

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OPDIVO 600 mg injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 120 mg nivolumabu.

Jedna 5ml lahvička obsahuje 600 mg nivolumabu.

Nivolumab je produkován v buňkách vaječníků čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirá až opalizující, bezbarvá až žlutá tekutina, v podstatě bez viditelných částic. Roztok má pH 5,5–6,5 a osmolalitu 296–444 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Přípravek OPDIVO je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých (viz bod 4.2).

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1 (viz body 4.4 a 5.1).

Adjuvantní léčba melanomu

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami, kteří podstoupili kompletní resekci (viz bod 5.1).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic po předchozí chemoterapii u dospělých.

Renální karcinom (RCC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých.

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů se středním nebo vysokým rizikem (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s kabozantinibem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých progredujícího při nebo po léčbě založené na terapii platinovými deriváty (viz bod 5.1).

Uroteliální karcinom (UC)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (viz body 4.2 a 5.1).

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, *muscle invasive urothelial carcinoma*) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC (viz bod 5.1).

Kolorektální karcinom (CRC) s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability-high)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou v následujících případech:

- první linie léčby neresekovatelného nebo metastazujícího kolorektálního karcinomu (viz body 4.2 a 5.1);
- léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu (viz body 4.2 a 5.1).

Skvamózní karcinom jícnu (ESCC)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinomem jícnu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$.

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinomem jícnu po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny.

Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální junkce s reziduálním onemocněním po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii (viz bod 5.1).

Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých pacientů s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 .

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a řídit lékař se zkušenostmi s léčbou nádorů.

Pacienti, kteří v současné době dostávají intravenózní nivolumab v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií nebo kabozantinibem, mohou přejít na injekční roztok OPDIVO.

Testování na PD-L1

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem OPDIVO vybíráni na základě nádorové exprese PD-L1 hodnocené pomocí diagnostického zdravotnického prostředku in-vitro (IVD) s označením CE. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, má se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Vyšetření MSI/MMR

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem OPDIVO vybíráni na základě stavu MSI-H/dMMR nádoru hodnoceného pomocí diagnostického zdravotnického prostředku in-vitro (IVD) s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, má se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkování

OPDIVO v monoterapii

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg nivolumabu každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg nivolumabu každé 4 týdny (viz bod 5.1).

Pokud je pacienty třeba převést z dávkování 600 mg každé 2 týdny na 1 200 mg každé 4 týdny, má se první dávka 1 200 mg podat 2 týdny po poslední 600 mg dávce. Naopak pokud je pacienty třeba převést z dávkování 1 200 mg každé 4 týdny na 600 mg každé 2 týdny, má se první dávka 600 mg podat 4 týdny po poslední dávce 1 200 mg.

OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem

Melanom

Intravenózní podání – OPDIVO fáze kombinace

Doporučená dávka infuzního roztoku OPDIVO je 1 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek.

Subkutánní podání – OPDIVO fáze monoterapie

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1). První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá dávka 600 mg každé 2 týdny, nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá dávka 1 200 mg každé 4 týdny.

Renální karcinom

Intravenózní podání – OPDIVO fáze kombinace

Doporučená dávka infuzního roztoku OPDIVO je 3 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek.

Subkutánní podání – OPDIVO fáze monoterapie

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny. První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá dávka 600 mg každé 2 týdny, nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá dávka 1 200 mg každé 4 týdny.

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

První linie léčby CRC s dMMR nebo MSI-H

Intravenózní podání – OPDIVO fáze kombinace

Doporučená dávka je 240 mg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaná intravenózně každé 3 týdny v maximálně 4 dávkách.

Subkutánní podání – OPDIVO fáze monoterapie

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny. Ve fázi monoterapie má být první dávka nivolumabu podána 3 týdny po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu. Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Léčba CRC s dMMR nebo MSI-H po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu v první linii

Intravenózní podání – OPDIVO fáze kombinace

Doporučená dávka je 3 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek.

Subkutánní podání – OPDIVO fáze monoterapie

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny. Ve fázi monoterapie má být první dávka nivolumabu podána 3 týdny po poslední dávce intravenózní kombinace nivolumabu a ipilimumabu.

OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem

Renální karcinom

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny v kombinaci s 40 mg kabozantinibu podávaného perorálně každý den.

OPDIVO v kombinaci s chemoterapií

Skvamózní karcinom jícnu

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je buď 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny podávaná v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální žlázy nebo jícnu

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je 600 mg v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny podávaná každé 2 týdny (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Léčba neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu v první linii

Intravenózní podání – OPDIVO fáze kombinace

Doporučená dávka infuzního roztoku OPDIVO je 360 mg podávaných intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů.

Subkutánní podání – OPDIVO fáze monoterapie

Doporučená dávka injekčního roztoku OPDIVO je 600 mg každé 2 týdny, **nebo** 1 200 mg každé 4 týdny (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců od první dávky, podle toho, co nastane dříve.

Délka léčby

Léčba přípravkem OPDIVO buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší (a až do maximální doby léčby, pokud je pro danou indikaci uvedena).

U adjuvantní léčby je maximální délka léčby přípravkem OPDIVO 12 měsíců.

Léčba přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem má pokračovat do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů, u kterých nedojde k progresi onemocnění. Léčba kabozantinibem má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) kabozantinibu.

Byly pozorovány atypické odpovědi (t.j. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo výskyt nových malých lézí během prvních měsíců léčby s následným zmenšením nádorové masy. U klinicky stabilních pacientů s počáteční progresí onemocnění se doporučuje v léčbě nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem pokračovat, dokud není progresse potvrzena.

Zvyšování nebo snižování dávky během léčby přípravkem OPDIVO v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušení nebo vysazení dávky. Pokyny pro trvalé ukončení léčby nebo přerušení dávek jsou uvedeny v tabulce 1. Podrobné pokyny pro řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4. Pokud je nivolumab podáván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, je nutné se seznámit se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) těchto dalších léčivých přípravků ohledně jejich dávkování.

Tabulka 1: Doporučená úprava léčby přípravkem OPDIVO nebo přípravkem OPDIVO v kombinaci

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida 3. stupně OPDIVO v monoterapii	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	OPDIVO + ipilimumab ^a	Trvale ukončete léčbu.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
POZNÁMKA: pacienti s RCC léčení přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů viz pokyny pro dávkování uvedené níže za touto tabulkou.	Zvýšení AST, ALT nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza 2. nebo 3. stupně, hypertyreóza, hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin 2. stupně, diabetes mellitus 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu. Léčba by měla pokračovat v případě hormonální substituční léčby ^b do doby, dokud nejsou přítomny žádné symptomy.
	Hypotyreóza 4. stupně Hypertyreóza 4. stupně Hypofyzitida 4. stupně Adrenální insuficience 3. nebo 4. stupně Diabetes mellitus 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Vyrážka 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).
Imunitně podmíněná myokarditida	Myokarditida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy ^c
	Myokarditida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 3 (první výskyt)	Vysaďte dávku(y).
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3; přetrvávající stupeň 2 nebo 3 i přes úpravu léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně	Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Pokud se během podávání druhé fáze léčby následující po kombinační léčbě (monoterapie nivolumabem) vyskytne průjem nebo kolitida stupně 3, léčbu trvale vysaďte.

- ^b Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.
- ^c Bezpečnost opětovného zahájení terapie ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem u pacientů, kteří již prodělali imunitně podmíněnou myokarditidu, není známa.

Léčba přípravkem OPDIVO v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky má být trvale ukončena v případě výskytu:

- nežádoucích účinků 4. stupně nebo recidivujících nežádoucích účinků 3. stupně;
- nežádoucích účinků 2. nebo 3. stupně přetrvávajících navzdory léčbě.

Pacienti léčení přípravkem OPDIVO musí dostat kartu pacienta a informace o rizicích přípravku OPDIVO (viz také příbalová informace).

Je-li přípravek OPDIVO podáván intravenózně v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité prodlevě obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta buď léčba v intravenózní kombinaci; nebo monoterapie přípravkem OPDIVO podávaná intravenózně nebo subkutánně.

Je-li přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií, je nutné se seznámit s SmPC ostatních složek kombinované léčby ohledně jejich dávkování. Pokud jsou některé složky vysazeny, v podávání ostatních složek se může pokračovat. Pokud je podávání později obnoveno, je možné pokračovat v kombinované léčbě, monoterapii přípravkem OPDIVO nebo v samotné chemoterapii na základě individuálního zhodnocení stavu pacienta.

OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem u RCC

Je-li přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem, výše uvedené úpravy léčby v tabulce 1 platí také pro přípravek OPDIVO. U zvýšení jaterních enzymů navíc u pacientů s RCC léčených přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem platí:

- Jestliže dosahuje ALT nebo AST > 3 násobek ULN ale ≤ 10 násobek ULN bez současně se vyskytující hladiny celkového bilirubinu ≥ 2 násobku ULN, je třeba vysadit přípravek OPDIVO i kabozantinib, dokud se tyto nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1. Může být zvážena léčba kortikosteroidy. Po uzdravení lze zvážit opětovné zahájení monoterapií nebo postupné opětovné zahájení terapie oběma přípravky v kombinaci. Pokud se znovu podává kabozantinib, je nutné se seznámit s SmPC pro kabozantinib.
- Jestliže dosahuje ALT nebo AST > 10 násobek ULN nebo > 3 násobek ULN se současně se vyskytující hladinou celkového bilirubinu ≥ 2 násobku ULN, je třeba trvale vysadit přípravek OPDIVO i kabozantinib a může být zvážena léčba kortikosteroidy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost injekčního roztoku OPDIVO u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) pro intravenózně podávaný nivolumab není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Porucha funkce jater

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) pro intravenózně podávaný nivolumab není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Přípravek OPDIVO musí být podáván s opatrností pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ násobek až 3násobek horní hranice

normálu [upper limit of normal - ULN] a jakékoli zvýšení AST) nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakékoli zvýšení AST).

Způsob podání

Injekční roztok OPDIVO je určen pro subkutánní podání.

Je důležité zkontrolovat štítky na lahvičkách, abyste se ujistili, že je pacientovi podávána vhodná léková forma (intravenózní nebo subkutánní) a dávka podle předpisu.

Injekční roztok OPDIVO není určen k intravenóznímu podání a musí být podáván pouze subkutánní injekcí s použitím uvedených dávek. K podání celkové dávky pacientovi může být třeba více než jedné injekční lahvičky injekčního roztoku OPDIVO. Návod k použití a zacházení s injekčním roztokem OPDIVO před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Podejte celý obsah stříkačky s injekčním roztokem OPDIVO do podkoží na břiše nebo stehně v průběhu 3 až 5 minut. Dávka se nemá rozdělit do dvou stříkaček nebo na dvě místa podání. U následujících injekcí místa vpichu střídějte. Nepodávejte injekci do míst, kde je kůže citlivá, zarudlá nebo pohmožděná, ani do míst, kde jsou jizvy nebo znaménka. Je-li podávání injekčního roztoku OPDIVO přerušeno, lze v podávání pokračovat na stejném místě podání, nebo místo změnit.

Během léčby injekčním roztokem OPDIVO mají být další léčivé přípravky pro subkutánní podání podávány přednostně do jiných míst.

OPDIVO infuzní roztok (intravenózní léková forma)

Informace o dávkování a způsobu podání jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro přípravek OPDIVO koncentrát pro infuzní roztok.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hodnocení statusu PD-L1

Při hodnocení statusu PD-L1 nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

Hodnocení statusu MSI/MMR

Při hodnocení statusu MSI-H a dMMR nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci, je nutné se před zahájením léčby seznámit se SmPC ostatních složek kombinované léčby. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se objevovaly s vyšší frekvencí, pokud byl nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem než při podávání nivolumabu v monoterapii. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly s podobnou frekvencí, když byl přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s monoterapií nivolumabem. Proto se níže uvedené pokyny týkající se imunitně podmíněných nežádoucích účinků vztahují i na další složku kombinované léčby, pokud není výslovně uvedeno jinak. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se zlepšila či zcela ustoupila po použití vhodných léčebných opatření, jako je zahájení léčby kortikosteroidy či úprava léčby (viz bod 4.2).

Mohou se vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém.

Během kombinované léčby byly také hlášeny kardiální a pulmonální nežádoucí účinky včetně plicní embolie. Pacienti mají být nepřetržitě monitorováni vzhledem ke kardiálním a pulmonálním nežádoucím účinkům, a také s ohledem na klinické známky, příznaky a laboratorní odchylky ukazující na poruchy elektrolytů a dehydrataci, a to před léčbou a pravidelně v jejím průběhu. V případě život ohrožujících nebo recidivujících závažných kardiálních nebo pulmonálních nežádoucích účinků se má nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysadit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.

U pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním (*autoimmune disease, AID*) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí po léčbě inhibitory imunitních kontrolních bodů může být zvýšené v porovnání s rizikem u pacientů bez preexistujícího AID. Kromě toho docházelo častěji ke vzplanutí základních AID, většina z nich byla ale mírná a zvládnutelná.

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem trvale vysazen.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální plicní proces, včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, ložiskové filtráty), dušnost a hypoxie. Infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním je třeba vyloučit.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně musíte ukončit podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně.

U (symptomatické) pneumonitidy 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně a musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem.

Imunitně podmíněná kolitida

Při léčbě monoterapií nivolumabu nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány závažné průjemy nebo kolitida (viz bod 4.8). Pacienti sprůjemem a dalšími symptomy kolitidy, jako je

bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. U pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy byla hlášena cytomegalovirová (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru. Infekční a jiné možné etiologie je třeba vyloučit; musí se tedy provést laboratorní testy a další vyšetření. Pokud je diagnóza imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na léčbu kortikosteroidy potvrzena, je třeba zvážit přidání jiného imunosupresiva k terapii kortikosteroidy nebo náhradu této terapie.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být monoterapie nivolumabem vysazena a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit monoterapii nivolumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání monoterapie nivolumabem musí být trvale ukončeno. Průjem nebo kolitida 3. stupně pozorované u léčby nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyžadují také trvalé ukončení léčby a nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, řešte je kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatitida

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná hepatitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známám a příznakům hepatitidy, jako je zvýšení transamináz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. a 4. stupně musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná nefritida a renální dysfunkce (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známám a příznakům nefritidy nebo renální dysfunkce. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg

metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány vážné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu), diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykemie a kvůli změnám funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). Pacienti mohou trpět únavou, bolestmi hlavy, změnami duševního stavu, bolestmi břicha, neobvyklými střevními projevy a hypotenzí, nebo nespecifickými symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozgovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U symptomatické hypotyreózy má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena antityreoidální léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba. U život ohrožující hypertyreózy nebo hypotyreózy musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno.

U symptomatické adrenální insuficience 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba kortikosteroidy. U závažné (3. stupeň) nebo život ohrožující (4. stupeň) adrenální insuficience musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající léčba kortikosteroidy.

U symptomatické hypofyzitidy 2. nebo 3. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. U život ohrožující (4. stupeň) hypofyzitidy musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem. U život ohrožujícího diabetu musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Při léčbě nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a méně často při monoterapii nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka. (viz bod 4.8). Podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem má být přerušeno při vyrážce 3. stupně a ukončeno při stupni 4. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1 až 2 mg/kg/den metylprednisolonu.

Vzácně byly pozorovány případy SJS a TEN, některé z nich s fatálními následky. Pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN, má být léčba nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem přerušena a pacient má být vyšetřen a léčen na specializovaném oddělení. Pokud se během užívání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u pacienta SJS nebo TEN vyvine, doporučuje se trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2).

