvedeno na vsakih 6 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov s PD-L1 CPS ≥ 5 je bila 62 let (razpon: 18–90), 11 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 71 % bolnikov je bilo moškega spola, 25 % bolnikov je bilo Azijcev in 69 % bolnikov belcev. Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bilo 0 (42 %) ali 1 (58 %). Tumorji so bili locirani na želodcu (70 %), ezofagogastričnem stiku (18 %) in požiralniku (12 %).

Primarni merili izida učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR)) in celokupno preživetje (OS), ovrednoteno pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 na osnovi testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundarna opazovana dogodka po vnaprej določenem hierarhičnem testiranju sta bila celokupno preživetje (OS) pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 1 in pri vseh randomiziranih bolnikih. Nadaljnji opazovani dogodki so vključevali delež objektivnega odziva (ORR) (BICR) pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 in vseh randomiziranih bolnikih. Pri primarni, vnaprej določeni analizi z najkrajšim obdobjem spremljanja 12,1 meseca je študija pokazala statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5. Mediana celokupnega preživetja je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašala 14,4 meseca (95-% IZ: 13,1; 16,2) v primerjavi z 11,1 meseca (95-% IZ: 10,0; 12,1) pri zdravljenju s kemoterapijo (HR = 0,71; 98,4-% IZ: 0,59; 0,86; p-vrednost < 0,0001). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašala 7,69 meseca (95-% IZ: 7,03; 9,17) v primerjavi s 6,05 meseca (95-% IZ: 5,55; 6,90) pri zdravljenju s kemoterapijo (HR = 0,68; 98-% IZ: 0,56; 0,81; p-vrednost < 0,0001). Delež objektivnega odziva je pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo znašal 60 % (95-% IZ: 55, 65) v primerjavi s 45 % (95-% IZ: 40, 50) pri zdravljenju s kemoterapijo.

Pri dopolnjeni opisni analizi pri najkrajšem obdobju spremljanja 19,4 meseca je bilo izboljšanje celokupnega preživetja konsistentno s primarno analizo. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 42 ter na sliki 32 in sliki 33.

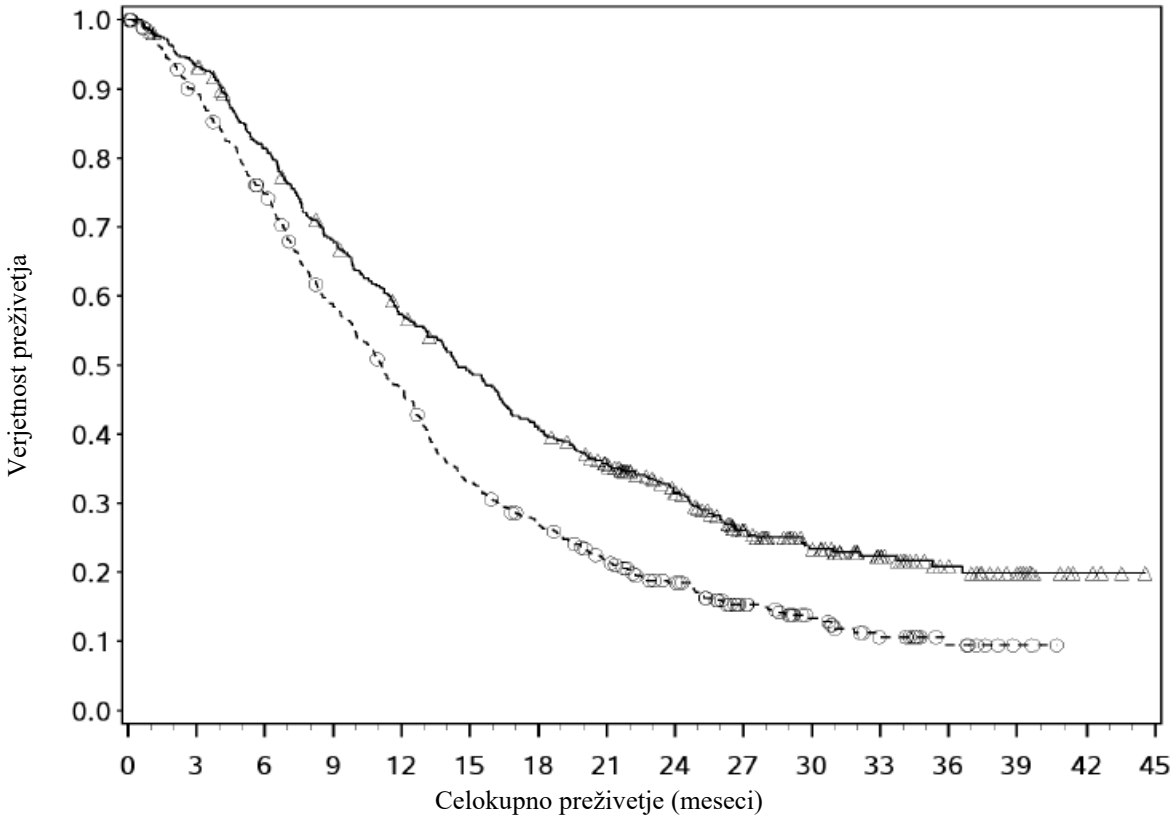
Preglednica 42: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	**kemoterapija (n = 482)**
	Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca[a]	
Celokupno preživetje		
Dogodki	344 (73 %)	397 (82 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	kemoterapija (n = 482)
Preživetje brez napredovanja bolezni[d]		
Dogodki	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Delež objektivnega odziva, n[d,e]	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95-% IZ)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Popolni odziv	12,2 %	6,7 %
Delni odziv	47,9 %	38,5 %
Trajanje odziva[d,e]		
Mediana (95-% IZ) (meseci)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Opisna analiza na osnovi podatkov na presečni dan: 4. januar 2021.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Kaplan-Meierjeva ocena.
[d] Potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).
[e] Na osnovi bolnikov z merljivo boleznijo v izhodišču.

Slika 32: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija

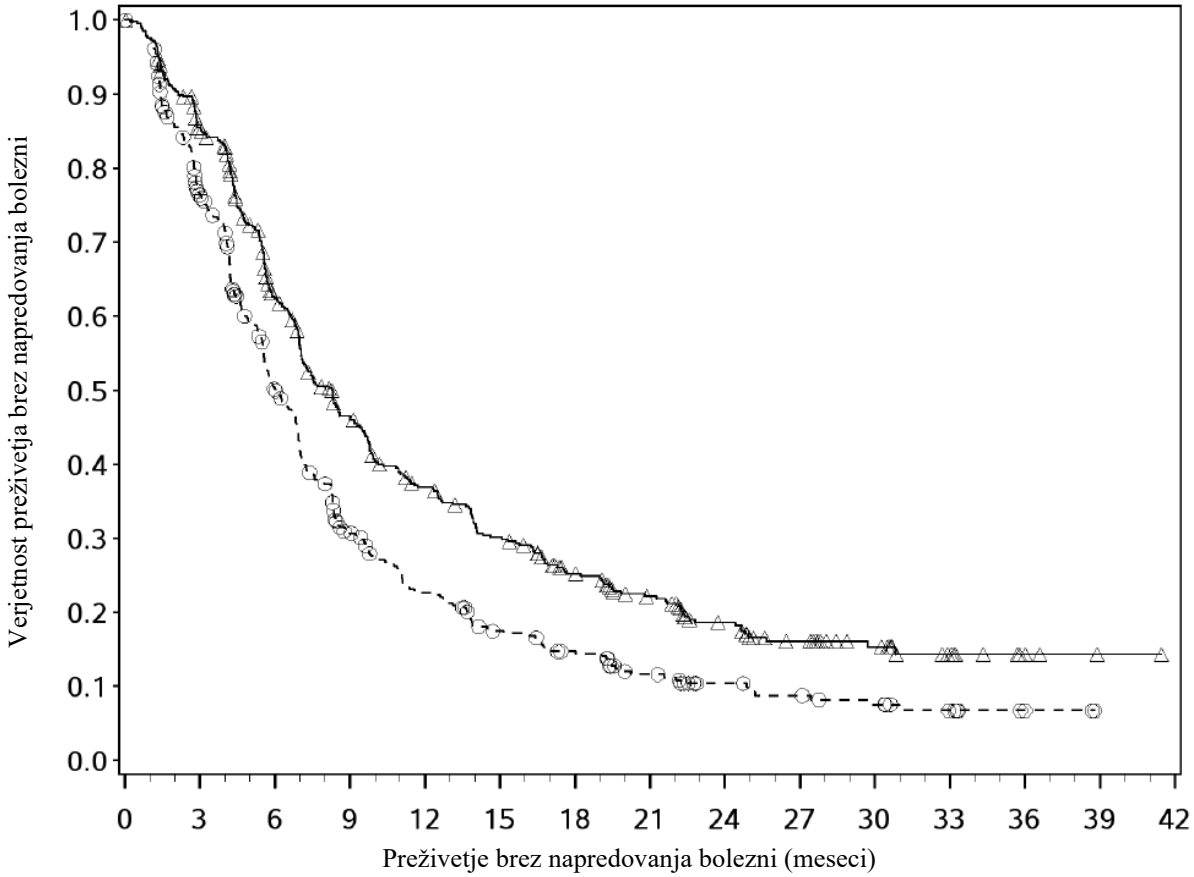
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0

kemoterapija

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

—△—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 344/473), mediana in 95-% IZ: 14,42 (13,14; 16,26)
- - -❍- - - kemoterapija (dogodki: 397/482), mediana in 95-% IZ: 11,10 (10,02; 12,09)
Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca.

Slika 33: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih s PD-L1 CPS ≥ 5 (študija CA209649)



Število ogroženih oseb

nivolumab + kemoterapija														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
kemoterapija														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— nivolumab + kemoterapija (dogodki: 342/473), mediana in 95-% IZ: 8,31 (7,03; 9,26)
- - -❍- - - kemoterapija (dogodki: 397/482), mediana in 95-% IZ: 6,05 (5,55; 6,90)
Najkrajše obdobje spremljanja 19,4 meseca.

Hepatocelularni karcinom

Intravenska oblika

Varnost in učinkovitost uporabe nivolumaba v odmerku 1 mg/kg v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke, ki ji sledi monoterapija z nivolumabom v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, pri prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (HCC) so ocenili v randomizirani, z učinkovino nadzorovani, odprti študiji 3. faze (CA2099DW). V študijo so bili vključeni odrasli bolniki (stari 18 let ali starejši) s histološko potrjenim HCC, stopnjo A po Child-Pughu, oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in brez predhodnega sistemskega zdravljenja zaradi napredovale bolezni. Ezofagogastroduodenoskopija ni bila obvezna pred vključitvijo. V študijo so bili vključeni odrasli, pri katerih bolezen ni bila primerna za kirurško in/ali lokoregionalno zdravljenje ali pa je po tovrstnem zdravljenju napredovala. Predhodno neoadjuvantno ali adjuvantno sistemsko zdravljenje je bilo dovoljeno. Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zasevki v možganih ali leptomeningah, predhodno presaditvijo jeter, anamnezo jetrne encefalopatije (v obdobju 12 mesecev od randomizacije), klinično pomembnim ascitesom, zdravstvenimi stanji, ki jih je treba zdraviti z zdravili za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti, okužbo z virusom HIV ali aktivno sočasno okužbo z

virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV) ali HBV in virusom hepatitisa D (HDV) so iz študije izključili. Randomizacija je bila stratificirana glede na etiologijo (HBV oz. HCV oz. nevirusni vzrok), makrovaskularno invazijo in/ali razširjenost zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in vrednosti alfa-fetoproteina (≥ 400 ali < 400 ng/ml).