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití nivolumabu u pacientů, kteří prodělali závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem v klinických studiích napříč různým dávkováním a typy nádorů: pankreatitida, uveitida, demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), syndrom Guillainův-Barrého, *myasthenia gravis*, myastenický syndrom, aseptická meningitida, encefalitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, myozitida, myokarditida, rabdomyolýza a myelitida. Po uvedení na trh byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu, hypoparathyroidismu a neinfekční cystitidy (viz body 4.2 a 4.8).

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a má být zahájena léčba kortikosteroidy. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno v případě výskytu jakéhokoliv opakujícího se závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku nebo jakéhokoliv život ohrožujícího imunitně podmíněného nežádoucího účinku.

Během léčby nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly hlášeny případy myotoxicity (myozitida, myokarditida a rabdomyolýza), některé z nich s fatálními následky. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky myotoxicity, má být prováděno pečlivé sledování a pacient má být neodkladně poslán na vyšetření ke specialistovi k posouzení závažnosti onemocnění a na to navazující léčby. Dle závažnosti dané myotoxicity má být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem přerušeno či trvale ukončeno (viz bod 4.2) a zahájena vhodná léčba.

Diagnóza myokarditidy vyžaduje vysokou míru obezřetnosti. Pacienti s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky mají být posouzeni s ohledem na potenciální myokarditidu. Pokud podezření na myokarditidu existuje, má být zahájeno podávání vysokých dávek kortikosteroidů (prednison 1-2 mg/kg/den nebo methylprednisolon 1-2 mg/kg/den) a urychleně konzultován kardiolog spolu se zahájením diagnostického vyšetření podle aktuálně platných standardních postupů. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen nebo jeho podávání trvale ukončeno (viz bod 4.2).

U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla po uvedení na trh hlášena rejekce transplantátu solidního orgánu. Léčba nivolumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby nivolumabem oproti riziku možné orgánové rejekce.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) byla pozorována při použití nivolumabu v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem. Pokud je nivolumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud je HLH potvrzena, má být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena léčba HLH.

Případy akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) a úmrtnosti související s transplantací (TRM) byly pozorovány během následného sledování pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem

podstupujících alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT) po předchozí expozici intravenóznímu nivolumabu. V jednotlivých případech je třeba pečlivě zvažovat potenciální přínos HSCT a možné zvýšené riziko komplikací spojených s transplantací. U pacientů léčených intravenózním nivolumabem po alogenní HSCT byla v postmarketingovém sledování hlášena rychle nastupující a těžká reakce štěpu proti hostiteli, někdy s fatálními následky. Léčba nivolumabem může zvýšit riziko těžké GVHD a úmrtí u pacientů, kteří před tím podstoupili alogenní HSCT, a to zvláště u těch s předchozí GVHD v anamnéze. U těchto pacientů je třeba zvážit přínos z léčby nivolumabem proti tomuto možnému riziku.

Reakce související s infuzí (intravenózní léková forma)

V klinických studiích intravenózním nivolumabem nebo intravenózním nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě těžké nebo život ohrožující infuzní reakce musí být podání intravenózního nivolumabu nebo intravenózního nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s lehkou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat intravenózní nivolumab nebo intravenózní nivolumab v kombinaci s ipilimumabem za současného důkladného sledování a používání premedikace podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.

Opatření u jednotlivých onemocnění

Pokročilý melanom

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, autoimunitním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z pivotního klinického hodnocení s nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyloučeni (viz bod 4.5 a 5.1). Pacienti s okulárním/uveálním melanomem byli vyloučeni z pivotních klinických studií s melanomem. Kromě toho byli ze studie CA209037 vyloučeni pacienti, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti-CTLA-4 terapií (viz bod 5.1). Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity 2, léčenými leptomeningeálními metastázami, okulárním/uveálním melanomem, autoimunitním onemocněním a pacienti s nežádoucím účinkem 3.–4. stupně souvisejícím s předchozí léčbou anti-CTLA-4 byli zahrnuti do studie CA209172 (viz bod 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů u pacientů, kteří užívali před vstupem do studie systémová imunosupresiva, a u pacientů s aktivními mozgovými a leptomeningeálními metastázami je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1. Zlepšení celkového přežití (OS) bylo u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a nivolumabu v monoterapii u pacientů s vysokou úrovní nádorové exprese PD-L1 ($PD-L1 \geq 1\%$) podobné. Před zahájením kombinované léčby je nutné provést pečlivé posouzení individuálních charakteristik pacienta a nádoru a vzít v úvahu zjištěný přínos a toxicitu kombinované léčby ve srovnání s monoterapií nivolumabem (viz body 4.8 a 5.1).

Použití nivolumabu u pacientů s melanomem, u kterých onemocnění rychle progreduje

Lékaři mají zvážit před zahájením léčby pacientů s rychle progredujícím onemocněním opožděný nástup účinku nivolumabu (viz bod 5.1).

Adjuvantní léčba melanomu

Neexistují žádné údaje o adjuvantní léčbě pacientů s melanomem s následujícími rizikovými faktory (viz body 4.5 a 5.1):

- pacienti s předchozím autoimunitním onemocněním nebo jiným onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu buď kortikosteroidy (v dávce odpovídající ≥ 10 mg prednisonu denně) nebo jinou imunosupresivní léčbu,
- pacienti s předchozí léčbou melanomu (kromě chirurgického zákroku, adjuvantní radioterapie po neurochirurgické resekci lézí centrálního nervového systému a předchozí adjuvantní léčby interferonem ukončené ≥ 6 měsíců před randomizací),

- pacienti léčení předchozí léčbou protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti CTLA-4 (včetně ipilimumabu nebo jiné protilátky nebo léku cíleného specificky na kostimulaci T-buněk nebo dráhy kontrolních bodů),
- pacienti mladší 18 let.

Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Nemalobuněčný karcinom plic

Léčba NSCLC po předchozí chemoterapii

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozkovými metastázami nebo autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z pivotních klinických hodnocení NSCLC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity 2 byli zahrnuti do studie CA209171 (viz bod 5.1). Vzhledem k absenci údajů u pacientů s autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem, aktivními mozkovými metastázami a pacientů, kteří před vstupem do studie užívali systémová imunosupresiva, je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Lékaři mají zvážit opožděný nástup účinku nivolumabu před zahájením léčby pacientů s horší prognózou a/nebo s agresivním onemocněním. U neskvamózního NSCLC byl po dobu 3 měsíců pozorován zvýšený počet úmrtí ve srovnání s docetaxelem. Faktory, souvisejícími s časnými úmrtími, byly horší prognostické faktory a/nebo agresivnější onemocnění kombinované s nízkou nebo žádnou expresí PD-L1 na nádorových buňkách (viz bod 5.1).

Renální karcinom

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem

Pacienti s anamnézou výskytu mozkových metastáz, s aktivním autoimunitním onemocněním či se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem

Pacienti s jakýmkoliv aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k chybějícím údajům má být nivolumab v kombinaci s kabozantinibem používán u těchto populací s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Pokud je nivolumab podáván s kabozantinibem, byla u pacientů s pokročilým RCC hlášena vyšší frekvence zvýšení ALT a AST 3. a 4. stupně v porovnání s monoterapií nivolumabem (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu je třeba sledovat hladinu jaterních enzymů. Je třeba dodržovat pokyny pro léčbu oběma léčivými přípravky (viz bod 4.2 a viz SmPC pro kabozantinib).

Karcinom hlavy a krku

Z klinických studií se SCCHN byli vyloučeni pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním, klinickými stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi a ti, u nichž byl primárním nádorem karcinom nosohltanu nebo slinných žláz (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

U pacientů s horší prognózou nebo agresivním onemocněním mají lékaři před zahájením léčby vzít v úvahu opožděný nástup účinku nivolumabu. U karcinomu hlavy a krku byl po dobu 3 měsíců

pozorován vyšší počet úmrtí než u docetaxelu. Mezi faktory spojené s časnými úmrtími patřily ECOG skóre fyzické aktivity, rychlá progresse onemocnění při předchozí terapii platinovými deriváty a vyšší nádorová zátěž.

Uroteliální karcinom

Léčba pokročilého uroteliálního karcinomu

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s uroteliálním karcinomem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 (s výjimkou pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity 2, kteří neobdrželi neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny a adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny pro ně není vhodná), s reziduálním onemocněním po chirurgickém zákroku, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli z klinické studie adjuvantní léčby uroteliálního karcinomu vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity dle ECOG ≥ 2 , aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli z klinické studie s metastazujícím CRC s dMMR nebo MSI-H vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů se nivolumab má používat v kombinaci s ipilimumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Skvamózní karcinom jícnu

Léčba ESCC v první linii

Pacienti s výchozím skóre fyzické výkonosti ≥ 2 , pacienti s mozgovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi nebo s vysokým rizikem krvácení nebo píštěle v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí karcinomu jícnu byli z klinické studie u ESCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s chemoterapií u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Léčba ESCC po předchozí chemoterapii v první linii

Většina klinických údajů, které jsou u skvamózního karcinomu jícnu k dispozici, pochází od pacientů asijského původu (viz bod 5.1).

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , mozgovými metastázami, které byly symptomatické nebo vyžadovaly léčbu, zjevnou invazí nádoru do orgánů umístěných v sousedství jícnu (např. aorty nebo dýchacích cest), aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s ESCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Lékaři mají u pacientů s ESCC vzít před zahájením léčby v úvahu opožděný nástup účinku nivolumabu. Ve srovnání s chemoterapií byl u nivolumabu pozorován vyšší počet úmrtí během prvních 2,5 měsíců po randomizaci. Žádné specifické faktory související s časnými úmrtími identifikovány nebyly (viz bod 5.1).

Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , kteří před operací neobdrželi souběžnou chemoradioterapii (CRT), s resekovatelným onemocněním stadia IV, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální junkce vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , neléčenými metastázami centrálního nervového systému, aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s chemoterapií u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Ze studie CA209649 byli vyloučeni pacienti s pozitivním statutem HER2. Pacienti s neurčeným statutem byli do studie zařazeni a představovali 40,3 % pacientů (viz bod 5.1).

Přípravek OPDIVO obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80 v jedné lahvičce o objemu 5 ml, což odpovídá 5 mg/10 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek OPDIVO se musí seznámit s edukačním materiálem pro lékaře. Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem OPDIVO. Pacientovi bude poskytnuta karta pacienta vždy, když mu bude přípravek předepsán.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, studie farmakokinetických interakcí tedy nebyly provedeny. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky, nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu.

Jiné formy interakce

Systémová imunosuprese

Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv na počátku, před zahájením léčby nivolumabem, je třeba se vyhnout, protože může existovat jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použita po spuštění léčby nivolumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Předběžné výsledky nenaznačují, že by systémová imunosuprese po zahájení léčby nivolumabem vylučovala odpověď na nivolumab.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití nivolumabu u těhotných žen nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). O humánním IgG4 je známo, že prochází placentární bariérou; nivolumab je IgG4, proto je možné, že nivolumab přechází z matky na vyvíjející se plod. Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Účinnou antikoncepci je třeba používat nejméně po dobu 5 měsíců od poslední dávky nivolumabu.

Kojení

Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků včetně protilátek může být vylučováno do mateřského mléka, riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem.

Fertilita

Studie hodnotící vliv nivolumabu na fertilitu nebyly provedeny. Proto není účinek nivolumabu na fertilitu mužů a žen znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumbem má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že by kvůli možným nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), měli řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností, dokud si nebudou jisti, že na ně nivolumab nemá nežádoucí vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Nivolumab v monoterapii (viz bod 4.2)

Shrnutí bezpečnostního profilu

V datovém souboru sloučeném ze studií zkoumajících intravenózně podávaný nivolumab v monoterapii napříč typy nádorů (n = 4 646) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 2,3 až 28 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (44 %), muskuloskeletální bolest (28 %), průjem (26 %), vyrážka (24 %), kašel (22 %), nauzea (22 %), svědění (19 %), snížená chuť k jídlu (17 %), artralgie (17 %), zácpa (16 %), dyspnoe (16 %), bolest břicha (15 %), infekce horních cest dýchacích (15 %), pyrexie (13 %), bolest hlavy (13 %), anemie (13 %) a zvracení (12 %). Většina nežádoucích účinků byla lehká až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 44 %, z toho 0,3 % fatálních nežádoucích účinků byla přisouzena studovanému léku. Během minimálně 63měsíčního následného sledování pacientů s NSCLC nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

Bezpečnost nivolumabu podávaného subkutánně byla podobná známému bezpečnostnímu profilu nivolumabu podávaného intravenózně, s další nežádoucí reakcí v místě vpichu (7 % v rameni se subkutánním nivolumabem (n = 247) oproti 0 % v rameni s intravenózním nivolumabem (n = 245)).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru pacientů léčených nivolumabem v monoterapii (n = 4 646) jsou prezentovány v tabulce 2. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky nivolumabu v monoterapii

	Nivolumab v monoterapii
Infekce a infestace	
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie ^a , bronchitida
Vzácné	aseptická meningitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Vzácné	histiocytární nekrotizující lymfadenitida (Kikuchiho lymfadenitida)

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	lymfopenie ^b , anemie ^{b,i} , leukopenie ^b , neutropenie ^{a,b} , trombocytopenie ^b
Méně časté	eozinofilie
Není známo	hemofagocytující lymfohistiocytóza
Poruchy imunitního systému	
Časté	reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů), hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce)
Méně časté	sarkoidóza
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu ^f
Endokrinní poruchy	
Časté	hypotyreóza, hypertyreóza, tyroiditida
Méně časté	adrenální insuficience ^j , hypopituitarismus, hypofyzitida, diabetes mellitus
Vzácné	diabetická ketoacidóza, hypoparathyroidismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie ^b
Časté	dehydratace, snížení tělesné hmotnosti, hypoglykemie ^b
Méně časté	metabolická acidóza
Není známo	syndrom nádorového rozpadu ^g
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie, závratě
Méně časté	polyneuropatie, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens)
Vzácné	syndrom Guillainův-Barrého, demyelinizace, myastenický syndrom, encefalitida ^{a,k} , optická neuritida
Není známo	myelitida (včetně transverzální myelitidy)
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, suché oko
Méně časté	uveitida
Není známo	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^f
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie, fibrilace síní
Méně časté	myokarditida ^a , onemocnění perikardu ^h , arytmie (včetně ventrikulární arytmie)
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze
Vzácné	vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dyspnoe ^a , kašel
Časté	pneumonitida ^a , pleurální výpotek
Méně časté	infiltrace plic
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa
Časté	kolitida ^a , stomatitida, sucho v ústech
Méně časté	pankreatitida, gastritida
Vzácné	duodenální vřed, exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	hepatitida, cholestáza

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^c , svědění
Časté	vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie
Méně časté	psoriáza, rosacea, erythema multiforme, kopřivka
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^{a, d} , Stevensův-Johnsonův syndrom ^a
Není známo	lichen sclerosus ^g , jiná lichenoidní onemocnění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest ^e , artralgie
Časté	artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica
Vzácné	Sjögrenův syndrom, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^a , rabdomyolýza ^{a, d}
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^a
Vzácné	tubulointersticiální nefritida, neinfekční cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, pyrexie
Časté	bolest, bolest na hrudi, edém ^l , reakce v místě injekce ^m
Vyšetření^b	
Velmi časté	zvýšená hladina AST, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšený kreatinin, zvýšená hladina ALT, zvýšená lipáza, hyperkalemie, zvýšená amyláza, hypokalcemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hyperkalcemie
Časté	zvýšení celkového bilirubinu, hypernatremie, hypermagnezemie

Frekvence nežádoucích účinků uvedené v tabulce 2 nelze zcela připsat samotnému nivolumabu, ale může se na nich podílet i základní onemocnění.