Skupno 668 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom (n = 335) ali zdravilom po izbiri raziskovalca (n = 333), bodisi lenvatinibom ali sorafenibom. V skupini, ki je prejemala zdravilo po izbiri raziskovalca, je 85 % zdravljenih bolnikov prejemalo lenvatinib, 15 % pa sorafenib. Bolniki v skupini, ki je prejemala nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom, so prejeli nivolumab v odmerku 1 mg/kg vsake 3 tedne v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 3 mg/kg vsake 3 tedne za največ 4 odmerke in nato nivolumab v monoterapiji v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Bolniki v skupini, ki je prejemala zdravilo po izbiri raziskovalca, so prejemali bodisi lenvatinib v odmerku 8 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso < 60 kg) ali 12 mg peroralno na dan (če so imeli telesno maso ≥ 60 kg) oziroma sorafenib v odmerku 400 mg peroralno dvakrat na dan. Zdravljenje je trajalo, dokler bolezen ni napredovala, se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki oziroma do 24 mesecev. Bolniki, pri katerih je bilo kombinirano zdravljenje prekinjeno zaradi neželenega učinka, pripisanega ipilimumabu, so lahko nadaljevali z zdravljenjem z nivolumabom kot samostojnim zdravilom. Vrednotenje tumorja so izvedli ob izhodišču, po randomizaciji v 9. tednu in 16. tednu, nato vsakih 8 tednov do 48. tedna, po tem pa vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni, prekinitve zdravljenja ali začetka nadaljnjega zdravljenja.

Izhodiščne lastnosti so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starosti je bila 66 let (razpon: 20–89), 53 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 16 % bolnikov pa ≥ 75 let; 53 % bolnikov je bilo belcev, 44 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 2,2 % je bilo temnopoltih, 82 % je bilo moških. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG v izhodišču je bila 0 (71 %) ali 1 (29 %). Štiriintrideset odstotkov (34 %) bolnikov je imelo okužbo s HBV, 28 % je imelo okužbo s HCV, 36 % pa jih ni imelo dokazane okužbe s HBV ali HCV. Devetnajst odstotkov (19 %) bolnikov je imelo alkoholno jetrno bolezen, 11 % pa je imelo nealkoholno maščobno jetrno bolezen. Večina bolnikov je ob izhodišču imela bolezen stopnje C po BCLC (73 %), 19 % je imelo stopnjo B, 6 % pa stopnjo A. Ocene po Child-Pughu 5, 6 in ≥ 7 je imelo 77 %, 20 % oziroma 3 % bolnikov. Skupno 54 % bolnikov je imelo razširjenost zunaj jeter, 25 % je imelo makrovaskularno invazijo in 33 % je imelo vrednosti AFP ≥ 400 µg/l.

Študija je pokazala statistično pomembno korist za OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje po izbiri raziskovalca, tj. z lenvatinibom ali sorafenibom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 43 in na sliki 34.

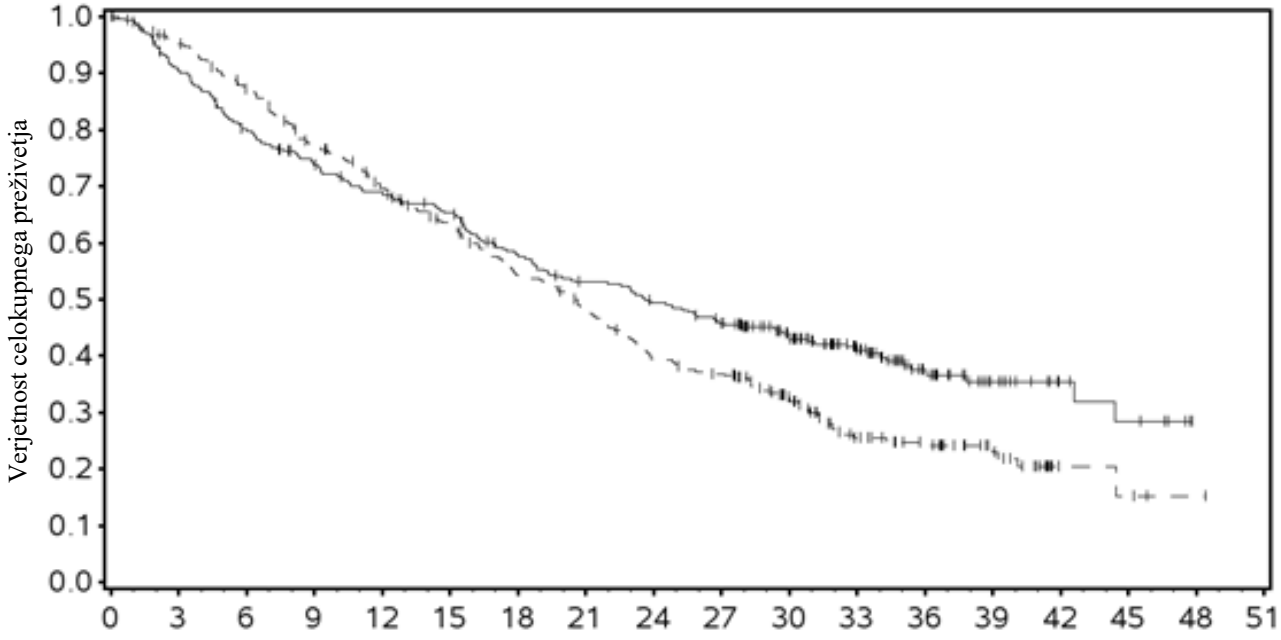
Preglednica 43: Rezultati učinkovitosti pri prvi liniji zdravljenja HCC (CA2099DW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	**lenvatinib ali sorafenib (n = 333)**
Celokupno preživetje		
Dogodki	194 (58 %)	228 (68 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0180	
Delež celokupnega odziva, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95-% IZ)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-vrednost[e]	< 0,0001	
Popolni odziv (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Delni odziv (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib ali sorafenib (n = 333)
Trajanje odziva (meseci)[d]		
Mediana	30,4	12,9
(95-% IZ)	(21,2; ni podatka)	(10,2; 31,2)

[a] Najkrajše obdobje spremljanja 26,8 meseca. Mediana spremljanja 35,2 meseca.
[b] Na osnovi stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.
[c] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa log-rank. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,0257.
[d] Po oceni BICR na podlagi meril RECIST različice 1.1.
[e] Na osnovi 2-stranskega stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel. Meja za statistično pomembnost: p-vrednost ≤ 0,025.

Slika 34: Kaplan-Meierjeva krivulja OS pri prvi liniji zdravljenja bolnikov s HCC (CA2099DW)



Število ogroženih oseb

nivolumab + ipilimumab

335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0

zdravilo po izbiri raziskovalca

333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— nivolumab + ipilimumab (dogodki: 194/335), mediana in 95-% IZ: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - lenvatinib ali sorafenib (dogodki: 228/333), mediana in 95-% IZ: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatrična populacija

Subkutana oblika
Namenskih študij zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom OPDIVO raztopina za injiciranje za subkutano uporabo za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih neoplazem (razen neoplazem osrednjega živčevja ter neoplazem krvotvornega in limfatičnega tkiva, ki niso Hodgkinov limfom) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost pri starejših bolnikih

O posebnih razlikah v varnosti in učinkovitosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki (< 65 let) niso poročali. Pri bolnikih s SCCHN, bolnikih z adjuvantno zdravljenim melanomom in bolnikih z adjuvantno zdravljenim rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika, starih 75 let ali starejših, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko nivolumaba v obliki raztopine za injiciranje so ocenili z uporabo metode populacijske farmakokinetike. Farmakokinetiko so preučevali pri odmerku 1200 mg, ki so ga dajali v večkratnih odmerkih vsake 4 tedne.

Časovno povprečna koncentracija nivolumaba v serumu v obdobju 28 dni (Cavgd28) je pokazala neinferiornost subkutanega nivolumaba (77,4 µg/ml) v primerjavi z intravenskim nivolumabom (36,9 µg/ml), pri čemer je bilo razmerje geometrijskih sredin 2,098 (90-% IZ: 2,001; 2,200). Najnižja koncentracija nivolumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{minss}) je pokazala neinferiornost subkutanega nivolumaba (122,2 µg/ml) v primerjavi z intravenskim nivolumabom (68,9 µg/ml), pri čemer je bilo razmerje geometrijskih sredin 1,774 (90-% IZ: 1,633; 1,927).

Absorpcija

Povprečna konstanta hitrosti absorpcije (Ka) nivolumaba v obliki raztopine za injiciranje je bila 0,0123 h^{-1} (oziroma 0,295 $dneva^{-1}$), njegova biološka uporabnost (F) pa 78,8 %. Najvišje koncentracije so se pojavile po približno 6 dneh.

Porazdelitev

Geometrijska sredina (KV%) volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss) je 6,32 l (21,3 %).

Izločanje

Očistek (CL – clearance) nivolumaba v obliki raztopine za injiciranje pri človeku se sčasoma zmanjšuje, pri čemer je pri bolnikih z RCC povprečno največje zmanjšanje (KV%) za 24,6 % (15,8 %) glede na izhodiščne vrednosti privedlo do geometrijske sredine (KV%) očistka v stanju dinamičnega ravnovesja (CLss) 7,18 ml/h (52,3 %); zmanjšanje CLss ne velja za klinično pomembno.

Geometrijska sredina (KV%) razpolovnega časa izločanja (t1/2) je 26,5 dneva (32,1 %).

Posebne populacije

Naslednja dejavnika nista imela klinično pomembnega vpliva na biološko uporabnost nivolumaba v obliki raztopine za injiciranje: spol in stanje telesne zmogljivosti. Naslednji dejavniki niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek nivolumaba v obliki raztopine za injiciranje: telesna masa (od 35 do 153 kg), spol, ocenjena hitrost glomerulne filtracije (od 24 do 124 ml/min/1,73 m^2) ali stanje telesne zmogljivosti.

Okvara ledvic
V analizah populacijske farmakokinetike za intravenski nivolumab so vpliv okvare ledvic na očistek nivolumaba ovrednotili pri bolnikih z blago (GFR < 90 in ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n = 379), zmerno (GFR < 60 in ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) ali s hudo (GFR < 30 in ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter
V analizah populacijske farmakokinetike za intravenski nivolumab so vpliv okvare jeter na očistek nivolumaba ovrednotili pri bolnikih z različnimi vrstami tumorjev (NSCLC, SCLC, melanom, RCC, SCCHN, UC, GC in cHL) z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin 1,0 × do 1,5 × ZMN ali AST > ZMN po kriterijih ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta za disfunkcijo jeter; n = 351) ter pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin od > 1,5 × do 3 × ZMN in katera koli vrednost AST; n = 10) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (celokupni bilirubin in AST ≤ ZMN; n = 3096). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Podobne rezultate so opazili pri bolnikih s HCC (blaga okvara jeter: n = 152; zmerna okvara jeter: n = 13). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 × ZMN in katera koli vrednost AST) uporabe nivolumaba niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje PD-L1 signalne poti poruši toleranco za plod in poveča izgube plodov. Vpliv nivolumaba na prenatalni in postnatalni razvoj so raziskovali pri opicah, ki so prejemale nivolumab dvakrat na teden od začetka organogeneze v prvem trimesečju do kotitve. Izpostavljenost je bila bodisi 8-krat bodisi 35-krat večja od izpostavljenosti človeka pri uporabi kliničnega odmerka 3 mg/kg nivolumaba (na osnovi vrednosti AUC). Poročali so o od odmerka odvisnem povečanju izgub plodov in o večji neonatalni umrljivosti od tretjega trimesečja dalje.