^a Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

^b Frekvence laboratorních údajů odrážejí procento pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality“ níže.

^c Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriaziformní dermatitidu, polékový kožní výsev a pemfigoid.

^d Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.

^e Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, mezižeberní myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře. Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).

^f Zaznamenáno v klinických studiích a během postmarketingového použití.

^g Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

ⁱ Anémie je souhrnný pojem zahrnující kromě dalších příčin anemii hemolytickou a autoimunitní, snížení hemoglobinu, anemii z nedostatku železa a snížení počtu erytrocytů.

^j Zahrnuje adrenální insuficienci, akutní adrenokortikální insuficienci a sekundární adrenokortikální insuficienci.

^k Zahrnuje encefalitidu a limbickou encefalitidu.

^l Edém je souhrnný pojem zahrnující generalizovaný edém, periferní edém, periferní otok a otok.

^m Hlášeno v rámci studie mimo sloučený datový soubor (v souvislosti se subkutánní injekcí). Frekvence je založena na expozici injekčnímu roztoku OPDIVO ve studii CA20967T a zahrnuje erytém v místě vpichu, bolest v místě aplikace, otok v místě vpichu, bolest v místě vpichu, erytém v místě aplikace, vyrážku v místě aplikace, změnu barvy v místě vpichu, zánět v místě vpichu a pruritus v místě vpichu.

Nivolumab v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (viz bod 4.2)

Shrnutí bezpečnostního profilu

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci, je nutné se kvůli dalším informacím o bezpečnostním profilu seznámit před zahájením léčby s SmPC léčivých přípravků.

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)

Ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab podávaný v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) napříč typy nádorů (n = 2 294) s minimální dobou následného sledování

v rozmezí 6 až 47 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (49 %), průjem (37 %), vyrážka (37 %), nauzea (30 %), svědění (29 %), muskuloskeletální bolest (27 %), pyrexie (24 %), snížená chuť k jídlu (23 %), kašel (22 %), zvracení (19 %), zácpa (19 %), artralgie (19 %), bolest břicha (19 %), dyspnoe (18 %), hypotyreóza (16 %), bolest hlavy (15 %), infekce horních cest dýchacích (15 %), edém (13 %) a závratě (10 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 67 % pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní), z toho 0,7 % fatálních nežádoucích účinků bylo přisouzeno studovanému léku. Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byly únava (62 %), vyrážka (57 %), průjem (52 %), nauzea (42 %), svědění (40 %), pyrexie (36 %) a bolest hlavy (26 %) hlášeny s incidencí o $\geq 10\%$ vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 360 mg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg a chemoterapií byly anemie (32 %) a neutropenie (15 %) hlášeny s incidencí o $\geq 10\%$ vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní).

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií

Ve sloučeném datovém souboru nivolumabu v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií napříč typy nádorů ($n = 1\,572$) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 7,4 až 20 měsíců pro adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu, ESCC nebo uroteliální karcinom nebo po 3 cyklech léčby resekovatelného NSCLC byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) nauzea (51 %), únava (41 %), periferní neuropatie (34 %), snížená chuť k jídlu (32 %), zácpa (31 %), průjem (30 %), zvracení (26 %), stomatitida (19 %), bolest břicha (19 %), vyrážka (19 %), muskuloskeletální bolest (18 %), pyrexie (17 %), edém (včetně periferního edému) (13 %), kašel (12 %) a hypoalbuminemie (10 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně závažnosti 3–5 byl 72 % u nivolumabu v kombinaci s chemoterapií, s 1,3 % nežádoucích účinků s fatálními důsledky připisovaných nivolumabu v kombinaci s chemoterapií. Medián trvání léčby byl 6,44 měsíce (95% CI: 5,95; 6,80) u nivolumabu v kombinaci s chemoterapií, 4,34 měsíce (95% CI: 4,04; 4,70) u chemoterapie pro adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu nebo ESCC a 7,39 měsíce (95% CI: 7,06; 8,38) pro uroteliální karcinom. Při léčbě resekovatelného NSCLC dostalo devadesát tři procent (93 %) pacientů 3 cykly nivolumabu v kombinaci s chemoterapií.

Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem

V souboru dat z podávání intravenózní formy nivolumabu v dávce 240 mg každé 2 týdny v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg jednou denně u RCC ($n = 320$) byly při minimální době následného sledování v délce 16,0 měsíce nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) průjem (64,7 %), únava (51,3 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (40,0 %), stomatitida (38,8 %), muskuloskeletální bolest (37,5 %), hypertenze (37,2 %), vyrážka (36,3 %), hypotyreóza (35,6 %), snížená chuť k jídlu (30,3 %), nauzea (28,8 %), bolest břicha (25,0 %), dysgeuzie (23,8 %), infekce horních cest dýchacích (20,6 %), kašel (20,6 %), svědění (20,6 %), artralgie (19,4 %), zvracení (18,4 %), dysfonie (17,8 %), bolest hlavy (16,3 %), dyspepsie (15,9 %), závratě (14,1 %), zácpa (14,1 %), horečka (14,1 %), edém (13,4 %), svalové spasmy (12,2 %), dušnost (11,6 %), proteinurie (10,9 %) a hypertyreóza (10,0 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 78 %, z toho 0,3 % fatálních nežádoucích účinků bylo přisouzeno studovanému léku.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) ($n = 2\,294$), nivolumabem v kombinaci s chemoterapií ($n = 1\,572$) a nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem ($n = 320$) jsou uvedeny v tabulce 3. Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky nivolumabu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky

	Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)	Kombinace s chemoterapií	Kombinace s kabozantinibem
Infekce a infestace			
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích		infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie, bronchitida, konjunktivitida	infekce horních cest dýchacích, pneumonie ^a	pneumonie
Vzácné	aseptická meningitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	anemie ^{b,i} , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b	neutropenie ^b , anemie ^{b,i} , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , trombocytopenie ^b	anemie ^b , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b
Časté	eozinofilie	febrilní neutropenie ^a	eozinofilie
Méně časté	febrilní neutropenie	eozinofilie	
Není známo	hemofagocytující lymfohistiocytóza		
Poruchy imunitního systému			
Časté	reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů), hypersensitivita	hypersensitivita, reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů)	hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce)
Méně časté			hypersensitivita související s infuzí
Vzácné	sarkoidóza		
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu ^f		
Endokrinní poruchy			
Velmi časté	hypotyreóza		hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	hypertyreóza, tyroiditida, adrenální insuficience, hypofyzitida, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypotyreóza, hypertyreóza, diabetes mellitus	adrenální insuficience
Méně časté	diabetická ketoacidóza	adrenální insuficience, tyroiditida, hypopituitarismus, hypofyzitida	hypofyzitida, tyroiditida
Vzácné	hypoparatyreóza		

	Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)	Kombinace s chemoterapií	Kombinace s kablozantinibem
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	snížená chuť k jídlu, hypoalbuminemie, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b , snížení tělesné hmotnosti
Časté	dehydratace, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, snížení tělesné hmotnosti	hypofosfatemie	dehydratace
Méně časté	metabolická acidóza		
Vzácné		syndrom nádorového rozpadu	
Není známo	syndrom nádorového rozpadu ^g		
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	bolest hlavy, závratě	periferní neuropatie	dysgeuzie, závratě, bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie	parestezie, závratě, bolest hlavy	periferní neuropatie
Méně časté	polyneuropatie, obrna nervus peroneus, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), encefalitida, myasthenia gravis		autoimunitní encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, myastenický syndrom
Vzácné	Guillainův-Barrého syndrom, neuritida, myelitida (včetně transverzální myelitidy), optická neuritida	Guillainův-Barrého syndrom, encefalitida	
Není známo		myelitida (včetně transverzální myelitidy), optická neuritida	
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté			tinnitus
Poruchy oka			
Časté	rozmazané vidění, suché oko	suché oko, rozmazané vidění	suché oko, rozmazané vidění
Méně časté	uveitida, episkleritida	uveitida	uveitida
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Harad ův syndrom		
Srdeční poruchy			
Časté	tachykardie, fibrilace síní	tachykardie, fibrilace síní	fibrilace síní, tachykardie
Méně časté	myokarditida ^a , arytmie (včetně ventrikulární arytmie) ^a , bradykardie	myokarditida	myokarditida
Není známo	perikardiální poruchy ^h		

	Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)	Kombinace s chemoterapií	Kombinace s kablozantinibem
Cévní poruchy			
Velmi časté			hypertenze
Časté	hypertenze	trombóza ^{a, j} , hypertenze, vaskulitida	trombóza ^j
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Velmi časté	kašel, dyspnoe	kašel	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida ^a , plicní embolie ^a , pleurální výpotek	pneumonitida ^a , dyspnoe	pneumonitida, plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa	průjem ^a , stomatitida, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa	průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida, bolest břicha, dyspepsie
Časté	kolitida ^a , pankreatitida, stomatitida, gastritida, sucho v ústech	kolitida, sucho v ústech	kolitida, gastritida, bolest v ústech, sucho v ústech, hemoroidy
Méně časté	duodenitida	pankreatitida	pankreatitida, perforace tenkého střeva ^a , glosodynie
Vzácné	perforace střeva ^a , exokrinní pankreatická insuficience, celiakie		
Není známo		exokrinní pankreatická insuficience, celiakie	exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
Poruchy jater a žlučových cest			
Časté	hepatitida		hepatitida
Méně časté		hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	vyrážka ^c , svědění	vyrážka ^c , svědění	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka ^c , svědění
Časté	alopecie, vitiligo, kopřivka, suchá kůže, erytém	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, kožní hyperpigmentace, alopecie, suchá kůže, erytém	alopecie, suchá kůže, erytém, změny barvy vlasů
Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, psoriáza, jiná lichenoidní onemocnění		psoriáza, kopřivka
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^{a, d} , lichen sclerosus		
Není známo			lichen sclerosus, jiná lichenoidní onemocnění

	Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)	Kombinace s chemoterapií	Kombinace s kabozantinibem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Velmi časté	muskuloskeletální bolest ^c , artralgie	muskuloskeletální bolest ^c	muskuloskeletální bolest ^c , artralgie, svalové spasmy
Časté	svalové spasmy, svalová slabost, artritida	artralgie, svalová slabost	artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^a		myopatie, osteonekróza čelisti, píštěl
Vzácné	spondylartropatie, Sjögrenův syndrom, rabdomyolýza ^a		
Poruchy ledvin a močových cest			
Velmi časté			proteinurie
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^a	selhání ledvin ^a	selhání ledvin, akutní porucha funkce ledvin
Méně časté	tubulointersticiální nefritida, nefritida	neinfekční cystitida, nefritida	nefritida
Vzácné	neinfekční cystitida		neinfekční cystitida ^g
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	únava, pyrexie, edém (včetně periferního edému)	únava, pyrexie, edém (včetně periferního edému)	únava, pyrexie, edém
Časté	bolest na hrudi, bolest, zimnice	malátnost	bolest, bolest na hrudi
Vyšetření			
Velmi časté	zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšená hladina AST ^b , zvýšená hladina ALT ^b , zvýšení celkového bilirubinu ^b , zvýšený kreatinin ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hyponatremie ^b , hyperkalemie ^b , hypokalemie ^b , hyperkalcemie ^b , hypokalcemie ^b	hypokalcemie ^b , zvýšená hladina AST ^b , zvýšená hladina ALT ^b , hyponatremie ^b , zvýšená amyláza ^b , hypomagnezemie ^b , zvýšená alkalická fosfatáza ^b , hypokalemie ^b , zvýšený kreatinin ^b , zvýšená lipáza ^b , hyperkalemie ^b , zvýšení celkového bilirubinu ^b	zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšená hladina ALT ^b , zvýšená hladina AST ^b , zvýšení celkového bilirubinu ^b , zvýšený kreatinin ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hypokalemie ^b , hypomagnezemie ^b , hyponatremie ^b , hypokalcemie ^b , hyperkalcemie ^b , hypofosfatemie ^b , hyperkalemie ^b , hypermagnezemie ^b , hypernatremie ^b
Časté	hypernatremie ^b , hypermagnezemie ^b , zvýšený tyreostimulační hormon, zvýšená gamaglutamyltransferáza	hypernatremie ^b , hyperkalcemie ^b , hypermagnezemie ^b	zvýšená hladina cholesterolu v krvi, hypertriglyceridemie

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 3 nelze zcela připsat nivolumabu samotnému nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, ale může se na nich podílet i základní onemocnění nebo léčivé přípravky používané v kombinaci.

^a Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

^b Frekvence laboratorních údajů odrážejí podíl pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality“ níže.

^c Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, papuloskvamózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu,

- akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriaziformní dermatitidu, polékový kožní výsev, nodulární vyrážku a pemfigoid.
- d Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.
- e Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, mezižeburní myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.
- f Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).
- g Zaznamenáno v klinických studiích a během postmarketingového použití.
- h Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.
- i Anemie je souhrnný pojem zahrnující kromě dalších příčin anemii hemolytickou a autoimunitní, snížení hemoglobinu, anemii z nedostatku železa a snížení počtu erytrocytů.
- j Trombóza je souhrnný pojem, který zahrnuje trombózu portální žíly, trombózu plicních žil, trombózu plic, trombózu aorty, trombózu tepen, hlubokou žilní trombózu, trombózu pánevních žil, trombózu duté žíly, žilní trombózu, trombózu žil končetin.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s dalšími léčivými přípravky je spojován s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pokud byla zvolena vhodná léčba, ve většině případů došlo k vyléčení těchto imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Trvalé ukončení léčby si tyto účinky vyžádaly obecně u více pacientů léčených kombinací nivolumabu s dalšími přípravky než u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii. V tabulce 4 je podle léčebných režimů uveden procentuální výskyt pacientů s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby. Dále je v tabulce 4 podle léčebných režimů uveden procentuální výskyt pacientů, kteří vyžadovali z důvodu nežádoucího účinku podání vysokých dávek kortikosteroidů (odpovídajících alespoň 40 mg prednisonu denně). Pokyny pro řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 4: Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby nebo vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů podle dávkovacího režimu (monoterapie nivolumabem, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní), nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo nivolumab v kombinaci s kabozantinibem)

	Monoterapie nivolumabem %	Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) %	Nivolumab v kombinaci s chemoterapií %	Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem %
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby				
Pneumonitida	1,4	2,4	1,8	2,5
Kolitida	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitida	1,1	5	0,8	4,1
Nefritida a renální dysfunkce	0,3	1,2	3,3	0,6
Endokrinopatie	0,5	2,3	0,6	1,3
Kožní	0,8	1,0	1,0	2,2
Hypersenzitivita / Reakce na infuzi	0,1	0,3	1,8	0
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů^{a,b}				
Pneumonitida	65	59	58	56
Kolitida	14	31	8	8
Hepatitida	21	36	8	23
Nefritida a renální dysfunkce	22	27	7	9
Endokrinopatie	5	19	5	4,2
Kožní	3,3	8	6	8
Hypersenzitivita / Reakce na infuzi	18	16	22	0

^a odpovídající alespoň 40 mg prednisonu denně

^b frekvence vychází z počtu pacientů, u kterých se vyskytl imunitně podmíněný nežádoucí účinek