Preostali mladiči samic, ki so prejemale nivolumab, so preživeli do predvidenega časa, brez kliničnih znakov, povezanih z uporabo zdravila, sprememb v normalnem razvoju, vplivov na maso organov ali makroskopskih in mikroskopskih patoloških sprememb. Rezultati indeksov rasti, pa tudi teratogeni, nevrovedenjski, imunološki in klinični patološki parametri so bili do 6 meseca po kotitvi primerljivi s kontrolno skupino. Vendar pa se na osnovi mehanizma delovanja nivolumaba pri izpostavljenosti ploda nivolumabu lahko poveča tveganje za razvoj imunsko pogojenih bolezni ali spremeni normalni imunski odziv. Pri miših z izbitim PD-1 so poročali o imunsko pogojenih boleznih.

Študij o vplivu nivolumaba na plodnost niso izvedli.

Subkutana oblika

Hialuronidaza je prisotna v večini tkiv človeškega telesa. Predklinični podatki za rekombinantno humano hialuronidazo na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vključno z opazovanimi dogodki farmakološke varnosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z rHuPH20 so pokazale embriofetalno toksičnost pri miših pri veliki sistemski izpostavljenosti, niso pa pokazale teratogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)
histidin
histidinijev klorid monohidrat
saharoza
pentetska kislina
polisorbat 80 (E433)
metionin
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Shranjevanje v injekcijski brizgi

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po prenosu iz viale v injekcijsko brizgo uporabiti takoj, saj zdravilo ne vsebuje protimikrobnega konzervansa ali bakteriostatika. Če ga ne uporabite takoj, lahko zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, ki ste ga prenesli v injekcijsko brizgo, shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo, največ 7 dni in/ali pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C in na sobni svetlobi največ 8 ur. Če čas shranjevanja preseže te omejitve, zdravilo zavrzite. Pri pripravi injekcijske brizge za injiciranje je treba zagotoviti aseptične pogoje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi injekcijske brizge glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPDIVO 300 mg raztopina za injiciranje: Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporko s plastično vijolično odstranljivo zaporko, ki vsebuje 2,5 ml raztopine za injiciranje.

OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje: Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporko s plastično oranžno odstranljivo zaporko, ki vsebuje 5 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje po eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Priprava injekcijske brizge

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je samo za enkratno uporabo in je pripravljeno za uporabo.

Zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje NE smete redčiti ali mešati z drugimi zdravili.

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je združljivo s polipropilenom, polikarbonatom, polietilenom, poliuretanom, polivinilkloridom, fluoriranim etilen propilenom in nerjavečim jeklom.

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje mora biti bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena raztopina. Pred uporabo vizualno preglejte zdravilo in ga zavrzite, če je spremenilo barvo ali vsebuje tuje delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev.

Viale ne stresajte.

Izračunajte ustrezno število vial zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje, ki jih boste potrebovali glede na predpisani odmerek.

Pred odvzemom odmerka počakajte, da viala(e) doseže(jo) sobno temperaturo.

Za odvzem zdravila iz viale sta potrebni injekcijska brizga in igla za prenos zdravila. Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje se lahko aplicira subkutano z uporabo podkožne igle za injiciranje velikosti 23G–25G ali kompleta za subkutano aplikacijo (npr. s krilci/metuljčkom).

Odvzemite potrebni volumen glede na priporočeni odmerek, tj. 5 ml (600 mg), 7,5 ml (900 mg) ali 10 ml (1200 mg).

Podkožno iglo za injiciranje morate pritrditi na injekcijsko brizgo tik pred aplikacijo zdravila, da preprečite zamašitev.

Priporočljivo je, da pripravljeni odmerek uporabite takoj.

Če ga morate shraniti (glejte poglavje 6.3), pred tem na konico injekcijske brizge namestite pokrovček.

Če ga boste shranjevali v hladilniku, pred aplikacijo pustite, da raztopina doseže sobno temperaturo.

Odstranjevanje
Morebitno neuporabljeno raztopino, ki ostane v viali, zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1014/005
EU/1/15/1014/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. junij 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irska

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo OPDIVO na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo OPDIVO, imeli dostop do kartice za bolnika/prejeli kartico za bolnika.

- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Pri zdravljenju z zdravilom OPDIVO se lahko poveča tveganje za:
  - Imunsko pogojeni pnevmonitis
  - Imunsko pogojeni kolitis
  - Imunsko pogojeni hepatitis
  - Imunsko pogojeni nefritis in okvaro delovanja ledvic
  - Imunsko pogojene endokrinopatije
  - Imunsko pogojene neželene učinke na kožo
  - Druge imunsko pogojene neželene učinke

- Znake ali simptome varnostnih tveganj in navodilo, kdaj poiskati zdravniško pomoč.

- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravljenje z zdravilom OPDIVO.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
1. Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bi podrobneje pojasnili prispevek ipilimumaba k učinkovitosti in toksičnosti kombiniranega režima zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate randomizirane, klinične študije, ki učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja z nivolumabom in ipilimumabom primerja z zdravljenjem z nivolumabom v monoterapiji pri predhodno nezdravljenih odraslih bolnikih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom in z ustreznim spektrom ravni ekspresije PD-L1. To študijo je treba izvesti v skladu z dogovorjenim protokolom.	28. februar 2027
2. Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bi podrobneje opredelili učinkovitost nivolumaba pri adjuvantnem zdravljenju odraslih z mišično invazivnim urotelijskim karcinomom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti podatke o celokupnem preživetju iz druge vmesne analize in končne analize celokupnega preživetja v študiji 3. faze CA209274 za populacijo s PD-L1 ≥ 1 %.	31. december 2027
3. Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bi podrobneje opredelili učinkovitost nivolumaba pri adjuvantnem zdravljenju odraslih in mladostnikov, starih 12 in starejših, z melanomom v stadiju IIB ali IIC, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti podatke o celokupnem preživetju iz petletne analize celokupnega preživetja v študiji 3. faze CA20976K.	31. maj 2027

Opis	Do datuma
4. Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Da bi podrobneje opredelili dolgoročno učinkovitost zdravila OPDIVO kot neoadjuvantnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji, za zdravljenje operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka z visokim tveganjem za ponovitev pri odraslih bolnikih, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 ≥ 1 %, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate končne analize OS v randomizirani, dvojno slepi študiji 3. faze CA20977T.	30. junij 2027

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
nivolumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala s 4 ml vsebuje 40 mg nivolumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 100 mg nivolumaba.
Ena viala z 12 ml vsebuje 120 mg nivolumaba.
Ena viala s 24 ml vsebuje 240 mg nivolumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1014/001 40 mg viala
EU/1/15/1014/002 100 mg viala
EU/1/15/1014/003 240 mg viala
EU/1/15/1014/004 120 mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 300 mg raztopina za injiciranje
nivolumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg nivolumaba v 2,5 ml raztopine.
En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg nivolumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetinska kislina, polisorbat 80, metionin, voda za injekcije. Za nadaljnje informacije pred uporabo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

300 mg/2,5 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo
za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1014/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje
nivolumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg nivolumaba v 5 ml raztopine.
En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg nivolumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetska kislina, polisorbat 80, metionin, voda za injekcije. Za nadaljnje informacije pred uporabo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

600 mg/5 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo
za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1014/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA

OPDIVO 10 mg/ml sterilni koncentrat
nivolumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala z 12 ml vsebuje 120 mg nivolumaba.
Ena viala s 24 ml vsebuje 240 mg nivolumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

sterilni koncentrat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
i.v. uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1014/003 240 mg viala
EU/1/15/1014/004 120 mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

OPDIVO 10 mg/ml sterilni koncentrat
nivolumab
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

OPDIVO 300 mg raztopina za injiciranje
nivolumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg/2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje
nivolumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

600 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
nivolumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate med zdravljenjem kartico za bolnika pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo OPDIVO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo OPDIVO
3. Kako uporabljati zdravilo OPDIVO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila OPDIVO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo OPDIVO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo OPDIVO uporabljamo za zdravljenje:
- napredovalega melanoma (vrsta kožnega raka) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših
- melanoma po popolni kirurški odstranitvi pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših (zdravljenje po kirurškem posegu imenujemo adjuvantno zdravljenje)
- napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pri odraslih
- nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pred kirurško odstranitvijo ali pred in po kirurški odstranitvi pri odraslih (zdravljenje pred kirurškim posegom imenujemo neoadjuvantno zdravljenje; zdravljenje po kirurškem posegu imenujemo adjuvantno zdravljenje)
- malignega mezotelioma plevre (vrsta raka, ki prizadene poprsnico, serozno mreno, ki pokriva površino pljuč) pri odraslih
- napredovalega karcinoma ledvičnih celic (napredovalega ledvičnega raka) pri odraslih
- napredovalega klasičnega Hodgkinovega limfoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših
- klasičnega Hodgkinovega limfoma, ki se je ponovil ali se ni odzval na predhodno zdravljenje, vključno z avtologno presaditvijo matičnih celic (presaditev telesu lastnih krvotvornih celic) pri odraslih
- klasičnega Hodgkinovega limfoma, ki se je ponovil ali se ni odzval na eno predhodno zdravljenje, pri otrocih, starih 5 let in starejših, mladostnikih in odraslih, starih do 30 let
- napredovalega raka glave in vratu pri odraslih
- napredovalega urotelijskega karcinoma (raka sečnega mehurja in sečil) pri odraslih
- urotelijskega karcinoma po popolni kirurški odstranitvi pri odraslih
- napredovalega kolorektalnega raka (raka debelega črevesa ali danke) pri odraslih
- napredovalega raka požiralnika pri odraslih
- raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po kemoradioterapiji in kirurškem posegu pri odraslih
- napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika (raka želodca ali požiralnika) pri odraslih
- neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (raka jeter) pri odraslih

Učinkovina zdravila OPDIVO je nivolumab. Nivolumab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki prepozna in se pritrdi na posebno ciljno mesto v telesu.

Nivolumab se pritrdi na ciljno beljakovino, imenovano receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1), ki lahko zavre aktivnost celic T (vrsta belih krvnih celic, ki so sestavni del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Nivolumab s pritrditvijo na PD-1 zavre njegovo delovanje in prepreči, da bi le-ta zavrl delovanje celic T. Na ta način pomaga povečati njihovo aktivnost proti melanomskim, pljučnim, ledvičnim ali limfatičnim rakavim celicam, rakavim celicam glave in vratu, rakavim celicam sečnega mehurja, debelega črevesa, danke, želodca, požiralnika ali ezofagogastričnega stika.