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu a infiltrace plic, hlášen u 3,3 % pacientů (155/4 646). Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně závažnosti, hlášen u 0,9 % (42/4 646), resp. 1,7 % (77/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 0,7 % (33/4 646) a stupně 4 u < 0,1 % (1/4 646) pacientů. Šest pacientů (0,1 %) mělo fatální následky. Střední doba do nástupu byla 15,1 týdne (rozmezí: 0,7–85,1). K vyléčení došlo u 107 pacientů (69,0 %) se střední dobou do vyléčení 6,7 týdne (rozmezí: 0,1⁺–109,1⁺); ⁺ vyjadřuje cenzorované sledování.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 6,5 % (150/2 294). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 3,2 % (74/2 294), 1,1 % (26/2 294), resp. 0,3 % (8/2 294) pacientů. Čtyři pacienti (0,2 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 2,7 měsíce (rozmezí: 0,1–56,8). K vyléčení došlo u 124 pacientů (82,7 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozmezí: 0,1–149,3⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 4,3 % (67/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,1 % (33/1 572), 0,9 % (14/1 572) a 0,2 % (3/1 572) pacientů. Dva pacienti (0,1 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 25 týdnů (rozmezí: 1,6–96,9). K vyléčení došlo u 48 pacientů (71,6 %) se střední dobou do vyléčení 10,4 týdne (rozmezí: 0,3⁺–121,3⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 5,6 % (18/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 1,9 % (6/320) pacientů a 1,6 % (5/320) pacientů. Střední doba do nástupu byla 26,9 týdne (rozmezí: 12,3–74,3 týdne). K vyléčení došlo u 14 pacientů (77,8 %) se střední dobou do vyléčení 7,5 týdne (rozmezí: 2,1–60,7⁺ týdne).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt průjmu, kolitidy či častého vyprazdňování stolice hlášen u 15,4 % pacientů (716/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 9,9 % (462/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 4,0 % (186/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,4 % (67/4 646) a < 0,1 % (1/4 646) pacientů. Střední doba do nástupu byla 8,3 týdne (rozmezí: 0,1–115,6). K vyléčení došlo u 639 pacientů (90,3 %) se střední dobou do vyléčení 2,9 týdne (rozmezí: 0,1–124,4⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt průjmu nebo kolitidy 27,3 % (626/2 294). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 8,5 % (194/2 294), 6,5 % (150/2 294), resp. 0,2 % (4/2 294) pacientů. Jeden pacient (< 0,1 %) měl fatální následky. Střední doba do nástupu byla 1,4 měsíce (rozmezí: 0,0–48,9). K vyléčení došlo u 567 pacientů (91 %) se střední dobou do vyléčení 2,7 týdnů (rozmezí: 0,1–159,4⁺). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt průjmu nebo kolitidy 46,7 %, včetně případů stupně 2 (13,6 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (0,4 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt průjmu nebo kolitidy 24,0 % (377/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 7,3 % (115/1 572), 3,2 % (51/1 572) a 0,4 % (6/1 572) pacientů. Jeden pacient (< 0,1 %) měl fatální následky. Střední doba do nástupu byla 4,4 týdne (rozmezí: 0,1–93,6). K vyléčení došlo u 329 pacientů (87,7 %) se střední dobou do vyléčení 1,6 týdne (rozmezí: 0,1–212,3⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt průjmu, kolitidy, častých stolic nebo enteritidy 59,1 % (189/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 25,6 % (82/320) pacientů a 6,3 % (20/320) pacientů. Stupeň 4 byl hlášen u 0,6 % (2/320). Střední doba do nástupu byla

12,9 týdne (rozmezí: 0,3-110,9 týdne). K vyléčení došlo u 143 pacientů (76,1 %) se střední dobou do vyléčení 12,9 týdne (rozmezí: 0,1–139,7⁺ týdne).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 8,0 % pacientů (371/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 4,3 % (200/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 1,8 % (82/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (74/4 646) a 0,3 % (15/4 646) pacientů. Střední doba do nástupu byla 10,6 týdne (rozmezí: 0,1–132,0). K vyléčení došlo u 298 pacientů (81,4 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozmezí: 0,1–126,4⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů hlášen u 19,3 % pacientů (442/2 294). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,5 % (104/2 294), 7,5 % (171/2 294), resp. 1,1 % (25/2 294) pacientů. Střední doba do nástupu byla 2 měsíce (rozmezí: 0,0–36,6). K vyléčení došlo u 388 pacientů (88,2 %) se střední dobou do vyléčení 5,4 týdne (rozmezí: 0,1–175,9⁺). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 30,1 % včetně případů stupně 2 (6,9 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (1,8 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 18,6 % (293/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 5,6 % (88/1 572), 2,9 % (45/1 572) a < 0,1 % (1/1 572) pacientů. Střední doba do nástupu byla 7,7 týdne (rozmezí: 0,1-99,0). K vyléčení došlo u 231 pacientů (79,9 %) se střední dobou do vyléčení 7,4 týdnů (rozmezí: 0,4–240,0⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt abnormalit jaterních testů 41,6 % (133/320). Případy 2., 3. a 4. stupně byly hlášeny u 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) a 0,6 % (2/320) pacientů. Střední doba do nástupu byla 8,3 týdne (rozmezí: 0,1-107,9 týdne). K vyléčení došlo u 101 pacientů (75,9 %) se střední dobou do vyléčení 9,6 týdne (rozmezí: 0,1–89,3⁺ týdne).

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 2,6 % pacientů (121/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 1,5 % (69/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 0,7 % (32/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,4 % (18/4 646) a < 0,1 % (2/4 646) pacientů. Střední doba do nástupu byla 12,1 týdne (rozmezí: 0,1–79,1). K vyléčení došlo u 80 pacientů (69,0 %) se střední dobou do vyléčení 8,0 týdne (rozmezí: 0,3–79,1⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce 5,9 % (135/2 294). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,2 % (50/2 294), 0,9 % (20/2 294), resp. 0,5 % (11/2 294) pacientů. Dva pacienti (< 0,1 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 2,6 měsíce (rozmezí: 0,0–34,8). K vyléčení došlo u 104 pacientů (75,8 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozmezí: 0,1–172,1⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce 10,8 % (170/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,1 % (64/1 572), 1,5 % (24/1 572) a 0,1 % (2/1 572) pacientů. Dva pacienti (< 0,1 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 6,9 týdne (rozmezí: 0,1–60,7). K vyléčení došlo u 111 pacientů (65,3 %) se střední dobou do vyléčení 11,6 týdne (rozmezí: 0,1–226,0⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt nefritidy, imunitně zprostředkované nefritidy, selhání ledvin, akutního poškození ledvin, zvýšení kreatininu v krvi nebo zvýšení močoviny v krvi 10,0 % (32/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 3,4 % (11/320), resp. 1,3 % (4/320) pacientů. Střední doba do nástupu byla 14,2 týdne (rozmezí: 2,1-87,1 týdne). K vyléčení došlo u 18 pacientů (58,1 %) se střední dobou do vyléčení 10,1 týdne (rozmezí: 0,6–90,9⁺ týdne).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a hypertyreózy, hlášen u 13,0 % pacientů (603/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 6,6 % (305/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 6,2 % (290/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti poruch štítné žlázy byly hlášeny u 0,2 % (8/4 646) pacientů. Byla hlášena hypofyzitida (3 stupně 1, 7 stupně 2, 9 stupně 3 a 1 stupně 4), hypopituitarismus (6 stupně 2 a 1 stupně 3), adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience, akutní adrenokortikální insuficience a snížení adrenokortikotropinu v krvi) (2 stupně 1, 23 stupně 2 a 11 stupně 3), diabetes mellitus (včetně diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy) (1 stupně 1, 3 stupně 2, 8 stupně 3 a 2 stupně 4). Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 11,1 týdne (rozmezí: 0,1–126,7). K vyléčení došlo u 323 pacientů (48,7 %). Medián doby do vyléčení byl 48,6 týdne (rozmezí: 0,4–204,4⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt poruch štítné žlázy 22,9 % (526/2 294). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 12,2 % (281/2 294), resp. 1,0 % (24/2 294) pacientů. Hypofyzitida (včetně lymfocytické hypofyzitidy) stupně 2 a 3 se vyskytla u 2,0 % (45/2 294), resp. 1,6 % (37/2 294) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,7 % (16/2 294), resp. 0,5 % (11/2 294) pacientů. Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience, akutní adrenokortikální insuficience, snížení adrenokortikotropinu v krvi a imunitně zprostředkované adrenální insuficience) 2., 3. a 4. stupně se vyskytla u 2,7 % (62/2 294), 1,7 % (39/2 294), resp. 0,2 % (4/2 294) pacientů. Diabetes mellitus (včetně diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy) 1., 2., 3. a 4. stupně se vyskytl u < 0,1 % (1/2 294), 0,3 % (8/2 294), 0,2 % (5/2 294), resp. 0,3 % (6/2 294) pacientů. Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 2,1 měsíce (rozmezí: 0,0–28,1). K vyléčení došlo u 254 pacientů (39,1 %). Doba do vyléčení se pohybovala v rozmezí 0,3–257,1⁺ týdne.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt poruch štítné žlázy 12,7 % (199/1 572). Poruchy štítné žlázy stupně 2 byly hlášeny u 6,2 % (97/1 572) pacientů. Hypofyzitida stupně 3 se vyskytla u 0,1 % (2/1 572) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,2 % pacientů (3/1 572) resp. 0,3 % (4/1 572). Adrenální insuficience stupně 2, 3 a 4 se vyskytla u 0,6 % (9/1 572), 0,2 % (3/1 572) a < 0,1 % (1/1 572) pacientů. Byly hlášeny případy diabetu mellitu včetně diabetu mellitu 1. typu, fulminantního diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy (3 stupně 2, 2 stupně 3 a 1 stupně 4). Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 14,7 týdnů (rozmezí: 1,1–124,3). K vyléčení došlo u 81 pacientů (37,2 %). Doba do vyléčení se pohybovala v rozmezí od 0,4 do 233,6⁺ týdne.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt poruch štítné žlázy 43,1 % (138/320). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 23,1 % (74/320) pacientů a 0,9 % (3/320) pacientů. Hypofyzitida se vyskytla u 0,6 % (2/320) pacientů, vše 2. stupně. Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) se vyskytla u 4,7 % (15/320) pacientů. Případy adrenální insuficience stupně 2 a 3 byly hlášeny u 2,2 % (7/320) pacientů a 1,9 % (6/320) pacientů. Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 12,3 týdne (rozmezí: 2,0–89,7 týdne). K vyléčení došlo u 50 pacientů (35,2 %). Doba do vyléčení se pohybovala od 0,9 do 132,0⁺ týdne.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt vyrážky 30,0 % (1 396/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. stupně závažnosti, hlášeny byly u 22,8 % (1 060/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 5,9 % (274/4 646), resp. 1,3 % (62/4 646) pacientů. Střední doba do nástupu byla 6,7 týdne (rozmezí: 0,1–121,1). K vyléčení došlo u 896 pacientů (64,6 %) se střední dobou do vyléčení 20,1 týdne (0,1–192,7⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt vyrážky 45,2 % (1 038/2 294). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 13,6 % (312/2 294), 4,4 % (102/2 294), resp. < 0,1 % (2/2 294) pacientů. Střední doba do nástupu byla 0,8 měsíce (rozmezí: 0,0–33,8). K vyléčení došlo u 724 pacientů (70 %) se střední dobou do vyléčení 11,3 týdne (rozmezí: 0,1–268,7⁺). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg

v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt vyrážky 65,2 %, včetně případů stupně 2 (20,3 %) a stupně 3 (7,8 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt vyrážky 25,6 % (402/1 572). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 6,2 % (97/1 572), resp. 2,5 % (39/1 572) pacientů. Střední doba do nástupu byla 7,0 týdne (rozmezí: 0,1–97,4). K vyléčení došlo u 273 pacientů (68,1 %) se střední dobou do vyléčení 12,3 týdne (rozmezí: 0,1–258,7⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt vyrážky 62,8 % (201/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 23,1 % (74/320), respektive 10,6 % (34/320) pacientů. Střední doba do nástupu byla 6,14 týdne (rozmezí: 0,1–104,4 týdne). K vyléčení došlo u 137 pacientů (68,2 %) se střední dobou do vyléčení 18,1 týdne (rozmezí: 0,1–130,6⁺ týdne).

Byly pozorovány vzácné případy SJS nebo TEN, některé z nich s fatálními následky (viz body 4.2 a 4.4).

Reakce na infuzi (intravenózní léková forma)

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt přecitlivělosti / reakce na infuzi 4,0 % (188/4 646), včetně nežádoucího účinku stupně 3 u 9 pacientů a stupně 4 u 3 pacientů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 4,8 % (110/2 294). Případy stupně 1, 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,0 % (47/2 294), 2,5 % (57/2 294), 0,2 % (5/2 294), resp. < 0,1 % (1/2 294) pacientů. Ve skupině pacientů s MPM léčených nivolumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 12 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 8,5 % (134/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,8 % (76/1 572), 1,1 % (18/1 572), resp. 0,2 % (3/1 572) pacientů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 2,5 % (8/320). Všechny 8 pacientů mělo závažnost 1. nebo 2. stupně. Případy 2. stupně byly hlášeny u 0,3 % (1/320) pacientů.

Zvýšené jaterní enzymy při léčbě nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem u RCC

V klinické studii u nepředléčených pacientů s RCC léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl u pacientů s pokročilým RCC pozorován vyšší výskyt zvýšení hladiny ALT stupně 3 a 4 (10,1 %) a zvýšení AST (8,2 %) ve srovnání s monoterapií nivolumabem. U pacientů se zvýšeným ALT nebo AST stupně ≥ 2 ($n = 85$): střední doba do nástupu byla 10,1 týdne (rozmezí: 2,0 až 106,6 týdne), 26 % dostávalo kortikosteroidy po střední dobu 1,4 týdne (rozmezí: 0,9 až 75,3 týdne) a k vyléčení na stupeň 0–1 došlo u 91 % pacientů se střední dobou do vyléčení 2,3 týdne (rozmezí: 0,4 až 108,1⁺ týdne). Mezi 45 pacienty se zvýšením hladiny ALT nebo AST stupně ≥ 2 , kteří byli následně znovu léčeni buď nivolumabem ($n = 10$), nebo kabozantinibem ($n = 10$) podávaným v monoterapii nebo oběma uvedenými přípravky v kombinaci ($n = 25$), byla pozorována recidiva zvýšení ALT nebo zvýšení AST stupně ≥ 2 u 3 pacientů užívajících přípravku OPDIVO, u 4 pacientů užívajících kabozantinib a u 8 pacientů užívajících přípravku OPDIVO i kabozantinib v kombinaci.

Laboratorní abnormality

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii bylo procento pacientů, u kterých došlo k posunu z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 3,4 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 0,7 % trombocytopenii, 0,7 % leukopenii, 8,7 % lymfopenii, 0,9 % neutropenii, 1,7 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 2,6 % zvýšené AST, 2,3 % zvýšené ALT, 0,8 % zvýšený celkový bilirubin, 0,7 % mělo zvýšený kreatinin, 2,0 % hyperglykémii, 0,7 % hypoglykémii, 3,8 % zvýšenou amylázu, 6,9 % zvýšenou lipázu, 4,7 % hyponatremii, 1,6 % hyperkalemii, 1,3 % hypokalemii, 1,1 % hyperkalcemii, 0,6 % hypermagnezemií, 0,4 % hypomagnezemií, 0,6 % hypokalcemii, 0,6 % hypoalbuminemií a < 0,1 % hypernatremii.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 4,8 % mělo anemii, 1,4 % trombocytopenii, 2,1 % leukopenii, 7,0 % lymfopenii, 3,2 % neutropenii, 2,8 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 7,0 % zvýšenou hladinu AST, 8,1 % zvýšenou hladinu ALT, 1,3 % zvýšený celkový bilirubin, 1,7 % zvýšený kreatinin, 5,8 % hyperglykémii, 0,7 % hypoglykémii, 8,2 % zvýšenou amylázu, 16,3 % zvýšenou lipázu, 0,7 % hypokalcemii, 0,2 % hypernatremii, 0,9 % hyperkalcemii, 1,9 % hyperkalemii, 0,5 % hypermagnezémii, 0,4 % hypomagnezémii, 3,2 % hypokalemii a 9,2 % hyponatremii.

U pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl vyšší podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň z hlediska zvýšené hladiny ALT (15,3 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality následující: 15,8 % mělo anemii, 6,9 % trombocytopenii, 12,2 % leukopenii, 14,6 % lymfopenii, 27,6 % neutropenii, 2,4 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 3,4 % zvýšené AST, 2,6 % zvýšené ALT, 2,0 % zvýšený celkový bilirubin, 1,4 % zvýšený kreatinin, 4,5 % zvýšenou amylázu, 5,2 % zvýšenou lipázu, 0,5 % hypernatremii, 8,8 % hyponatremii, 1,9 % hyperkalemii, 5,6 % hypokalemii, 0,8 % hyperkalcemii, 1,9 % hypokalcemii, 1,5 % hypermagnezémii, 2,9 % hypomagnezémii, 3,5 % hyperglykémii a 0,7 % hypoglykémii.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozí hodnoty na abnormální laboratorní hodnotu stupně 3 nebo 4, následující: 3,5 % u anemie (všechny stupně 3), 0,3 % u trombocytopenie, 0,3 % u leukopenie, 7,5 % u lymfopenie, 3,5 % u neutropenie, 3,2 % u zvýšení alkalické fosfatázy, 8,2 % u zvýšení AST, 10,1 % u zvýšení ALT, 1,3 % u zvýšení celkového bilirubinu, 1,3 % u zvýšení kreatininu, 11,9 % u zvýšení amylázy, 15,6 % u zvýšení lipázy, 3,5 % u hyperglykémie, 0,8 % u hypoglykémie, 2,2 % u hypokalcémie, 0,3 % u hyperkalcémie, 5,4 % u hyperkalemie, 4,2 % u hypermagnezémie, 1,9 % u hypomagnezémie, 3,2 % u hypokalemie, 12,3 % u hyponatremie a 21,2 % u hypofosfatémie.

Imunogenita

Subkutánní léková forma

Z 202 pacientů, kteří byli léčeni injekčním roztokem nivolumabu a u nichž bylo možné vyhodnotit přítomnost protilátek proti nivolumabu, bylo přibližně 23 % (46/202) testováno na přítomnost protilátek proti nivolumabu pozitivně pomocí elektrochemiluminiscenčního testu (ECL) a 1 % (2/202) mělo neutralizační protilátky proti nivolumabu. Výskyt protilátek proti rekombinantní lidské hyaluronidáze PH20 (anti-rHuPH20) u pacientů léčených injekčním roztokem nivolumabu byl 8,8 % (19/215).

Intravenózní léková forma

Z 3 529 pacientů, kteří byli léčeni 3 mg/kg nebo 240 mg monoterapií nivolumabem každé dva týdny a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 328 pacientů (9,3 %) pozitivní test na protilátky proti léku vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizační protilátky byl pozitivní u 21 pacientů (0,6 %).

Společné podávání s chemoterapií neovlivnilo imunogenitu nivolumabu. Z pacientů léčených nivolumabem v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 7,5 % pozitivní test na protilátky proti léku vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizační protilátky byl pozitivní u 0,5 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti nivolumabu byl výskyt protilátek proti nivolumabu 26,0 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 24,9 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a 37,8 % při podávání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. Výskyt

neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl 0,8 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 1,5 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a 4,6 % při podávání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. U pacientů hodnotitelných na přítomnost protilátek proti ipilimumabu se incidence protilátek proti ipilimumabu pohybovala v rozmezí 6,3 až 13,7 % a neutralizačních protilátek proti ipilimumabu v rozmezí 0 až 0,4 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti nivolumabu nebo neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl výskyt protilátek proti nivolumabu 33,8 % a výskyt neutralizačních protilátek 2,6 %. U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, u nichž bylo možné vyhodnotit přítomnost protilátek proti ipilimumabu nebo neutralizačních protilátek proti ipilimumabu, byl výskyt protilátek proti ipilimumabu 7,5 % a neutralizačních protilátek 1,6 %.

Přestože v případě, že byly přítomny protilátky proti nivolumabu, clearance nivolumabu vzrostla o 20 %, nebyla přítomnost protilátek spojena se ztrátou účinnosti či změnou profilu toxicity, jak vyplývá z analýzy farmakokinetiky a odpovědi na expozici, a to u monoterapie i kombinace.

Starší pacienti

Celkově nebyly hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let). Údaje od SCCHN pacientů a pacientů s adjuvantní léčbou melanomu a s adjuvantní léčbou EC nebo GEJC ve věku 75 let a starších jsou příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1). Údaje od pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H ve věku 75 let a starších jsou omezené (viz bod 5.1).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem jsou údaje od pacientů s RCC ve věku 75 let a starších příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1).

Porucha funkce jater nebo ledvin

Ve studii neskvamózního NSCLC (CA209057) byl bezpečnostní profil u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin srovnatelný s celkovou populací. Tyto výsledky je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé velikosti vzorku u jednotlivých podskupin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti / ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF01.

Injekční roztok OPDIVO obsahuje léčivou látku nivolumab, která zajišťuje léčebný účinek tohoto léčivého přípravku, a rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20), enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce látek zpracovaných společně do jedné lékové formy při subkutánním podání.

Mechanismus účinku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a blokádu sekrece cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádou vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Na syngenních myších modelech vedla blokační aktivita PD-1 k omezení růstu nádoru.

Kombinovaná terapie nivolumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) měla větší vliv na inhibiční funkci T buněk ve srovnání s efektem samostatného podání jednotlivých přípravků a prokázala tak vyšší protinádorovou účinnost v léčbě metastazujícího melanomu. Na syngenních myších modelech nádorů vedla dvojí blokační aktivita PD-1 a CTLA-4 k synergickému protinádorovému působení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Subkutánní léková forma

Výsledky simulačních farmakokinetických extrapolačních analýz ukázaly, že u všech hodnocených typů solidních nádorů vedly subkutánní dávkovací režimy nivolumabu (600 mg každé 2 týdny a 1 200 mg každé 4 týdny) k expozicím, které nebyly horší (geometrický průměr > 1; geometric mean ratio) než u schválených intravenózních dávkovacích režimů nivolumabu (240 mg každé 2 týdny a 480 mg každé 4 týdny). Geometrické průměry expozic byly rovněž nižší než u intravenózního nivolumabu 10 mg/kg každé 2 týdny, což je režim, který se v klinických studiích ukázal jako bezpečný.

Nivolumab podávaný subkutánně měl srovnatelný klinický bezpečnostní profil jako nivolumab podávaný intravenózně.

Melanom

Léčba pokročilého melanomu

Intravenózní léková forma

Randomizovaná studie fáze 3 vs. dakarbazin (CA209066)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA209066). Studie zahrnovala dospělé pacienty (18leté a starší), s potvrzeným, dosud neléčeným, BRAF wild-type melanomem ve stadiu III nebo IV a se skóre fyzické aktivity podle ECOG 0 nebo 1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, očním melanomem, nebo aktivními mozkovými či leptomeningeálními metastázami.

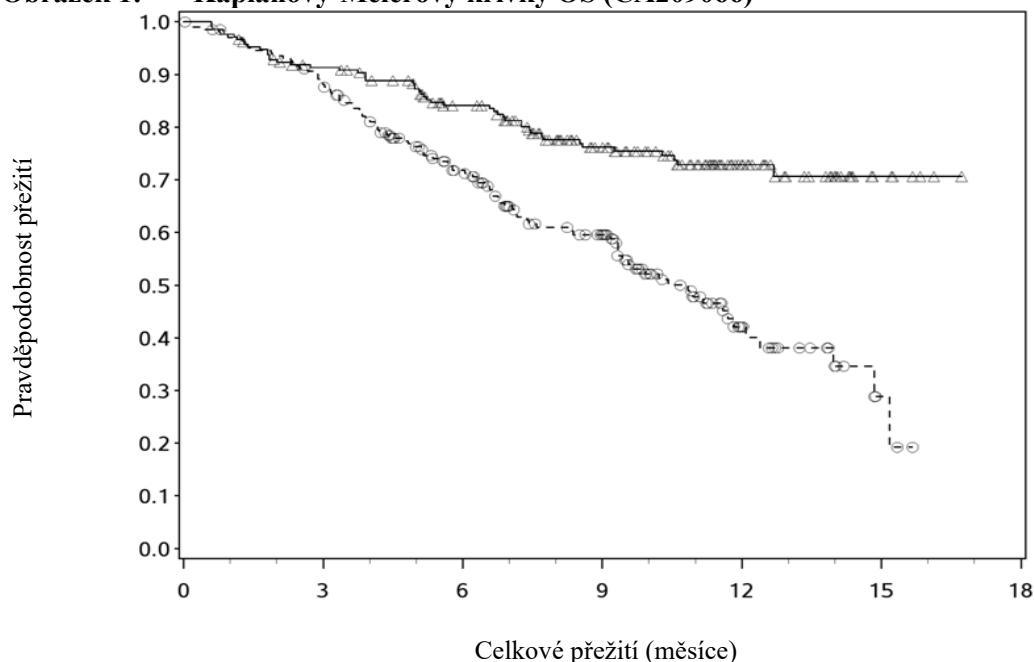
Celkem 418 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n = 210) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo dakarbazin (n = 208) v dávce 1 000 mg/m² každé 3 týdny. Randomizace byla stratifikována podle statusu nádorového PD-L1 a metastatického stadia (M0/M1a/M1b versus M1c). Léčba pokračovala tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo do doby, než léčba přestala být tolerována. Léčba po progresi onemocnění byla povolena u pacientů, u kterých stále měla klinický přínos a nevyskytovaly se

významné nežádoucí účinky studovaného léku (podle posouzení zkoušejícím). Vyhodnocení účinku léčby na tumor s pomocí kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST 1.1) se provádělo po 9 týdnech od randomizace a opakovalo se každých 6 týdnů první rok a poté každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovým sekundárním měřítkem účinnosti byly zkoušejícím hodnocené PFS a objektivní výskyt odpovědi (objective response rate – ORR).

Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 18-87), 59 % byli muži a 99,5 % byli běloši. Většina pacientů měla ECOG skóre fyzické aktivity 0 (64 %) nebo 1 (34 %). Celkem 61 % pacientů mělo při vstupu do studie stadium M1c nemoci. Sedmdesát čtyři procent pacientů mělo kožní melanom a 11 % mělo slizniční melanom; 35 % pacientů mělo PD-L1 pozitivní melanom (exprese na ≥ 5 % buněčných membrán nádorových buněk). Šestnáct procent pacientů užívalo před tím adjuvantní léčbu; nejčastější adjuvantní léčbou bylo podávání interferonu (9 %). Čtyři procenta pacientů měla v anamnéze mozkové metastázy a 37 % pacientů mělo při vstupu do studie laktátdehydrogenázu (LDH) vyšší než ULN.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 1.

Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209066)



Počet pacientů v riziku

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

----△---- Nivolumab (případů: 50/210), medián a 95% CI: NA

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

Pozorovaný přínos v celkovém přežití byl shodně prokázán napříč podskupinami pacientů, včetně podskupin podle výchozího ECOG skóre fyzické aktivity, M stadia, anamnézy metastáz mozku, či podle úrovně LDH na počátku léčby. Přínos v celkovém přežití byl pozorován bez ohledu na to, zda měli pacienti tumory typu PD-L1 negativní nebo PD-L1 pozitivní (nádorová membránová exprese tumoru nad nebo pod hraničními hodnotami 5 % nebo 10 %).

Dostupné údaje ukazují, že nástup účinku nivolumabu má takové zpoždění, že výhodnost léčby nivolumabem nad chemoterapií se může dostavit za 2 až 3 měsíce.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Celkové přežití		
Případy	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Poměr rizik	0,42	
99,79% CI	(0,25; 0,73)	
95% CI	(0,30; 0,60)	
p-hodnota	< 0,0001	
Medián (95% CI)	Nedosaženo	10,8 (9,33; 12,09)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
ve 12 měsících	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Přežití bez progresse		
Případy	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Poměr rizik	0,43	
95% CI	(0,34; 0,56)	
p-hodnota	< 0,0001	
Medián (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
ve 12 měsících	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Objektivní odpověď		
(95% CI)	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Míra relativního rizika (95% CI)	4,06 (2,52; 6,54)	
p-hodnota	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Částečná odpověď (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabilní onemocnění (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	Nedosažen	6,0 (1,1–10,0 ⁺)
	(0 ⁺ –12,5 ⁺)	
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,1 (1,2–7,6)	2,1 (1,8–3,6)

„+“ označuje cenzorované sledování.

Intravenózní léková forma

Randomizovaná studie fáze 3 vs. chemoterapie (CA209037)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii pro léčbu pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209037). Studie zahrnovala dospělé pacienty, kteří progredovali při nebo po léčbě ipilimumabem, a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, pak progredovali při léčbě inhibitory BRAF kinázy nebo po ní. Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, očním melanomem, aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami nebo se známými

předchozími nežádoucími účinky vysokého stupně spojených s ipilimumabem (stupeň 4 podle CTCAE v4.0) v anamnéze, kromě zvládnuté nauzey, únavy, reakcí na infuzi nebo endokrinopatií.

Celkem 405 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n = 272) podávaný intravenózně po 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo chemoterapii (n = 133), která byla podávána dle volby zkoušejícího, a to buď dakarbazin (1 000 mg/m² každé 3 týdny), nebo karboplatina (AUC 6 každé 3 týdny) a paklitaxel (175 mg/m² každé 3 týdny). Randomizace byla stratifikována podle BRAF a nádorového PD-L1 stavu a výskytu nejlepší odpovědi na předchozí léčbu ipilimumabem.

Společným primárním měřítkem účinnosti byla potvrzená ORR u prvních 120 pacientů léčených nivolumabem, měřená nezávislou radiologickou kontrolní komisí (IRRC) s pomocí RECIST, verze 1.1, a srovnání OS u nivolumabu oproti chemoterapii. Další hodnocení účinnosti zahrnovalo nástup odpovědi a její trvání.

Medián věku byl 60 let (rozmezí: 23-88). Celkem 64 % pacientů byli muži a 98 % byli běloši. U 61 % pacientů bylo skóre fyzické aktivity ECOG 0 a u 39 % pacientů bylo 1. Většina (75 %) pacientů měla při vstupu do studie stadium M1c choroby. Třicet sedm procent pacientů mělo kožní melanom a 10 % mělo mukózní melanom. Počet předchozích poskytnutých systémových terapií byl 1 u 27 % pacientů, 2 u 51 % pacientů, a > 2 u 21 % pacientů. Dvacet dva procent pacientů mělo nádory, které byly dle testování pozitivní na BRAF mutaci a 50 % pacientů mělo nádory, které byly posouzeny jako PD-L1 pozitivní. Celkem 64 % pacientů nemělo žádný prospěch z předchozí léčby ipilimumabem (CR/PR nebo SD). Výchozí charakteristiky byly mezi skupinami vyrovnané, kromě podílu pacientů, kteří měli v anamnéze metastázy v mozku (19 % ve skupině nivolumabu a 13 % ve skupině chemoterapie), a pacientů s LDH na počátku větším než ULN (51 %, resp. 35 %).

V době této konečné analýzy ORR byly analyzovány výsledky od 120 pacientů léčených nivolumabem a 47 pacientů léčených chemoterapií, kteří měli za sebou minimálně 6 měsíců následného sledování. Výsledky účinnosti léčby jsou zachyceny v tabulce 6.