Zdravilo OPDIVO se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo OPDIVO

Zdravila OPDIVO ne smete prejeti
- če ste **alergični** na nivolumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, **se posvetujte z zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom uporabe zdravila OPDIVO se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo lahko povzroči:
- **težave s srcem**, kot so spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca ali nenormalen srčni ritem.
- **težave s pljuči**, kot so težave z dihanjem ali kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč (pljučnica ali bolezen pljučnega intersticija).
- **drisko** (vodeno, kašasto ali mehko blato) ali kateri koli simptom **vnetja črevesa** (kolitis), kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu.
- **vnetje jeter (hepatitis).** Znaki in simptomi hepatitisa lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja jeter, rumeno obarvanje oči ali kože (zlatenica), bolečino v desnem predelu trebuha ali utrujenost.
- **vnetje ali težave z ledvicami.** Znaki in simptomi lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja ledvic ali zmanjšanje volumna izločenega seča.
- **težave z žlezami, ki izločajo hormone** (vključno s hipofizo, ščitnico, obščitnično žlezo in nadledvičnimi žlezami). Težave lahko vplivajo na delovanje teh žlez. Znaki in simptomi okvare delovanja teh žlez lahko vključujejo izčrpanost (ekstremno utrujenost), spremembe telesne mase ali glavobol, znižane ravni kalcija v krvi in motnje vida.
- **sladkorno bolezen**, vključno z resnim, včasih smrtno nevarnim stanjem zaradi kopičenja kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza). Simptomi lahko vključujejo neobičajno močan občutek lakote ali žeje, pogostejšo potrebo po izpraznjevanju sečnega mehurja, zmanjšanje telesne mase, utrujenost ali težave z jasnim razmišljanjem, sladek ali sadni zadah v izdihanem zraku, sladek ali kovinski priokus v ustih, spremembo vonja seča ali znoja, siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečino v trebuhu in globoko ali hitro dihanje.
- **vnetje kože**, ki lahko napreduje do hude kožne reakcije (znane kot toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom). Znaki in simptomi hude kožne reakcije lahko vključujejo izpuščaj, srbenje in luščenje kože (lahko s smrtnim izidom).
- **vnetje mišic**, kot so miokarditis (vnetje srčne mišice), miozitis (vnetje mišic) in rabdomioliza (okorelost mišic in sklepov, mišični krč). Znaki in simptomi lahko vključujejo bolečino v mišicah, okorelost, oslabelost, bolečino v prsnem košu ali hudo utrujenost.
- **zavrnitev presadka čvrstega organa.**
- **bolezen presadka proti gostitelju.**
- **hemofagocitno limfohistiocitozo**. Redka bolezen, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč sicer normalnih celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, nagnjenost k podplutbam, anomalije ledvic in težave s srcem.
- **sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis:** prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), ki lahko povzroči bolečino v prsnem košu, oteženo dihanje, nereden in/ali hiter srčni utrip, vnetje mišic (miozitis), ki lahko povzroči

bolečino v mišicah, in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis).

Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov ali če znaki ali simptomi postajajo hujši, **o tem nemudoma obvestite zdravnika**. **Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.** Zdravnik vam lahko:
- predpiše uporabo drugih zdravil, da prepreči zaplete in ublaži simptome,
- zadrži naslednji odmerek zdravila OPDIVO,
- ali zdravljenje z zdravilom OPDIVO ukine.

Ti znaki in simptomi so **včasih zakasneli** in se lahko pojavijo šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Pred uvedbo zdravljenja bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje, med zdravljenjem pa opravljal **krvne preiskave**.

Preden boste prejeli zdravilo OPDIVO, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:
- če imate **avtoimunsko bolezen** (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice);
- če imate **melanom očesa**;
- če ste se predhodno zdravili z ipilimumabom, drugim zdravilom za zdravljenje melanoma, in so se pojavili **resni neželeni učinki** tega zdravila;
- če vam je zdravnik povedal, da se je **rak razširil v možgane**;
- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč;**
- če se zdravite z **zdravili, ki zavirajo imunski sistem;**
- če imate vrsto limfoma, ki ga imenujemo **Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance** (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma).

Zdravilo OPDIVO deluje na imunski sistem. Lahko povzroči vnetje v delih vašega telesa. Tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice). Pri vas se lahko pojavijo tudi pogosti izbruhi avtoimunske bolezni, ki so v večini primerov blagi.

Zapleti po presaditvi matičnih celic z uporabo darovalčevih matičnih celic (alogenska presaditev) po zdravljenju z zdravilom OPDIVO. Ti zapleti so lahko hudi in se lahko končajo s smrtjo. V primeru alogenske presaditve matičnih celic vas bo zdravnik nadziral glede znakov morebitnih zapletov.

Otroci in mladostniki
Zdravila OPDIVO se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, razen pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, z melanomom ali predhodno nezdravljenim klasičnim Hodgkinovim limfomom ter otrocih, starih 5 let in starejših, in mladostnikih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom.

Druga zdravila in zdravilo OPDIVO
Preden boste prvič prejeli zdravilo OPDIVO, obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki zavira imunski sistem, kot so kortikosteroidi. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila OPDIVO. Med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO pa vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje s kortikosteroidi za ublažitev katerega koli možnega neželenega učinka, ki se lahko pojavi med zdravljenjem. Takšno zdravljenje ne vpliva na učinek zdravila OPDIVO.
Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem **ne jemljite nobenega drugega zdravila**, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje
Obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, načrtujete zanositev ali dojite.

Med nosečnostjo zdravila OPDIVO ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila OPDIVO pri nosečnicah niso znani, vendar pa obstaja možnost, da učinkovina nivolumab škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO in še vsaj 5 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila OPDIVO uporabljati **učinkovito obliko kontracepcije**.
- Če med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO zanosite, o tem **obvestite zdravnika**.

Ni znano, če se zdravilo OPDIVO izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. O dojenju med ali po zdravljenju z zdravilom OPDIVO se **posvetujte z zdravnikom**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo OPDIVO, samo ali v kombinaciji z ipilimumabom ali drugimi zdravili za zdravljenje raka, ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar pa morate biti vseeno pozorni, da zdravilo OPDIVO pri vas nima negativnih vplivov na tovrstne aktivnosti.

Zdravilo OPDIVO vsebuje natrij
Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (soli), o tem pred prvim prejemom zdravila OPDIVO **obvestite zdravnika**. To zdravilo vsebuje 2,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na en ml koncentrata. Zdravilo OPDIVO vsebuje 10 mg natrija na 4-ml vialo, 25 mg natrija na 10-ml vialo, 30 mg natrija na 12-ml vialo oziroma 60 mg natrija na 24-ml vialo, kar je enako 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oziroma 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)
To zdravilo vsebuje 0,94 mg polisorbata 80 v eni 4-ml viali; 2,14 mg polisorbata 80 v eni 10-ml viali; 2,6 mg polisorbata 80 v eni 12-ml viali oziroma 5,0 mg polisorbata 80 v eni 24-ml viali. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo lahko najdete tudi na kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da imate kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokažete partnerju ali osebam, ki skrbijo za vas.

3. Kako uporabljati zdravilo OPDIVO

Odmerek zdravila OPDIVO
Pri uporabi zdravila OPDIVO samostojno je priporočeni odmerek bodisi 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne, odvisno od indikacije.

Pri uporabi zdravila OPDIVO samostojno za zdravljenje kožnega raka pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 50 kg je priporočeni odmerek bodisi 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne. Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 50 kg je priporočeni odmerek bodisi 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsaka 2 tedna ali 6 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje kožnega raka pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 1 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 50 kg 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne, pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 50 kg pa 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsaka 2 tedna ali 6 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka ledvic je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa ali danke je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase ali 240 mg za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja), odvisno od načina zdravljenja. Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od načina zdravljenja.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje malignega mezotelioma plevre je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka požiralnika je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsaka 2 tedna ali 360 mg vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo (doksorubicin, vinblastin in dakarbazin) za zdravljenje napredovalega klasičnega Hodgkinovega limfoma pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 80 kg) je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna 6 ciklov. Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, s telesno maso manj kot 80 kg je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase vsaka 2 tedna 6 ciklov.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje neoperabilnega ali napredovalega raka jeter je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 1 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za največ 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja), odvisno od načina zdravljenja. Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od načina zdravljenja.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg vsake 3 tedne pred kirurško odstranitvijo, nato pa 480 mg vsake 4 tedne po posegu.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega raka požiralnika je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg vsake 3 tedne ali 240 mg vsaka 2 tedna.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje urotelijskega karcinoma je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg nivolumaba vsake 3 tedne v do 6 ciklih, nato pa sledi zdravljenje z zdravilom OPDIVO v monoterapiji bodisi v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna **ali** v odmerku 480 mg vsake 4 tedne, ki ga bolnik prejme v obliki intravenske infuzije.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 360 mg vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravilo OPDIVO uporablja v kombinaciji z ipilimumabom, priporočeni odmerek zdravila OPDIVO pa je 360 mg vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom za zdravljenje napredovalega raka ledvic je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z brentuksimab vedotinom za zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega klasičnega Hodgkinovega limfoma je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 3 mg/kg vsake 3 tedne 4 do 6 ciklov.

Odvisno od potrebnega odmerka bodo ustrezno količino zdravila OPDIVO pred uporabo razredčili z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Za potreben odmerek bo morda treba uporabiti več kot eno vialo zdravila OPDIVO.

Način uporabe zdravila OPDIVO
Zdravilo OPDIVO boste prejeli v bolnišnici pod nadzorom zdravnika z ustreznimi izkušnjami.

Zdravilo OPDIVO boste prejeli v obliki kapljične infuzije v veno (intravensko). Infuzija bo trajala 30 minut ali 60 minut, zdravilo pa boste prejemali vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali. Zdravljenje z zdravilom OPDIVO bo trajalo, dokler bo prisotna njegova korist oziroma dokler boste zdravilo prenašali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje kožnega raka, napredovalega raka ledvic, napredovalega raka debelega črevesa ali danke ali neoperabilnega ali napredovalega raka jeter boste pri največ 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne, odvisno od načina zdravljenja. Pri nadaljevanju zdravljenja (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut ali 60 minut, prejemali vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje malignega mezotelioma plevre boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka požiralnika boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsaka 2 tedna ali vsake 3 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne. Pri uporabi zdravila OPDIVO po posegu za adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo (doksorubicin, vinblastin in dakarbazin) za zdravljenje napredovalega klasičnega Hodgkinovega limfoma boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsaka 2 tedna.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega raka požiralnika boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne ali vsaka 2 tedna, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje urotelijskega karcinoma boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsaka 2 tedna, vsake 3 tedne ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo za zdravljenje napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut ali 60 minut, prejemali vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z brentuksimab vedotinom za zdravljenje ponovljenega ali neodzivnega klasičnega Hodgkinovega limfoma boste infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali

vsake 3 tedne. V 1. ciklu boste 1. dan prejeli brentuksimab vedotin, 8. dan pa zdravilo OPDIVO. V 2.–6. ciklu boste isti dan najprej prejeli brentuksimab vedotin, nato pa vsaj 30 minut po končanem infundiranju brentuksimab vedotina še zdravilo OPDIVO.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom je treba najprej aplicirati kemoterapijo, nato pa sledi še aplikacija zdravila OPDIVO na isti dan.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka boste najprej prejeli zdravilo OPDIVO, nato pa še drugo zdravilo.

Če niste prejeli odmerka zdravila OPDIVO
Zelo pomembno je, da prejmete vse predvidene odmerke zdravila OPDIVO. Če ob dogovorjenem terminu niste uspeli priti, se o prejemu naslednjega odmerka zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo OPDIVO
Če zdravljenje prekinete, lahko učinek zdravila izostane. Zdravljenja z zdravilom OPDIVO ne smete prekiniti, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate o zdravljenju ali uporabi zdravila dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Za razumevanje uporabe drugih zdravil preberite tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

Pozorni morate biti na pomembne simptome vnetja. Zdravilo OPDIVO deluje na imunski sistem in lahko povzroči vnetje posameznih delov telesa. Vnetje lahko resno škoduje telesu, nekatera vnetna stanja pa lahko tudi ogrozijo življenje, zato jih je treba ustrezno zdraviti ali zdravljenje z zdravilom OPDIVO prekiniti.

Pri uporabi **zdravila OPDIVO kot edinega zdravila** so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- zmanjšanje apetita, zvišane vrednosti krvnega sladkorja (hiperglikemija)
- glavobol
- oteženo dihanje (dispneja), kašelj
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), bruhanje, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtje
- kožni izpuščaj, včasih z mehurčki, srbenje
- bolečina v mišicah, kosteh (mišično-skeletna bolečina) in sklepih (artralgija)
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- resna okužba pljuč (pljučnica), bronhitis
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila, alergijska reakcija (vključno z življenjsko nevarno alergijsko reakcijo)

- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase), prekomerno delovanje ščitnice (kar lahko povzroči hitro utripanje srca, znojenje in zmanjšanje telesne mase), oteklina žleze ščitnice
- dehidracija, zmanjšanje telesne mase, znižane vrednosti krvnega sladkorja (hipoglikemija)
- vnetje živcev (kar lahko povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah ali nogah), omotica
- zamegljen vid, suhe oči
- hitro utripanje srca, nenormalen srčni ritem
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- vnetje pljuč (pljučnica, za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem), nabiranje tekočine okrog pljuč
- vnetje črevesa (kolitis), razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), suha usta
- sprememba barve kože v zaplatah (vitiligo), suha koža, rdečina kože, neobičajno izpadanje ali redčenje las
- vnetje sklepov (artritis)
- odpoved ledvic (vključno z nenadno odpovedjo delovanja ledvic)
- bolečina, bolečina v prsnem košu, edem (otekanje)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- povečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- kronična bolezen, povezana s kopičenjem vnetnih celic v različnih organih in tkivih, najpogosteje v pljučih (sarkoidoza)
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (parni žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize, žleze, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna, sladkorna bolezen
- zvišanje vrednosti kislin v krvi (metabolična acidoza)
- okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabelost (polinevropatija), vnetje živcev, ki je posledica napada telesa na lastno tkivo, s posledično odrevenelostjo, oslabelostjo, občutkom zbadanja ali pekočo bolečino (avtoimunska nevropatija)
- vnetje oči (kar povzroči bolečino in rdečino)
- vnetje srčne mišice, vnetje mrene, ki obdaja srce, in nabiranje tekočine okrog srca (bolezni perikardija), spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca
- nabiranje tekočine v pljučih
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), vnetje želodca (gastritis)
- vnetje jeter (hepatitis), zapora žolčnih izvodil (holestaza)
- bolezen kože z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekriti s srebrnimi luskami (luskavica), bolezen kože obraza, pri kateri so nos in lica neobičajno rdeči (rozacea), resno kožno stanje, pri katerem se na koži pojavijo rdeči, pogosto srbeči madeži, podobni izpuščaju pri ošpicah, ki se začnejo na okončinah, včasih pa tudi na obrazu in ostalih delih telesa (multiformni eritem), koprivnica (srbeč, izbokel izpuščaj)
- vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)
- sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis: prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), vnetje mišic (miozitis) in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- začasno in reverzibilno nekužno vnetje zaščitnih ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- bolezen, ki povzroči vnetje ali povečanje bezgavk (Kikuchijev limfadenitis)
- kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza), zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabelost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), izguba zaščitne ovojnice živčnih celic (demielinizacija), stanje pri katerem mišice oslabijo in se hitro utrudijo (miastenijski sindrom), vnetje možganov
- vnetje vidnega živca, ki lahko povzroči popolno ali delno izgubo vida (optični nevritis)
- vnetna bolezen krvnih žil
- razjeda tankega črevesa

- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnsonov sindrom)
- bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjögrenov sindrom), bolečina v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesne vadbe (miopatija), vnetje mišic (miozitis), okorelost mišic in sklepov, mišični krč (rabdomioliza)
- vnetje ledvic, vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):
- obolenje, pri katerem imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza)
- zavrnitev presadka čvrstega organa
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)
- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter ovojnice ušesa, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom)
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis/transverzni mielitis)
- spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (sklerozni lihen ali druge bolezni iz skupine lihen)

Pri uporabi **zdravila OPDIVO v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka** so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost in resnost neželenih učinkov lahko variira glede na uporabljena zdravila za zdravljenje raka):

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- alergijska reakcija, reakcije, povezane z infundiranjem zdravila
- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase), prekomerno delovanje ščitnice (kar lahko povzroči hitro utripanje srca, znojenje in zmanjšanje telesne mase)
- zmanjšanje apetita, zmanjšanje telesne mase, znižanje vrednosti albumina v krvi, zvišane (hiperglikemija) ali znižane (hipoglikemija) vrednosti krvnega sladkorja
- vnetje živcev (kar povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah in nogah), glavobol, omotica, sprememba čuta za okušanje
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- oteženo dihanje (dispneja), kašelj, hripavost (disfonija)
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), zaprtje, bruhanje, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), prebavne motnje (dispepsija)
- kožni izpuščaj, včasih z mehurčki, srbenje, bolečina v dlaneh ali podplatih: izpuščaj ali rdečina kože, skelenje in občutljivost, ki se razvije v simetrično rdečino, oteklino in bolečino, predvsem na dlaneh in podplatih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije)
- bolečina v sklepih (artralgija), bolečina v mišicah in kosteh (mišično-skeletna bolečina), mišični krči

- presežek beljakovin v urinu
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura, edem (otekanje)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- resna okužba pljuč (pljučnica), bronhitis, vnetje oči (konjunktivitis)
- povečanje števila nekaterih belih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev z zvišano telesno temperaturo
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize, žleze, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna, oteklina žleze ščitnice, sladkorna bolezen
- dehidracija, znižanje vrednosti fosfatov v krvi
- občutek odrevenelosti in zbadanja (parestezija)
- stalno zvenenje ali piskanje v ušesu (tinitus)
- zamegljen vid, suhe oči
- hitro utripanje srca, nenormalen srčni ritem, vnetna bolezen krvnih žil
- nastanek krvnega strdka v krvni žili (tromboza)
- vnetje pljuč (pljučnica, za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem), kopičenje tekočine okrog pljuč, krvni strdki, krvavitev iz nosu
- vnetje črevesa (kolitis), vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), suha usta, vnetje želodca (gastritis), bolečina v ustni votlini, hemoroidi (zlata žila)
- vnetje jeter
- sprememba barve kože v zaplatah (vključno z vitiligom), rdečina kože, neobičajno izpadanje ali redčenje las, sprememba barve las, koprivnica (srbeč izpuščaj), sprememba barve kože ali nenormalna potemnitev kože (hiperpigmentacija kože), suha koža
- vnetje sklepov (artritis), oslabelost mišic, bolečina v mišicah
- odpoved ledvic (vključno z nenadno odpovedjo delovanja ledvic)
- bolečina, bolečina v prsnem košu, mrzlica
- splošno slabo počutje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza)
- zvišanje vrednosti kislin v krvi
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabelost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabelost (polinevropatija), padajoče stopalo (pareza peronealnega živca), vnetje živcev, ki je posledica napada telesa na lastno tkivo, s posledično odrevenelostjo, oslabelostjo, občutkom zbadanja ali pekočo bolečino (avtoimunska nevropatija), mišična oslabelost in utrujenost brez zmanjšanja mišične mase (miastenija gravis ali miastenijski sindrom)
- vnetje možganov
- vnetje oči (kar povzroči bolečino in rdečino)
- spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca, počasno utripanje srca, vnetje srčne mišice
- predrtje črevesa, vnetje dvanajstnika, pekoča bolečina v jeziku (glosodinija)
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (Stevens-Johnsonov sindrom), bolezen kože z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekriti s srebrnimi luskami (luskavica), resno kožno stanje, pri katerem se na koži pojavijo rdeči, pogosto srbeči madeži, podobni izpuščaju pri ošpicah, ki se začnejo na okončinah, včasih pa tudi na obrazu in ostalih delih telesa (multiformni eritem), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (druge bolezni iz skupine lihen)
- občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesne vadbe (miopatija), vnetje mišic (miozitis), okorelost mišic in sklepov, vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija), poškodba čeljustne kosti, nenormalna odprtina med dvema telesnima deloma, npr. med organom ali krvno žilo in drugo strukturo (fistula)

- vnetje ledvic, vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha
- sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis: prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), vnetje mišic (miozitis) in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- začasno in reverzibilno nekužno vnetje zaščitnih ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- kronična bolezen, povezana s kopičenjem vnetnih celic v različnih organih in tkivih, najpogosteje v pljučih (sarkoidoza)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)
- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter ovojnice ušesa, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom)
- vnetje vidnega živca, ki lahko povzroči popolno ali delno izgubo vida (optični nevritis)
- vnetje živcev
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis/transverzni mielitis)
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (toksična epidermalna nekroliza), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (sklerozni lihen)
- kronična bolezen sklepov (spondiloartropatija), bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjögrenov sindrom), mišični krč (rabdomioliza)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):
- obolenje, pri katerem imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza)
- zavrnitev presadka čvrstega organa
- vnetje mrene, ki obdaja srce, in nabiranje tekočine okrog srca (bolezni perikardija)

Če se pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**. Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.

Spremembe, ugotovljene pri preiskavah
Zdravilo OPDIVO lahko samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili povzroči spremembe v izvidih preiskav, ki jih bo opravil zdravnik. Te spremembe so:
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišanje vrednosti jetrnih encimov aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze, gama-glutamiltransferaze ali alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina, odpadnega presnovka v krvi)
- nenormalni izvidi delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v krvi)
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje maščobe, in zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje škrob
- zvišanje ali znižanje vrednosti kalcija ali kalija
- zvišanje ali znižanje vrednosti magnezija ali natrija v krvi
- zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona
- zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi
- zvišanje vrednosti holesterola v krvi

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se **posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila OPDIVO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Neodprta viala je lahko pri kontrolirani sobni temperaturi do 25 °C in sobni svetlobi shranjena do 48 ur.

Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo OPDIVO
- Učinkovina je nivolumab.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg nivolumaba.
Ena viala vsebuje 40 mg (v 4 ml), 100 mg (v 10 ml), 120 mg (v 12 ml) ali 240 mg (v 24 ml) nivolumaba.

- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetska kislina, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo OPDIVO vsebuje natrij” in “Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)”).

Izgled zdravila OPDIVO in vsebina pakiranja
OPDIVO koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje nekaj svetlih delcev.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo s 4 ml zdravila, 1 vialo z 10 ml zdravila, 1 vialo z 12 ml zdravila ali 1 vialo s 24 ml zdravila.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvajalec
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in aplikacija zdravila OPDIVO

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Izračun odmerka
Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo s koncentratom zdravila OPDIVO.

Nivolumab v monoterapiji

Predpisani odmerek za odrasle je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso, odvisno od indikacije.