Tabulka 6: Nejlepší celková odpověď, nástup a doba trvání odpovědi (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemoterapie (n = 47)
Potvrzená objektivní odpověď (IRRC)	38 (31,7 %)	5 (10,6 %)
(95% CI)	(23,5, 40,8)	(3,5; 23,1)
Kompletní odpověď (CR)	4 (3,3 %)	0
Částečná odpověď (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	Nedosážen	3,6 (Údaj není dostupný)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

Dostupné údaje ukazují, že nástup účinku nivolumabu má takové zpoždění, že výhodnost léčby nivolumabem nad chemoterapií se může dostavit za 2 až 3 měsíce.

Aktualizovaná analýza (24měsíční následné sledování)

U všech randomizovaných pacientů činil ORR ve skupině nivolumabu 27,2 % (95% CI: 22,0; 32,9) a ve skupině chemoterapie 9,8 % (95% CI: 5,3; 16,1). Medián trvání odpovědi byl 31,9 měsíce (rozmezí: 1,4⁺-31,9), resp. 12,8 měsíce (rozmezí: 1,3⁺-13,6⁺). HR u PFS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). ORR a PFS byly hodnoceny IRRC podle RECIST verze 1.1.

V konečné analýze OS nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly mezi nivolumabem a chemoterapií. V primární analýze OS nebyly zohledněny následné léčby, přičemž v rameni s chemoterapií dostávalo následně léčbu anti-PD1 54 pacientů (40,6 %). OS mohlo být ovlivněno úbytkem pacientů, nevyvážeností následných terapií a rozdíly ve výchozích faktorech. V rameni nivolumabu bylo více pacientů se špatnými prognostickými faktory (zvýšené LDH a mozkové metastázy) než v rameni chemoterapie.

Účinnost podle BRAF statusu: Objektivní odpovědi na nivolumab (podle definice koprimárního cílového parametru) byly pozorovány u pacientů s pozitivitou na BRAF mutaci nebo bez ní. ORR v podskupině s BRAF pozitivní mutací byl 17 % (95% CI: 8,4; 29,0) u nivolumabu a 11 % (95% CI: 2,4; 29,2) u chemoterapie, resp. 30 % (95% CI: 24,0; 36,7) a 9 % (95% CI: 4,6; 16,7) v podskupině BRAF wild-type pacientů.

HR u PFS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) u pacientů pozitivních na BRAF mutaci a 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) u BRAF wild-type pacientů. HR u OS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) u pacientů pozitivních na BRAF mutaci a 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) u BRAF wild-type pacientů.

Účinnost podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách: Objektivní odpovědi na nivolumab byly pozorovány nezávisle na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. Nicméně role tohoto biomarkeru (exprese PD-L1 na nádorových buňkách) nebyla plně objasněna.

U pacientů s expresí nádorového PD-L1 ≥ 1 %, byla ORR u nivolumabu 33,5 % (n=179; 95% CI: 26,7; 40,9) a u chemoterapie 13,5 % (n=74; 95% CI: 6,7; 23,5). U pacientů s expresí nádorového PD-L1 < 1 % byla ORR podle IRRC 13,0 % (n = 69; 95% CI: 6,1; 23,3), resp. 12,0 % (n = 25; 95% CI: 2,5; 31,2).

HR u PFS u nivolumabu vs. chemoterapie byl 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) u pacientů s expresí nádorového PD-L1 ≥ 1 % a 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) u pacientů s expresí nádorového PD-L1 < 1 %.

HR u OS u nivolumabu vs. chemoterapie byl 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96) u pacientů s expresí nádorového PD-L1 ≥ 1 % a 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) u pacientů s expresí nádorového PD-L1 < 1 %.

Tyto analýzy podskupin je třeba interpretovat opatrně vzhledem k malé velikosti podskupin a nepřítomnosti statisticky významného rozdílu v OS u všech randomizovaných populací.

Intravenózní léková forma

Otevřená studie fáze 1 s eskalací dávky (MDX1106-03)

Bezpečnost a snášenlivost nivolumabu byly zkoumány v otevřené studii fáze 1 s eskalací dávky u různých typů nádorů, včetně maligního melanomu. Z 306 pacientů, kteří podstoupili předchozí léčbu, zahrnutých do studie mělo 107 pacientů melanom a dostávali nivolumab v dávce 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg nebo 10 mg/kg maximálně po dobu 2 let. V této patientské populaci byla objektivní odpověď hlášena u 33 pacientů (31 %) se středním trváním odpovědi 22,9 měsíce (95% CI: 17,0; NR). Střední doba přežití bez progresu byla 3,7 měsíce (95% CI: 1,9; 9,3). Střední doba přežití byla 17,3 měsíce (95% CI: 12,5; 37,8) a odhadovaná míra celkového přežití byla 42 % (95% CI: 32; 51) po třech letech, 35 % (95% CI: 26; 44) po 4 letech a 34 % (95% CI: 25; 43) po 5 letech (minimální doba následné sledování v délce 45 měsíců).

Intravenózní léková forma

Jednoramenná studie fáze 2 (CA209172)

Studie CA209172 byla jednoramenná otevřená studie s nivolumabem v monoterapii u pacientů s metastazujícím melanomem stadia III (neresekovatelným) nebo IV po předchozí léčbě zahrnující anti-CTLA-4 monoklonální protilátku. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a sekundárním účinnost. Z 1 008 léčených pacientů mělo 103 (10 %) okulární/uveální melanom, 66 (7 %) ECOG výkonnostní skóre 2, 165 (16 %) mělo asymptomatické léčené nebo neléčené CNS

metastázy, 13 (1,3 %) mělo léčené leptomeningeální metastázy, 25 (2 %) mělo autoimunitní onemocnění a 84 (8 %) mělo imunitně podmíněné nežádoucí účinky 3.–4. stupně při předchozí anti-CTLA4 léčbě. U žádného z léčených pacientů nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály a celkový bezpečnostní profil nivolumabu byl napříč podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na výskytu odpovědi stanovené zkoušejícím v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

Tabulka 7: Výskyt odpovědi v týdnu 12 – všichni hodnotitelní pacienti a dále podle podskupin (CA209172)

	Celkem	Okulární/ uveální melanom	ECOG PS 2	CNS metastáza	Autoimunitní onemocnění	Imunitně podmíněné NÚ 3.–4. stupně u anti-CTLA-4
n	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Odpovědi byly hodnoceny podle RECIST 1.1 u 588/1008 (58,3 %) pacientů, kteří pokračovali v léčbě až do týdne 12 a prošli v týdnu 12 vyšetřením.

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo nivolumab v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v monoterapii (CA209067)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg nebo nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209067). Rozdíly mezi oběma skupinami obsahujícími nivolumab byly hodnoceny deskriptivně. Studie zahrnovala dospělé pacienty s potvrzeným neresekovatelným melanomem ve III. nebo IV. stadiu. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Byli zahrnuti pacienti, kteří neměli předchozí systémovou protinádorovou terapii neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu. Předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní terapie byla povolena, pokud byla ukončena alespoň 6 měsíců před randomizací. Pacienti s aktivní autoimunitní chorobou, okulárním/uveálním melanomem nebo aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni.

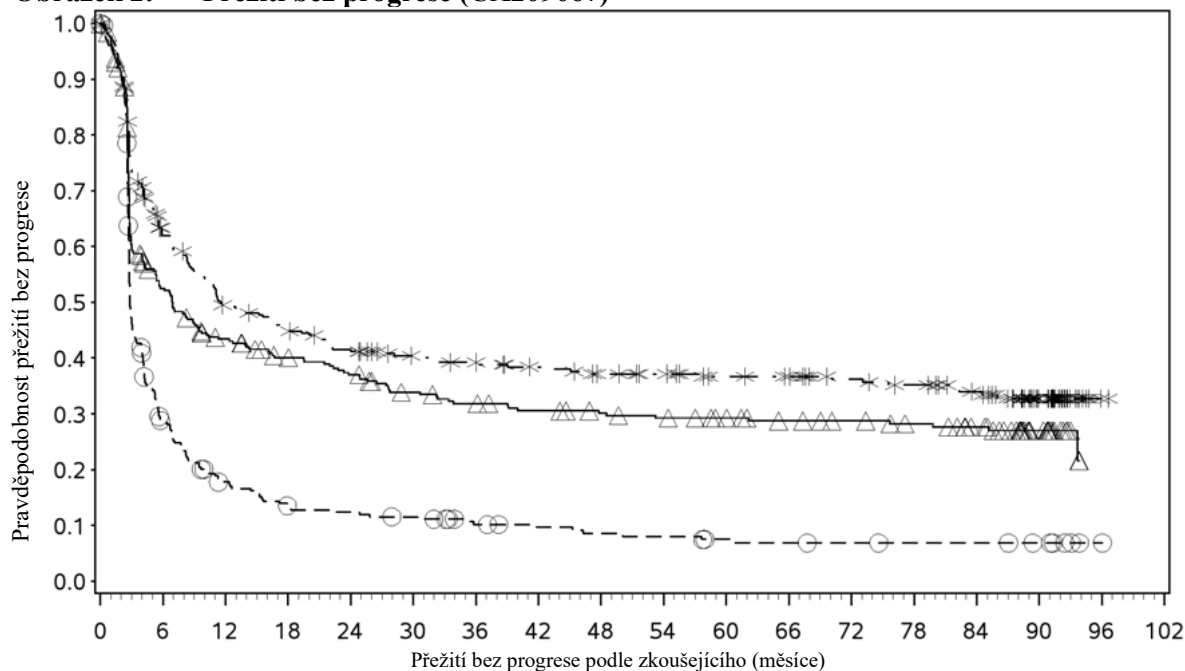
Celkem 945 pacientů bylo randomizováno k užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (n = 314), nivolumabu v monoterapii (n = 316) nebo ipilimumabu v monoterapii (n = 315). Pacienti v rameni s kombinací užívali 1 mg/kg nivolumabu v 60minutové a 3 mg/kg ipilimumabu v 90minutové intravenózní infuzi každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále 3 mg/kg nivolumabu v monoterapii každé 2 týdny. Pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem dostávali nivolumab 3 mg/kg každé 2 týdny. Pacienti ve srovnávacím rameni dostávali 3 mg/kg ipilimumabu a placebo nivolumabu intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále placebo každé 2 týdny. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ exprese na nádorových buňkách), BRAF statusu a M stadia podle American Joint Committee on Cancer (AJCC) systému. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba tolerována. Vyhodnocení účinků léčby na tumor bylo provedeno 12 týdnů po randomizaci a dále každých 6 týdnů během prvního roku a potom každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresu a OS. Byla rovněž hodnocena ORR a doba trvání odpovědi.

Základní charakteristiky na začátku studie byly ve všech třech léčebných skupinách vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozmezí: 18 až 90 let), 65 % pacientů byli muži a 97 % byli běloši. ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (73 %) nebo 1 (27 %). Většina pacientů měla chorobu stadia IV podle AJCC (93 %); 58 % mělo onemocnění stadia M1c při vstupu do studie. Dvacet dva procent pacientů mělo předchozí adjuvantní terapii. Třicet dva procent pacientů mělo melanom pozitivní na BRAF mutaci; 26,5 % pacientů mělo expresi PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 5\%$. Čtyři procenta pacientů měla mozkové metastázy v anamnéze a 36 % mělo hladinu LDH při vstupu do studie vyšší než ULN. U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Při primární analýze (s minimální dobou následného sledování 9 měsíců) dosáhl medián PFS 6,9 měsíce ve skupině léčené nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Medián PFS dosáhl 11,5 měsíce ve skupině léčené ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Výsledky PFS z deskriptivní analýzy (s minimální dobou následného sledování 90 měsíců) jsou uvedeny na obrázku 2 (veškerá randomizovaná populace), obrázku 3 (5% úroveň nádorové exprese PD-L1) a obrázku 4 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

Obrázek 2: Přezítí bez progrese (CA209067)



Počet subjektů v riziku

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

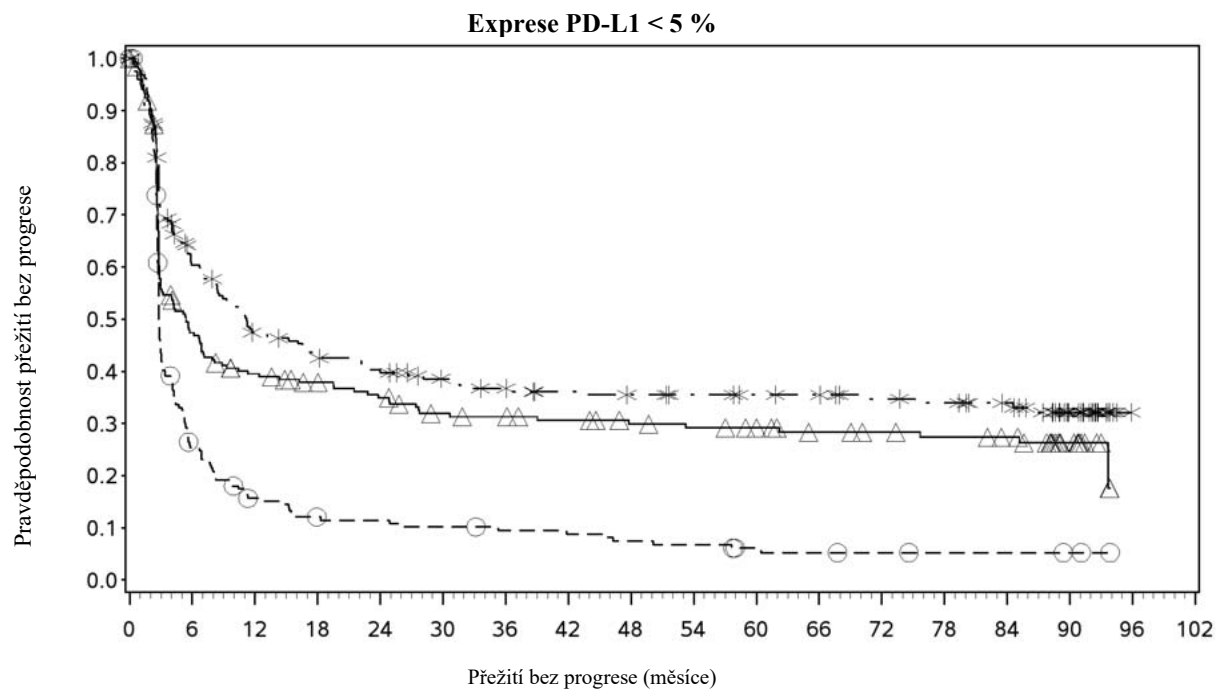
- *--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 189/314), medián a 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95 % CI: 49 % (44; 55), výskyt PFS v 60 měsících a 95% CI: 36 % (32; 42),
výskyt PFS v 90 měsících a 95% CI: 33 % (27; 39).
- △--- Nivolumab (případy: 208/316), medián a 95% CI: 6,93 (5,13;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

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab – poměr rizik a 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Obrázek 3: Přezítí bez progresu podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067)