Melanom (napredovali melanom ali adjuvantno zdravljenje) pri mladostnikih. Predpisani odmerek za mladostnike, stare 12 let in starejše, s telesno maso najmanj 50 kg je 240 mg ali 480 mg. Za

mladostnike, stare 12 let in starejše, s telesno maso manj kot 50 kg je predpisani odmerek podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku.

- **Celotni odmerek nivolumaba** v mg = telesna masa bolnika v kg × predpisani odmerek v mg/kg.
- **Volumen koncentrata zdravila OPDIVO** za pripravo odmerka (ml) = celotni odmerek nivolumaba v mg, deljeno z 10 (jakost koncentrata zdravila OPDIVO je 10 mg/ml).

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku (glejte zgoraj).

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju malignega mezotelioma plevre

Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju napredovalega raka debelega črevesa in danke

Predpisani odmerek za bolnika lahko temelji na telesni masi bolnika (3 mg/kg) ali pa je 240 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju napredovalega raka požiralnika

Predpisani odmerek za bolnika lahko temelji na telesni masi bolnika (3 mg/kg) ali pa je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom pri zdravljenju neoperabilnega ali napredovalega raka jeter

Predpisani odmerek za bolnika temelji na telesni masi (1 mg/kg).

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka

Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo (doksorubicin, vinblastin in dakarbazin) pri zdravljenju napredovalega klasičnega Hodgkinovega limfoma

Predpisani odmerek za odrasle in mladostnike (stare 12 let in starejše, s telesno maso najmanj 80 kg) je 240 mg.
Predpisani odmerek za mladostnike, stare 12 let in starejše, s telesno maso manj kot 80 kg, temelji na telesni masi (3 mg/kg).

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju napredovalega raka požiralnika

Predpisani odmerek za bolnika je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika

Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ali 240 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo

Predpisani odmerek za bolnika je 360 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom

Predpisani odmerek nivolumaba za bolnika je 240 mg ali 480 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom

Predpisani odmerek za bolnika je podan v mg/kg. Na osnovi predpisanega odmerka izračunajte celotni odmerek, ki ga boste aplicirali bolniku (glejte zgoraj).

Priprava raztopine za infundiranje
Pri pripravi raztopine za infundiranje **morate zagotoviti aseptične pogoje**.

Zdravilo OPDIVO se lahko aplicira intravensko:
- **brez redčenja**, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo

ali
- **po redčenju** v skladu z naslednjimi navodili:
  - končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 1 do 10 mg/ml;
  - skupni volumen infuzije ne sme preseči 160 ml. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, skupni volumen infuzije ne sme preseči 4 ml na kilogram telesne mase bolnika.

- Za redčenje koncentrata zdravila OPDIVO lahko uporabite:
  - 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
  - 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

1. KORAK
- Koncentrat zdravila OPDIVO preglejte glede prisotnosti trdnih delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Koncentrat zdravila OPDIVO je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje kakršne koli delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev, vialo zavrzite.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila OPDIVO izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo.

2. KORAK
- Koncentrat prenesite v sterilno, izpraznjeno steklenico ali intravenski vsebnik (PVC ali poliolefin).
- Po potrebi koncentrat razredčite s potrebno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo se lahko koncentrat prenese neposredno v napolnjene vreče, ki vsebujejo ustrezno količino 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje.
- Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija
OPDIVO raztopine za infundiranje ne smete aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolus injekcije.

OPDIVO raztopino za infundiranje morate aplicirati **v obliki 30-minutne ali 60-minutne intravenske infuzije, odvisno od odmerka in indikacije**.

OPDIVO raztopine za infundiranje ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Za infundiranje morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo.

Uporabite infuzijski sistem in sterilni, nepirogeni linijski filter, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

OPDIVO raztopina za infundiranje je kompatibilna:
- z vsebniki iz PVC-ja,
- z vsebniki iz poliolefina,
- s steklenicami,

- z infuzijskimi sistemi iz PVC-ja,
- z linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po končanem infundiranju odmerka nivolumaba infuzijsko linijo sperite z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

Shranjevanje in rok uporabnosti

Zaprte viale

Zdravilo OPDIVO **shranjujte v hladilniku** (2 °C do 8 °C). Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila OPDIVO ne smete zamrzovati.
Neodprta viala je lahko pri kontrolirani sobni temperaturi do 25 °C in sobni svetlobi shranjena do 48 ur.

Zdravila OPDIVO ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Raztopina zdravila OPDIVO, pripravljena za infundiranje

V nadaljevanju je prikazana dokazana kemijska in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje od trenutka njene priprave (navedeni časi vključujejo tudi obdobje same aplikacije zdravila):

Priprava raztopine za infundiranje	**Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo**	
	Shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo	**Shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) in sobni svetlobi**
Nerazredčena ali razredčena z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje	30 dni	24 ur (od skupnih 30 dni shranjevanja)
Razredčena s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje	7 dni	8 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja)

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj, ne glede na uporabljeno sredstvo za redčenje. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 7 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja) pri sobni temperaturi (≤ 25 °C). Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba zagotoviti aseptične pogoje.

Odstranjevanje
Neporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

OPDIVO 300 mg raztopina za injiciranje
OPDIVO 600 mg raztopina za injiciranje
nivolumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate med zdravljenjem kartico za bolnika pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo OPDIVO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo OPDIVO
3. Kako uporabljati zdravilo OPDIVO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila OPDIVO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo OPDIVO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo OPDIVO uporabljamo za zdravljenje:
- napredovalega melanoma (vrsta kožnega raka) pri odraslih
- melanoma po popolni kirurški odstranitvi pri odraslih (zdravljenje po kirurškem posegu imenujemo adjuvantno zdravljenje)
- napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pri odraslih
- nedrobnoceličnega pljučnega raka (vrsta pljučnega raka) pred kirurško odstranitvijo ali pred in po kirurški odstranitvi pri odraslih (zdravljenje pred kirurškim posegom imenujemo neoadjuvantno zdravljenje; zdravljenje po kirurškem posegu imenujemo adjuvantno zdravljenje)
- napredovalega karcinoma ledvičnih celic (napredovalega ledvičnega raka) pri odraslih
- napredovalega raka glave in vratu pri odraslih
- napredovalega urotelijskega karcinoma (raka sečnega mehurja in sečil) pri odraslih
- urotelijskega karcinoma po popolni kirurški odstranitvi pri odraslih
- napredovalega kolorektalnega raka (raka debelega črevesa ali danke) pri odraslih
- napredovalega raka požiralnika pri odraslih
- raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po kemoradioterapiji in kirurškem posegu pri odraslih
- napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika (raka želodca ali požiralnika) pri odraslih
- neoperabilnega ali napredovalega hepatocelularnega karcinoma (raka jeter) pri odraslih.

Učinkovina zdravila OPDIVO je nivolumab. Nivolumab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki prepozna in se pritrdi na posebno ciljno mesto v telesu.

Nivolumab se pritrdi na ciljno beljakovino, imenovano receptor za programirano celično smrt-1 (PD-1), ki lahko zavre aktivnost celic T (vrsta belih krvnih celic, ki so sestavni del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Nivolumab s pritrditvijo na PD-1 zavre njegovo delovanje in prepreči, da bi le-ta zavrl delovanje celic T. Na ta način pomaga povečati njihovo aktivnost proti melanomskim, pljučnim ali ledvičnim rakavim celicam, rakavim celicam glave in vratu, rakavim celicam sečnega mehurja, debelega črevesa, danke, želodca, požiralnika ali ezofagogastričnega stika.

Zdravilo OPDIVO se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo OPDIVO

Zdravila OPDIVO ne smete prejeti
- če ste **alergični** na nivolumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije"). Če ste negotovi, **se posvetujte z zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom uporabe zdravila OPDIVO se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo lahko povzroči:
- **težave s srcem**, kot so spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca ali nenormalen srčni ritem.
- **težave s pljuči**, kot so težave z dihanjem ali kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč (pljučnica ali bolezen pljučnega intersticija).
- **drisko** (vodeno, kašasto ali mehko blato) ali kateri koli simptom **vnetja črevesa** (kolitis), kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu.
- **vnetje jeter (hepatitis).** Znaki in simptomi hepatitisa lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja jeter, rumeno obarvanje oči ali kože (zlatenica), bolečino v desnem predelu trebuha ali utrujenost.
- **vnetje ali težave z ledvicami.** Znaki in simptomi lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja ledvic ali zmanjšanje volumna izločenega seča.
- **težave z žlezami, ki izločajo hormone** (vključno s hipofizo, ščitnico, obščitnično žlezo in nadledvičnimi žlezami). Težave lahko vplivajo na delovanje teh žlez. Znaki in simptomi okvare delovanja teh žlez lahko vključujejo izčrpanost (ekstremno utrujenost), spremembe telesne mase ali glavobol, znižane ravni kalcija v krvi in motnje vida.
- **sladkorno bolezen**, vključno z resnim, včasih smrtno nevarnim stanjem zaradi kopičenja kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza). Simptomi lahko vključujejo neobičajno močan občutek lakote ali žeje, pogostejšo potrebo po izpraznjevanju sečnega mehurja, zmanjšanje telesne mase, utrujenost ali težave z jasnim razmišljanjem, sladek ali sadni zadah v izdihanem zraku, sladek ali kovinski priokus v ustih, spremembo vonja seča ali znoja, siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečino v trebuhu in globoko ali hitro dihanje.
- **vnetje kože**, ki lahko napreduje do hude kožne reakcije (znane kot toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom). Znaki in simptomi hude kožne reakcije lahko vključujejo izpuščaj, srbenje in luščenje kože (lahko s smrtnim izidom).
- **vnetje mišic**, kot so miokarditis (vnetje srčne mišice), miozitis (vnetje mišic) in rabdomioliza (okorelost mišic in sklepov, mišični krč). Znaki in simptomi lahko vključujejo bolečino v mišicah, okorelost, oslabelost, bolečino v prsnem košu ali hudo utrujenost.
- **zavrnitev presadka čvrstega organa.**
- **bolezen presadka proti gostitelju.**
- **hemofagocitno limfohistiocitozo**. Redka bolezen, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč sicer normalnih celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, nagnjenost k podplutbam, anomalije ledvic in težave s srcem.
- **sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis:** prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), ki lahko povzroči bolečino v prsnem košu, oteženo dihanje, nereden in/ali hiter srčni utrip, vnetje mišic (miozitis), ki lahko povzroči bolečino v mišicah, in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis).

Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov ali če znaki ali simptomi postajajo hujši, **o tem nemudoma obvestite zdravnika**. **Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.**
Zdravnik vam lahko:
- predpiše uporabo drugih zdravil, da prepreči zaplete in ublaži simptome,
- zadrži naslednji odmerek zdravila OPDIVO,
- ali zdravljenje z zdravilom OPDIVO ukine.

Ti znaki in simptomi so **včasih zakasneli** in se lahko pojavijo šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Pred uvedbo zdravljenja bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje, med zdravljenjem pa opravljal **krvne preiskave**.

Preden boste prvič prejeli zdravilo OPDIVO, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:
- če imate **avtoimunsko bolezen** (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice);
- če imate **melanom očesa**;
- če ste se predhodno zdravili z ipilimumabom, drugim zdravilom za zdravljenje melanoma, in so se pojavili **resni neželeni učinki** tega zdravila;
- če vam je zdravnik povedal, da se je **rak razširil v možgane**;
- če ste kdaj imeli **vnetje pljuč;**
- če se zdravite z **zdravili, ki zavirajo imunski sistem.**

Zdravilo OPDIVO deluje na imunski sistem. Lahko povzroči vnetje v delih vašega telesa. Tveganje za te neželene učinke je lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice). Pri vas se lahko pojavijo tudi pogosti izbruhi avtoimunske bolezni, ki so v večini primerov blagi.

Zapleti po presaditvi matičnih celic z uporabo darovalčevih matičnih celic (alogenska presaditev) po zdravljenju z zdravilom OPDIVO. Ti zapleti so lahko hudi in se lahko končajo s smrtjo. V primeru alogenske presaditve matičnih celic vas bo zdravnik nadziral glede znakov morebitnih zapletov.

Otroci in mladostniki
Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo OPDIVO
Preden boste prvič prejeli zdravilo OPDIVO, obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki zavira imunski sistem, kot so kortikosteroidi. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila OPDIVO. Med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO pa vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje s kortikosteroidi za ublažitev katerega koli možnega neželenega učinka, ki se lahko pojavi med zdravljenjem. Takšno zdravljenje ne vpliva na učinek zdravila OPDIVO.
Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem **ne jemljite nobenega drugega zdravila**, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje
Obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, načrtujete zanositev ali dojite.

Med nosečnostjo zdravila OPDIVO ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila OPDIVO pri nosečnicah niso znani, vendar pa obstaja možnost, da učinkovina nivolumab škoduje nerojenemu otroku.
- Če ste v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO in še vsaj 5 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila OPDIVO uporabljati **učinkovito obliko kontracepcije**.
- Če med zdravljenjem z zdravilom OPDIVO zanosite, o tem **obvestite zdravnika**.

Ni znano, če se zdravilo OPDIVO izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. O dojenju med ali po zdravljenju z zdravilom OPDIVO se **posvetujte z zdravnikom**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Zdravilo OPDIVO, samo ali v kombinaciji z ipilimumabom, ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar pa morate biti vseeno pozorni, da zdravilo OPDIVO pri vas nima negativnih vplivov na tovrstne aktivnosti.

Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)
To zdravilo vsebuje 1,25 mg polisorbata 80 v eni 2,5-ml viali in 2,5 mg polisorbata 80 v eni 5-ml viali, kar je enako 5 mg/10 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo lahko najdete tudi na kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da imate kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokažete partnerju ali osebam, ki skrbijo za vas.

3. Kako uporabljati zdravilo OPDIVO

Odmerek zdravila OPDIVO
Pri uporabi zdravila OPDIVO samostojno z injiciranjem pod kožo (subkutanim injiciranjem) je priporočeni odmerek bodisi 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje kožnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z infundiranjem v veno, 1 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka ledvic je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z infundiranjem v veno, 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa ali danke je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z infundiranjem v veno, 3 mg nivolumaba na kilogram telesne mase ali 240 mg za prve 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja), odvisno od načina zdravljenja. Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od načina zdravljenja.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje neoperabilnega ali napredovalega raka jeter je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z infundiranjem v veno, 1 mg nivolumaba na kilogram telesne mase za največ 4 odmerke (faza kombiniranega zdravljenja), odvisno od načina zdravljenja. Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od načina zdravljenja.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega raka požiralnika je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 600 mg vsaka 2 tedna ali 900 mg vsake 3 tedne, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 900 mg vsake 3 tedne, v 3 ciklih.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, 900 mg nivolumaba vsake 3 tedne v 4 ciklih (faza kombiniranega zdravljenja)

pred kirurško odstranitvijo in 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje urotelijskega karcinoma je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo zinjiciranjem pod kožo, 900 mg nivolumaba vsake 3 tedne največ 6 ciklov (faza kombiniranega zdravljenja). Po tem je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo, bodisi 600 mg vsaka 2 tedna **ali** 1200 mg vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji s kabozantinibom za zdravljenje napredovalega raka ledvic je priporočeni odmerek zdravila OPDIVO 600 mg vsaka 2 tedna ali 1200 mg vsake 4 tedne, ki ga dajemo z injiciranjem pod kožo.

Način uporabe zdravila OPDIVO
Zdravilo OPDIVO boste prejeli pod nadzorom zdravnika z ustreznimi izkušnjami. Za potreben odmerek bo morda treba uporabiti več kot eno vialo zdravila OPDIVO.

Zdravilo OPDIVO se daje s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno, ki traja od 3 do 5 minut, vsaka 2 tedna, vsake 3 tedne ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali. Zdravljenje z zdravilom OPDIVO bo trajalo, dokler bo prisotna njegova korist oziroma dokler boste zdravilo prenašali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z ipilimumabom za zdravljenje kožnega raka, napredovalega raka ledvic, napredovalega raka debelega črevesa ali danke ali neoperabilnega ali napredovalega raka jeter boste pri največ 4 odmerkih (faza kombiniranega zdravljenja) infuzijo, ki bo trajala 30 minut, prejemali vsake 3 tedne, odvisno od načina zdravljenja. Nato boste zdravilo prejemali s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno, ki bo trajalo od 3 do 5 minut, vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsake 3 tedne (faza kombiniranega zdravljenja). Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno po kirurškem posegu za adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom).

Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega raka požiralnika vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje napredovalega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsaka 2 tedna ali vsake 3 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno v kombinaciji s kemoterapijo za zdravljenje urotelijskega karcinoma vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsake 3 tedne (faza kombiniranega zdravljenja) in nato vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne (faza zdravljenja samo z enim zdravilom), odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO s podkožnim injiciranjem v trebuh ali stegno v kombinaciji s kabozantinibom vam bodo zdravilo injicirali v 3 do 5 minutah vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga boste prejemali.

Pri uporabi zdravila OPDIVO v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka boste najprej prejeli zdravilo OPDIVO, nato pa še drugo zdravilo.

Če niste prejeli odmerka zdravila OPDIVO
Zelo pomembno je, da prejmete vse predvidene odmerke zdravila OPDIVO. Če ob dogovorjenem terminu niste uspeli priti, se o prejemu naslednjega odmerka zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo OPDIVO
Če zdravljenje prekinete, lahko učinek zdravila izostane. Zdravljenja z zdravilom OPDIVO ne smete prekiniti, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate o zdravljenju ali uporabi zdravila dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Za razumevanje uporabe drugih zdravil preberite tudi navodila za uporabo teh zdravil. Če imate o uporabi teh zdravil kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

Pozorni morate biti na pomembne simptome vnetja. Zdravilo OPDIVO deluje na imunski sistem in lahko povzroči vnetje posameznih delov telesa. Vnetje lahko resno škoduje telesu, nekatera vnetna stanja pa lahko tudi ogrozijo življenje, zato jih je treba ustrezno zdraviti ali zdravljenje z zdravilom OPDIVO prekiniti.

Pri uporabi **zdravila OPDIVO kot edinega zdravila** so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- zmanjšanje apetita, zvišane vrednosti krvnega sladkorja (hiperglikemija)
- glavobol
- oteženo dihanje (dispneja), kašelj
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), bruhanje, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtje
- kožni izpuščaj, včasih z mehurčki, srbenje
- bolečina v mišicah, kosteh (mišično-skeletna bolečina) in sklepih (artralgija)
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- resna okužba pljuč (pljučnica), bronhitis
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila, alergijska reakcija (vključno z življenjsko nevarno alergijsko reakcijo)
- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase), prekomerno delovanje ščitnice (kar lahko povzroči hitro utripanje srca, znojenje in zmanjšanje telesne mase), oteklina žleze ščitnice
- dehidracija, zmanjšanje telesne mase, znižane vrednosti krvnega sladkorja (hipoglikemija)
- vnetje živcev (kar lahko povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah ali nogah), omotica
- zamegljen vid, suhe oči
- hitro utripanje srca, nenormalen srčni ritem
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- vnetje pljuč (pljučnica, za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem), nabiranje tekočine okrog pljuč
- vnetje črevesa (kolitis), razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), suha usta

- sprememba barve kože v zaplatah (vitiligo), suha koža, rdečina kože, neobičajno izpadanje ali redčenje las
- vnetje sklepov (artritis)
- odpoved ledvic (vključno z nenadno odpovedjo delovanja ledvic)
- bolečina, bolečina v prsnem košu, edem (otekanje)
- reakcija na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- povečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- kronična bolezen, povezana s kopičenjem vnetnih celic v različnih organih in tkivih, najpogosteje v pljučih (sarkoidoza)
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (parni žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize, žleze, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna, sladkorna bolezen
- zvišanje vrednosti kislin v krvi (metabolična acidoza)
- okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabelost (polinevropatija), vnetje živcev, ki je posledica napada telesa na lastno tkivo, s posledično odrevenelostjo, oslabelostjo, občutkom zbadanja ali pekočo bolečino (avtoimunska nevropatija)
- vnetje oči (kar povzroči bolečino in rdečino)
- vnetje srčne mišice, vnetje mrene, ki obdaja srce, in nabiranje tekočine okrog srca (bolezni perikardija), spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca
- nabiranje tekočine v pljučih
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), vnetje želodca (gastritis)
- vnetje jeter (hepatitis), zapora žolčnih izvodil (holestaza)
- bolezen kože z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekriti s srebrnimi luskami (luskavica), bolezen kože obraza, pri kateri so nos in lica neobičajno rdeči (rozacea), resno kožno stanje, pri katerem se na koži pojavijo rdeči, pogosto srbeči madeži, podobni izpuščaju pri ošpicah, ki se začnejo na okončinah, včasih pa tudi na obrazu in ostalih delih telesa (multiformni eritem), koprivnica (srbeč, izbokel izpuščaj)
- vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)
- sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis: prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), vnetje mišic (miozitis) in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- začasno in reverzibilno nekužno vnetje zaščitnih ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- bolezen, ki povzroči vnetje ali povečanje bezgavk (Kikuchijev limfadenitis)
- kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza), zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabelost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), izguba zaščitne ovojnice živčnih celic (demielinizacija), stanje pri katerem mišice oslabijo in se hitro utrudijo (miastenijski sindrom), vnetje možganov
- vnetje vidnega živca, ki lahko povzroči popolno ali delno izgubo vida (optični nevritis)
- vnetna bolezen krvnih žil
- razjeda tankega črevesa
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (toksična epidermalna nekroliza ali Stevens-Johnsonov sindrom)
- bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjögrenov sindrom), bolečina v mišicah, občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesne vadbe (miopatija), vnetje mišic (miozitis), okorelost mišic in sklepov, mišični krč (rabdomioliza)
- vnetje ledvic, vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha

- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):
- obolenje, pri katerem imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza)
- zavrnitev presadka čvrstega organa
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)
- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter ovojnice ušesa, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom)
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis/transverzni mielitis)
- spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (sklerozni lihen ali druge bolezni iz skupine lihen)

Pri uporabi **zdravila OPDIVO v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka** so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost in resnost neželenih učinkov lahko variira glede na uporabljena zdravila za zdravljenje raka):