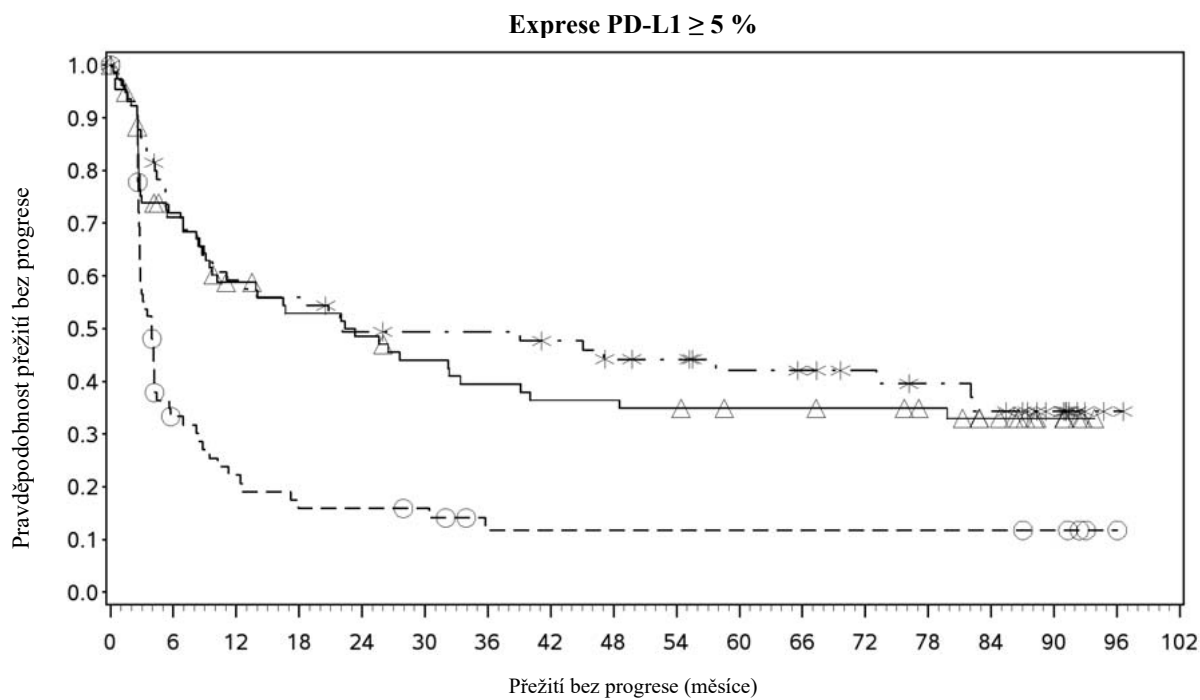


Počet pacientů v riziku

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 (případy: 127/210), medián a 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
 ---△--- Nivolumab (případy: 139/208), medián a 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
 ---○--- Ipilimumab (případy: 171/202), medián a 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)
 Nivolumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab – poměr rizik a 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)



Počet subjektů v riziku

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 (případy: 36/68), medián a 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△--- Nivolumab (případy: 48/80), medián a 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)

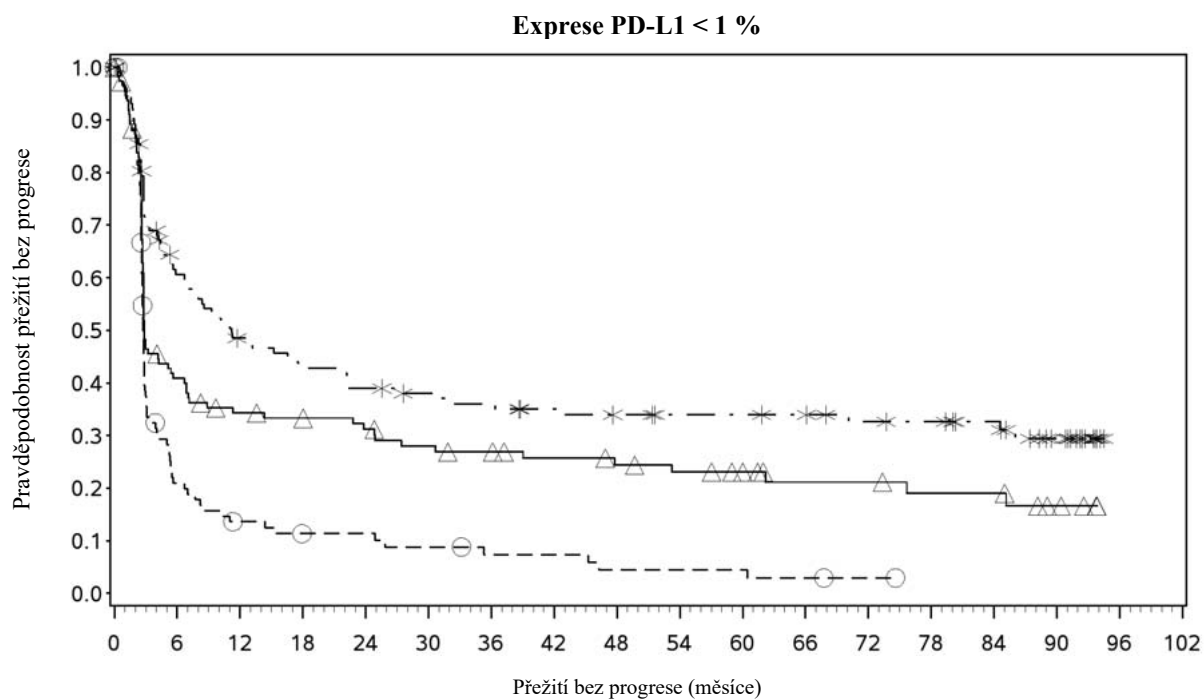
---○--- Ipilimumab (případy: 60/75), medián a 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab – poměr rizik a 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Obrázek 4: Přezítí bez progresce podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067)



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 76/123), medián a 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

---△--- Nivolumab (případy: 85/117), medián a 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

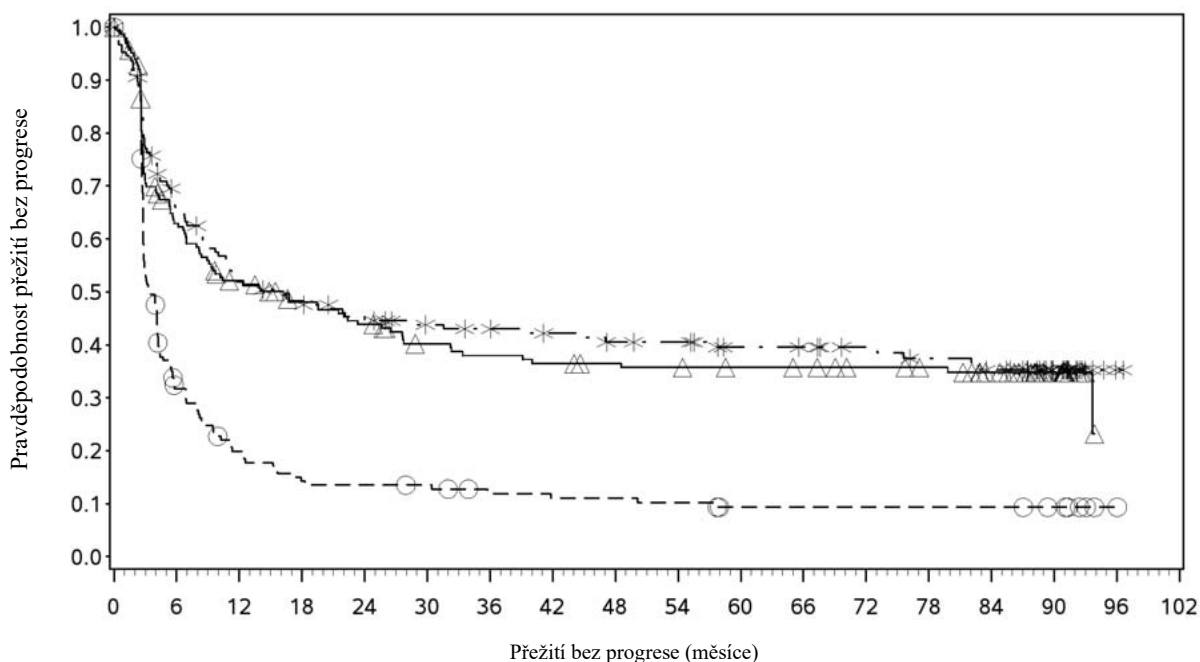
---○--- Ipilimumab (případy: 94/113), medián a 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab – poměr rizik a 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

Exprese PD-L1 $\geq 1\%$



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 90/155), medián a 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)

---△--- Nivolumab (případy: 102/171), medián a 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumab (případy: 137/164), medián a 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab – poměr rizik a 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)

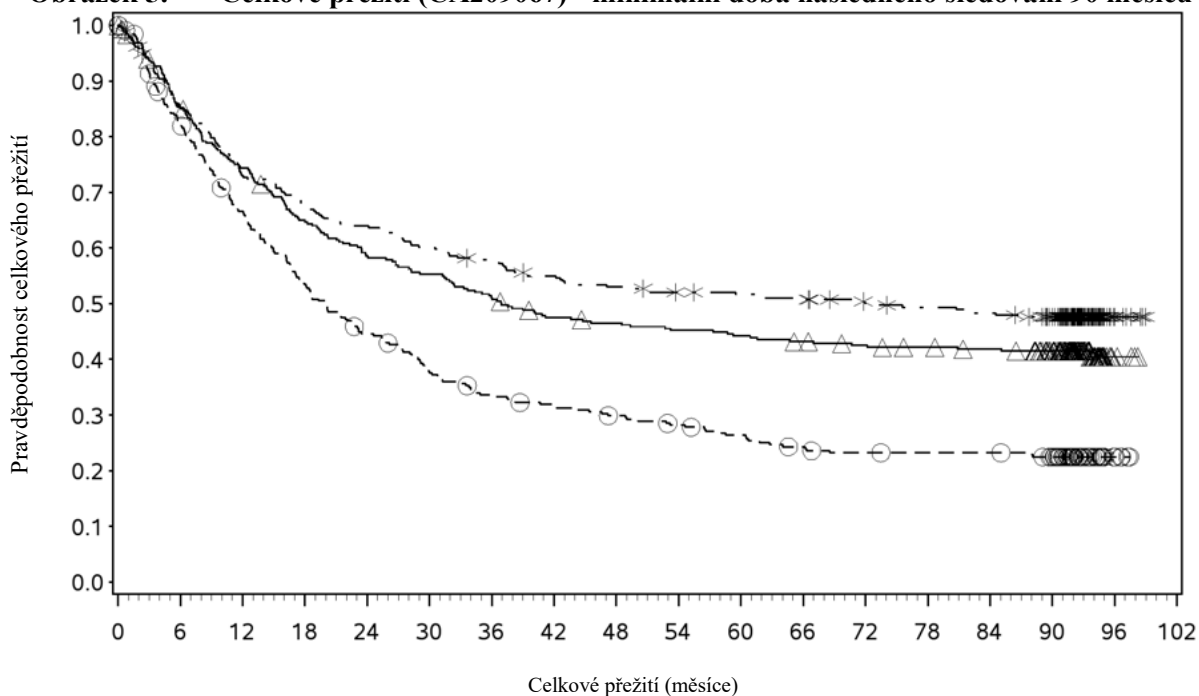
Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab – poměr rizik a 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finální (primární) analýza OS se uskutečnila, když byli všichni pacienti sledováni alespoň 28 měsíců. Po 28 měsících nebyl medián OS u nivolumabu dosažen ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem, kde byl zjištěn medián OS 19,98 měsíce (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-hodnota: < 0,0001). U skupiny léčené nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem nebyl medián ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem dosažen (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-hodnota: < 0,0001).

Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po minimální dobu následného sledování v délce minimálně 90 měsíců potvrzující závěry původní primární analýzy jsou uvedeny na obrázku 5 (všichni randomizovaní pacienti), obrázcích 6 a 7 (5% a 1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

V analýze OS nebyly zohledněny následně podané terapie. Následná systémová terapie byla podávána u 36,0 %, 49,1 % a 66,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem. Následná imunoterapie (včetně anti-PD1 terapie, anti-CTLA-4 protilátky nebo jiné imunoterapie) byla podávána u 19,1 %, 34,2 % a 48,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem.

Obrázek 5: Celkové přežití (CA209067) - minimální doba následného sledování 90 měsíců



Počet pacientů v riziku

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 -

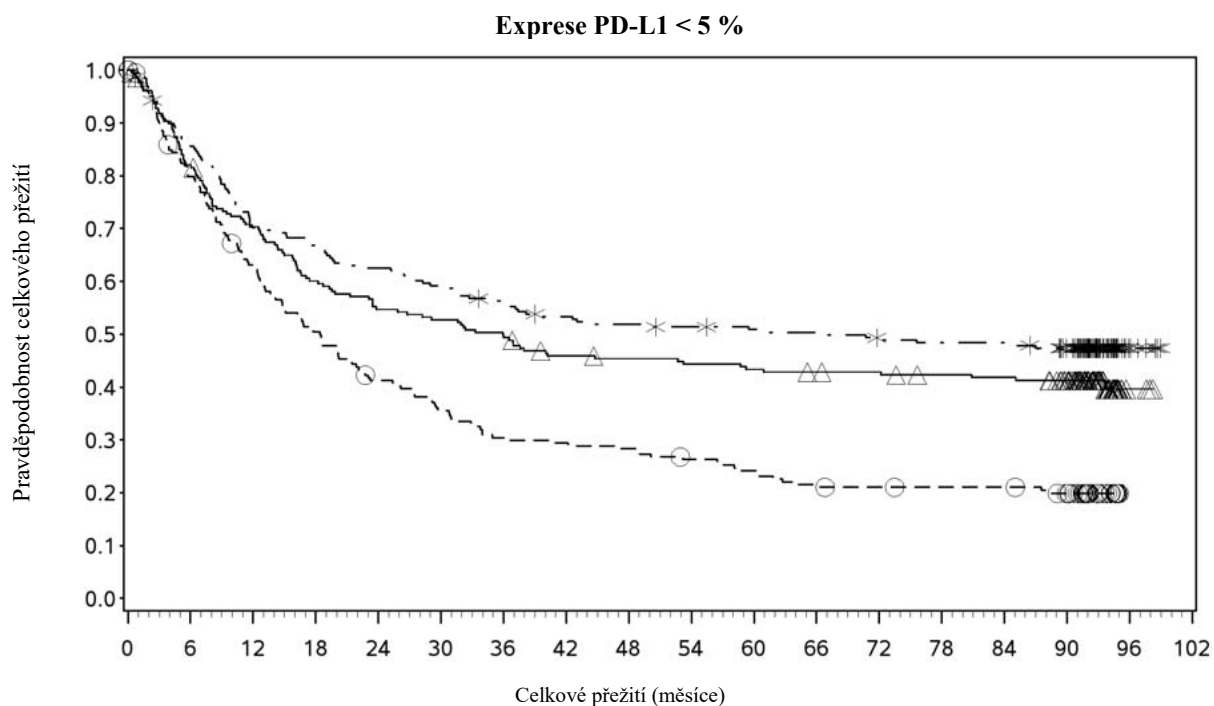
- - * - - Nivolumab + ipilimumab (případy: 162/314), medián a 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 73 % (68; 78), 24 měsících: 64 % (59; 69), 36 měsících: 58 % (52; 63),
60 měsících: 52 % (46; 57) a 90 měsících: 48 % (42; 53)
- △--- Nivolumab (případy: 182/316), medián a 95%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

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65);

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77);

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Obrázek 6: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067) - minimální doba následného sledování 90 měsíců