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), belih krvnih celic (celice, ki so pomembne za obrambo pred okužbami) ali trombocitov (celice, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi)
- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase), prekomerno delovanje ščitnice (kar lahko povzroči hitro utripanje srca, znojenje in zmanjšanje telesne mase)
- zmanjšanje apetita, zmanjšanje telesne mase, znižanje vrednosti albumina v krvi, zvišane (hiperglikemija) ali znižane (hipoglikemija) vrednosti krvnega sladkorja
- vnetje živcev (kar povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekoč občutek v rokah in nogah), glavobol, omotica, sprememba čuta za okušanje
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- oteženo dihanje (dispneja), kašelj, hripavost (disfonija)
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), zaprtje, bruhanje, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, razjede in vnetje ustne sluznice (stomatitis), prebavne motnje (dispepsija)
- kožni izpuščaj, včasih z mehurčki, srbenje, bolečina v dlaneh ali podplatih: izpuščaj ali rdečina kože, skelenje in občutljivost, ki se razvije v simetrično rdečino, oteklino in bolečino, predvsem na dlaneh in podplatih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije)
- bolečina v sklepih (artralgija), bolečina v mišicah in kosteh (mišično-skeletna bolečina), mišični krči
- presežek beljakovin v urinu
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura, edem (otekanje)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- resna okužba pljuč (pljučnica), bronhitis, vnetje oči (konjunktivitis)
- povečanje števila nekaterih belih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev z zvišano telesno temperaturo
- alergijska reakcija, reakcije, povezane z infundiranjem zdravila
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), zmanjšano delovanje (hipopituitarizem) ali vnetje (hipofizitis) hipofize, žleze, ki leži v koščeni vdolbini lobanjskega dna, oteklina žleze ščitnice, sladkorna bolezen

- dehidracija, znižanje vrednosti fosfatov v krvi
- občutek odrevenelosti in zbadanja (parestezija)
- stalno zvenenje ali piskanje v ušesu (tinitus)
- zamegljen vid, suhe oči
- hitro utripanje srca, nenormalen srčni ritem, vnetna bolezen krvnih žil
- nastanek krvnega strdka v krvni žili (tromboza)
- vnetje pljuč (pljučnica, za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem), kopičenje tekočine okrog pljuč, krvni strdki, krvavitev iz nosu
- vnetje črevesa (kolitis), vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), suha usta, vnetje želodca (gastritis), bolečina v ustni votlini, hemoroidi (zlata žila)
- vnetje jeter
- sprememba barve kože v zaplatah (vključno z vitiligom), rdečina kože, neobičajno izpadanje ali redčenje las, sprememba barve las, koprivnica (srbeč izpuščaj), sprememba barve kože ali nenormalna potemnitev kože (hiperpigmentacija kože), suha koža
- vnetje sklepov (artritis), oslabelost mišic, bolečina v mišicah
- odpoved ledvic (vključno z nenadno odpovedjo delovanja ledvic)
- bolečina, bolečina v prsnem košu, mrzlica
- splošno slabo počutje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- kopičenje kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza)
- zvišanje vrednosti kislin v krvi
- začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabelost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), okvara živcev, ki povzroči odrevenelost in oslabelost (polinevropatija), padajoče stopalo (pareza peronealnega živca), vnetje živcev, ki je posledica napada telesa na lastno tkivo, s posledično odrevenelostjo, oslabelostjo, občutkom zbadanja ali pekočo bolečino (avtoimunska nevropatija), mišična oslabelost in utrujenost brez zmanjšanja mišične mase (miastenija gravis ali miastenijski sindrom), vnetje možganov
- vnetje oči (kar povzroči bolečino in rdečino)
- spremembe ritma ali hitrosti utripanja srca, počasno utripanje srca, vnetje srčne mišice
- predrtje črevesa, vnetje dvanajstnika, pekoča bolečina v jeziku (glosodinija)
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (Stevens-Johnsonov sindrom), bolezen kože z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekriti s srebrnimi luskami (luskavica), resno kožno stanje, pri katerem se na koži pojavijo rdeči, pogosto srbeči madeži, podobni izpuščaju pri ošpicah, ki se začnejo na okončinah, včasih pa tudi na obrazu in ostalih delih telesa (multiformni eritem), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (druge bolezni iz skupine lihen)
- občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesne vadbe (miopatija), vnetje mišic (miozitis), okorelost mišic in sklepov, vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija), poškodba čeljustne kosti, nenormalna odprtina med dvema telesnima deloma, npr. med organom ali krvno žilo in drugo strukturo (fistula)
- vnetje ledvic, vnetje sečnega mehurja. Znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha
- sindrom prekrivanja miokarditisa, miozitisa in miastenije gravis: prekrivanje dveh ali treh stanj, ki vključujejo vnetje srčne mišice (miokarditis), vnetje mišic (miozitis) in stanje, ki lahko povzroči oslabelost in utrujenost mišic (miastenija gravis)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- začasno in reverzibilno nekužno vnetje zaščitnih ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)
- kronična bolezen, povezana s kopičenjem vnetnih celic v različnih organih in tkivih, najpogosteje v pljučih (sarkoidoza)
- zmanjšano delovanje obščitnične žleze
- skupek presnovnih zapletov, ki se pojavijo po zdravljenju raka, za katere so značilne visoke vrednosti kalija in fosfata v krvi ter nizke vrednosti kalcija v krvi (sindrom tumorske lize)

- vnetna bolezen (najverjetneje avtoimunskega izvora), ki prizadene oči, kožo ter ovojnice ušesa, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom)
- vnetje vidnega živca, ki lahko povzroči popolno ali delno izgubo vida (optični nevritis)
- vnetje živcev
- bolečina, odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah ali nogah, težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, nezmožnostjo zadrževanja urina, težavami pri uriniranju in zaprtjem (mielitis/transverzni mielitis)
- hudo luščenje kože, ki se lahko konča s smrtjo (toksična epidermalna nekroliza), spremembe na katerem koli predelu kože in/ali spolovilu, ki so povezane z izsušitvijo, stanjšanjem, srbenjem in bolečino (sklerozni lihen)
- kronična bolezen sklepov (spondiloartropatija), bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjögrenov sindrom), mišični krč (rabdomioliza)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, njihova pogostnost pa ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti):
- obolenje, pri katerem imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociti in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza)
- zavrnitev presadka čvrstega organa
- vnetje mrene, ki obdaja srce, in nabiranje tekočine okrog srca (bolezni perikardija)

Če se pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem **nemudoma obvestite zdravnika**. Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili.

Spremembe, ugotovljene pri preiskavah
Zdravilo OPDIVO lahko samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili povzroči spremembe v izvidih preiskav, ki jih bo opravil zdravnik. Te spremembe so:
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišanje vrednosti jetrnih encimov aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze, gama-glutamiltransferaze ali alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina, odpadnega presnovka v krvi)
- nenormalni izvidi delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v krvi)
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje maščobe, in zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje škrob
- zvišanje ali znižanje vrednosti kalcija ali kalija
- zvišanje ali znižanje vrednosti magnezija ali natrija v krvi
- zvišanje vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona
- zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi
- zvišanje vrednosti holesterola v krvi

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se **posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila OPDIVO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neporabljene raztopine za injiciranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo OPDIVO
- Učinkovina je nivolumab.

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg nivolumaba.
Ena 2,5-ml viala vsebuje 300 mg nivolumaba.
Ena 5-ml viala vsebuje 600 mg nivolumaba.

Druge sestavine zdravila so rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetska kislina, polisorbat 80 (E433), metionin in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo OPDIVO vsebuje polisorbat 80 (E433)”).

Izgled zdravila OPDIVO in vsebina pakiranja
Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je bistra do opalescentna, brezbarvna do svetlorumena tekočina, ki lahko vsebuje nekaj svetlih delcev.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo 1 stekleno vialo z 2,5 ml ali 1 stekleno vialo s 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvajalec
Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

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

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

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

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za preprečevanje napak pri uporabi zdravila je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da bo bolnik prejel ustrezno predpisano obliko zdravila (intravensko ali subkutano).

Priprava in aplikacija zdravila OPDIVO

Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Izračun odmerka
Za aplikacijo celotnega odmerka boste morda potrebovali več kot eno vialo zdravila OPDIVO.

Nivolumab v monoterapiji
Predpisani odmerek za bolnika je 600 mg ali 1200 mg ne glede na telesno maso, odvisno od indikacije.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri neoadjuvantnem zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka
Predpisani odmerek za bolnika je 900 mg ne glede na telesno maso.

Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka
Predpisani odmerek za bolnika je 900 mg ne glede na telesno maso v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine (faza neoadjuvantnega zdravljenja). Nato je po kirurškem posegu (faza adjuvantnega zdravljenja) predpisani odmerek za bolnika 1200 mg v monoterapiji (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju napredovalega raka požiralnika
Predpisani odmerek za bolnika je 600 mg ali 1200 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika
Predpisani odmerek za bolnika je 600 mg ali 900 mg ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju urotelijskega karcinoma
Predpisani odmerek za bolnika je 900 mg (faza kombiniranega zdravljenja) oziroma 600 mg ali 1200 mg (faza zdravljenja samo z enim zdravilom) ne glede na telesno maso.

Nivolumab v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju napredovalega raka ledvic
Predpisani odmerek nivolumaba za bolnika je 600 mg ali 1200 mg ne glede na telesno maso.

Priprava injekcije
- Preglejte vialo zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje glede delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumena tekočina. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje kakršne koli delce, razen nekaj prosojnih do belih delcev, vialo zavrzite.
- Počakajte, da viala oziroma viale (odvisno od predpisanega odmerka) dosežejo sobno temperaturo.
- Z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo in iglo za prenos zdravila odvzemite potrebni volumen zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje.

Aplikacija
Zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje ne smete aplicirati intravensko.

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje aplicirajte subkutano **v 3 do 5 minutah** v subkutano tkivo trebuha ali stegna z uporabo podkožne igle velikosti 23G–25G ali kompleta za subkutano aplikacijo (npr. s krilci/metuljčkom).

Pri naslednjih injiciranjih menjavajte mesta injiciranja. Ne injicirajte v predele z občutljivo, pordelo ali podpluto kožo ali v predele z brazgotinami ali materinimi znamenji. Če aplikacijo zdravila prekinete, z njo nadaljujte na istem ali drugem mestu.

Na mesto, ki ste ga uporabili za injiciranje zdravila OPDIVO raztopina za injiciranje, ne aplicirajte drugih subkutanih zdravil.

Zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje je kompatibilno s/z:
- polipropilenom,
- polikarbonatom,
- polietilenom,
- poliuretanom,
- polivinilkloridom,
- fluoriranim etilen propilenom,
- nerjavečim jeklom.

Shranjevanje in rok uporabnosti

Zaprte viale
Zdravilo OPDIVO **shranjujte v hladilniku** (2 °C do 8 °C). Viale shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila OPDIVO ne smete zamrzovati.

Zdravila OPDIVO ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viale poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjevanje v injekcijski brizgi
Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po prenosu iz viale v injekcijsko brizgo uporabiti takoj, saj zdravilo ne vsebuje protimikrobnega konzervansa ali bakteriostatika. Če ga ne uporabite takoj, lahko zdravilo OPDIVO raztopina za injiciranje, ki ste ga prenesli v injekcijsko brizgo, shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo, največ 7 dni in/ali pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C in na sobni svetlobi največ 8 ur. Če čas shranjevanja preseže te

omejitve, zdravilo zavrzite. Pri pripravi injekcijske brizge za injiciranje je treba zagotoviti aseptične pogoje.

Odstranjevanje
Neporabljene raztopine za injiciranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.