Počet pacientů v riziku

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

---△---

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

---○---

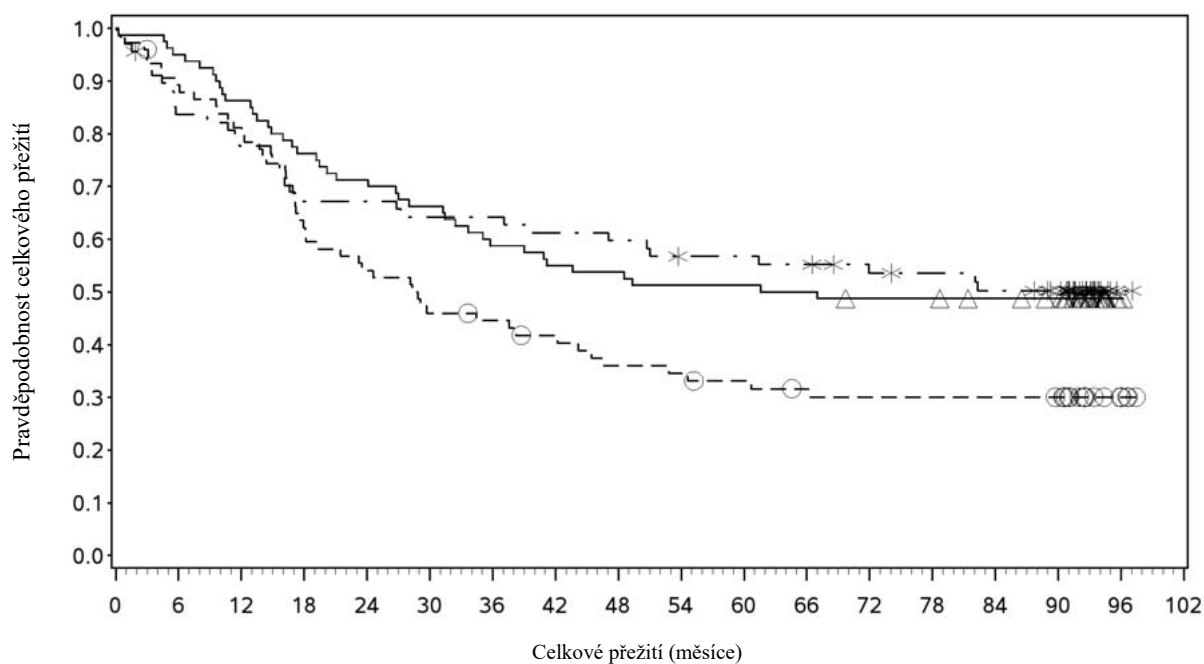
Ipilimumab (případy: 157/202), medián a 95% CI: 18,40 měsíce (13,70; 22,51)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66);

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79);

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

Expres PD-L1 $\geq 5\%$



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 33/68), medián a 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

---△---

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

---○---

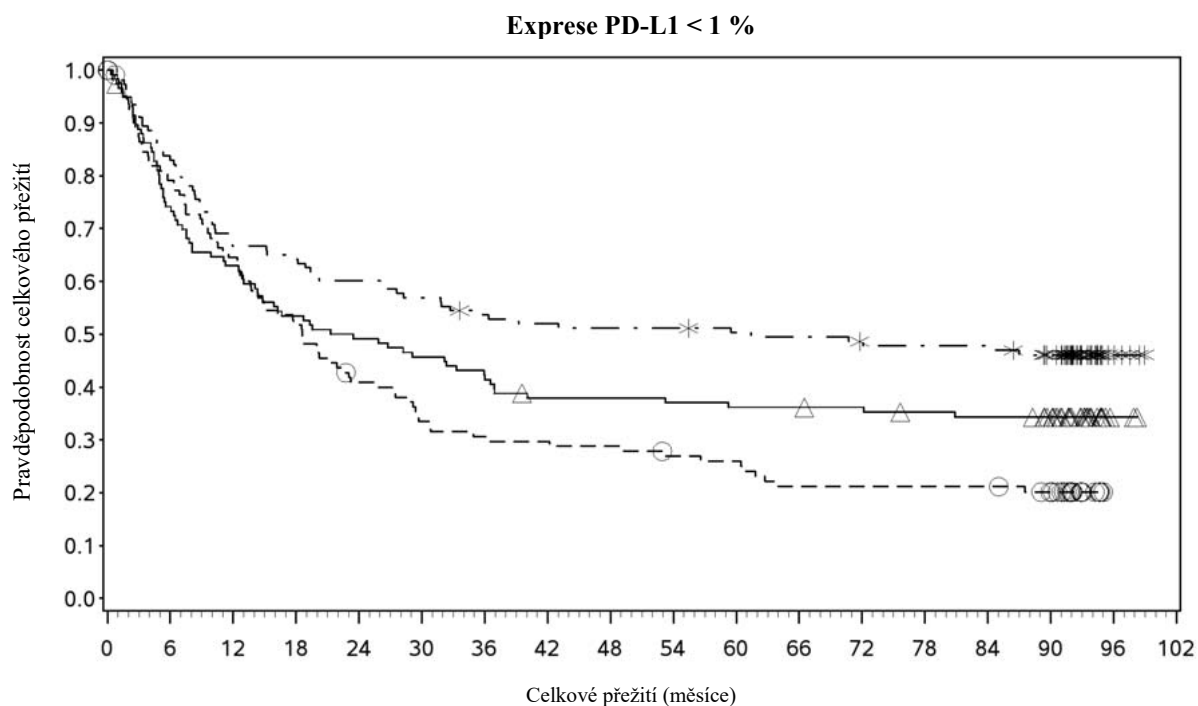
Ipilimumab (případy: 51/75), medián a 95% CI: 28,88 měsíce (18,10; 44,16)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94);

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93);

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Obrázek 7: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067) – minimální doba následného sledování 90 měsíců

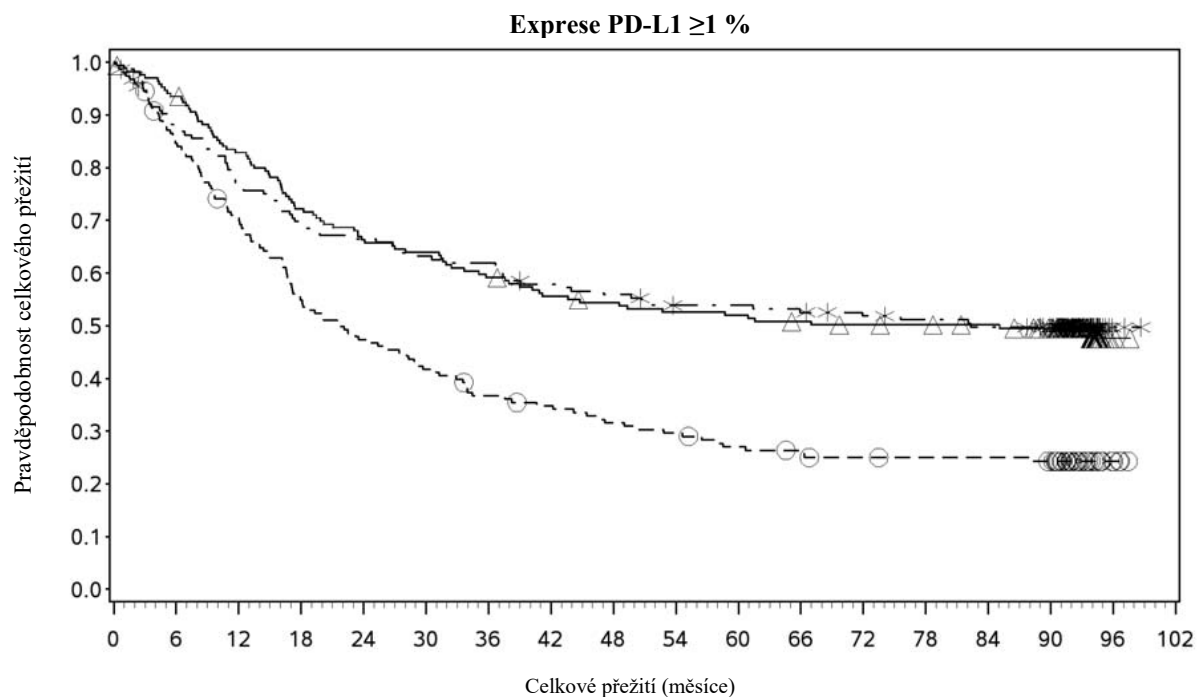


Počet pacientů v riziku

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

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



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 76/155), medián a 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)

---△---

Nivolumab (případy: 86/171), medián a 95% CI: 85,09 měsíce (39,00; N.A.)

---○---

Ipilimumab (případy: 121/164), medián a 95% CI: 21,49 měsíce (16,85; 29,08)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70);

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69);

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimální doba následného sledování pro analýzu ORR byla 90 měsíců. Odpovědi jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Objektivní odpověď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivní odpověď	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Kompletní odpověď (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Částečná odpověď (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilní onemocnění (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trvání odpovědi			
Medián (rozmezí) v měsících	N.A. (69,1–N.A.)	90,8 (45,7–N.A.)	19,3 (8,8–47,4)
Podíl trvání odpovědi ≥12 měsíců	68 %	73 %	44 %
Podíl trvání odpovědi ≥24 měsíců	58 %	63 %	30 %
ORR (95% CI) podle nádorové exprese PD-L1			
< 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

V obou ramenech obsahujících nivolumab byl prokázán významný přínos v PFS a OS a vyšší ORR ve srovnání se samotným ipilimumabem. Zjištěné výsledky PFS v 18 měsících následného sledování a výsledky ORR a OS ve 28 měsících následného sledování byly konzistentně potvrzeny u všech podskupin pacientů včetně těch členěných podle ECOG skóre, BRAF statusu, M stadia, věku, mozkových metastáz v anamnéze a hladiny LDH na počátku léčby. Tento nálezn byl v souladu s výsledky OS s minimální dobou následného sledování 90 měsíců.

U 131 pacientů, kteří přerušili užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem kvůli nežádoucím účinkům, dosahoval po následném sledování v délce 28 měsíců ORR 71 % (93/131) přičemž 20 % (26/131) pacientů dosáhlo kompletní odpovědi a medián OS nebyl dosažen.

U obou ramen obsahujících nivolumab byl prokázán vyšší výskyt objektivní odpovědi než u ipilimumabu bez ohledu na úroveň exprese PD-L1. ORR byl po 90 měsících následného sledování u kombinace nivolumabu s ipilimumabem vyšší než u monoterapie nivolumabem napříč úrovněmi exprese PD-L1 (tabulka 8), přičemž množství kompletních odpovědí se promítlo do zlepšení celkového OS s nejlepší celkovou odpovědí z kompletní odpovědi odpovídající zlepšené míře přežití.

Po 90 měsících následného sledování činil medián trvání odpovědi u pacientů s úrovní exprese PD-L1 ≥ 5 % celkem 78,19 měsíce v rameni s kombinací (rozmezí: 18,07–N.A.), 77,21 měsíce v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí: 26,25–N.A.) a 31,28 měsíce (rozmezí: 6,08–N.A.) v rameni s ipilimumabem. U nádorové exprese PD-L1 < 5 % nebyl medián trvání odpovědi dosažen v rameni s kombinací (rozmezí: 61,93–N.A.), přičemž v rameni s monoterapií nivolumabem činil 90,84 měsíce (rozmezí: 50,43–N.A.) a v rameni s monoterapií ipilimumabem činil 19,25 měsíce (rozmezí: 5,32–47,44).

S ohledem na relevantní kritéria nádorové odpovědi a PFS a OS nelze spolehlivě stanovit žádnou jasnou hranici pro expresi PD-L1. Na základě výsledků komplexní analýzy byly identifikovány charakteristiky pacienta a nádoru (ECOG skóre fyzické aktivity, M stadium, vstupní LDH, BRAF status, PD-L1 status a pohlaví), které mohou ovlivnit výsledek přežití.

Účinnost dle BRAF statusu:

Po 90 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem mediánu PFS 16,76 měsíce (95% CI: 8,28; 32,0) resp. 11,7 měsíce (95% CI: 7,0; 19,32), zatímco pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem měli medián PFS 5,62 měsíce (95% CI: 2,79; 9,46), resp. 8,18 měsíce (95% CI: 5,13; 19,55). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli mediánu PFS 3,09 měsíce (95% CI: 2,79; 5,19), resp. 2,83 měsíce (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ORR 67,0 % (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) resp. 54,0 % (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), zatímco pacienti randomizovaní k nivolumabu v monoterapii měli medián ORR 37,87 % (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) resp. 48,2 % (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli ORR 23,0 % (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100 a 17,2 % (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 měsících sledování nebyl u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací medián OS v rameni s kombinovanou léčbou dosažen a v rameni s monoterapií nivolumabem činil 45,5 měsíce. Medián OS u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací v rameni s monoterapií ipilimumabem byl 24,6 měsíce. U BRAF wild-type pacientů byl medián OS 39,06 měsíce v rameni s kombinovanou léčbou, 34,37 měsíce v rameni s monoterapií nivolumabem a 18,5 měsíce v rameni s monoterapií ipilimumabem. Poměr rizik pro OS u nivolumabu v kombinaci proti nivolumabu v monoterapii byl 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) u pacientů s BRAF[V600] pozitivní mutací a 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) u BRAF wild-type pacientů.

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 2 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a ipilimumabem (CA209069)

Studie CA209069 byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 2 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se samotným ipilimumabem u 142 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, se vstupními kritérii podobnými jako ve studii CA209067 a primární analýzou pacientů s BRAF wild-type melanomem (77 % pacientů). Zkoušejícím hodnocená ORR byla 61 % (95% CI: 48,9; 72,4) v rameni s kombinací (n = 72) vs 11 % (95% CI: 3,0; 25,4) v rameni s ipilimumabem (n = 37). Odhadovaný výskyt OS po 2 a 3 letech byl 68 % (95% CI: 56; 78), resp. 61 % (95% CI: 49; 71), u kombinace (n = 73) a 53 % (95% CI: 36; 68), resp. 44 % (95% CI: 28; 60), u ipilimumabu (n = 37).

Adjuvantní léčba melanomu

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem vs. placebo (CA20976K)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 480 mg v monoterapii v léčbě pacientů s kompletně resekováným melanomem byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA20976K). Studie zahrnovala pacienty s ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1, s histologicky potvrzeným melanomem stadia IIB nebo IIC podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer (AJCC), který byl kompletně chirurgicky resekován. Podmínkou zařazení do studie byla kompletní resekce primárního melanomu s negativními okraji a negativní biopsie sentinelové lymfatické uzliny během 12 týdnů před randomizací. Pacienti byli zařazeni do studie bez ohledu na svůj status nádorového PD-L1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s očním/uveálním nebo slizničním melanomem,

aktivním autoimunitním onemocněním, jakýmkoli stavem vyžadujícím systémovou léčbu kortikosteroidy (≥ 10 mg prednisonu denně nebo ekvivalent) nebo jinými imunosupresivními léky, jakož i pacienti po předchozí léčbě melanomu s výjimkou chirurgického zákroku.

Celkem 790 pacientů bylo randomizováno (2 : 1) k léčbě buď nivolumabem ($n = 526$) podávaným intravenózně po dobu 30 minut v dávce 480 mg každé 4 týdny, nebo placebem ($n = 264$) po dobu až 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle T-kategorie 8. vydání AJCC (T3b vs. T4a vs. T4b). Hodnocení nádoru byla prováděna každých 26 týdnů během 1.–3. roku a každých 52 týdnů od 3. do 5. roku. Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez recidivy (*recurrence-free survival*, RFS). RFS, hodnocené zkoušejícím, bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy), nového primárního melanomu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastalo dříve. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití (*overall survival*, OS) a přežití bez vzdálených metastáz (*distant metastasis-free survival*, DMFS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 62 let (rozmezí 19–92), 61 % byli muži a 98 % byli běloši. Výchozí ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (94 %) nebo 1 (6 %). Šedesát procent mělo stadium IIB a 40 % stadium IIC.

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba následného sledování 7,8 měsíců) bylo prokázáno statisticky významné zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s placebem s HR 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). Při aktualizované deskriptivní analýze RFS (minimální doba následného sledování 15,6 měsíce) nivolumab nadále vykazoval zlepšení RFS s HR 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Výsledky OS nebyly kompletně zhodnoceny. Při další deskriptivní analýze RFS (minimální doba následného sledování 26,9 měsíce) nivolumab nadále vykazoval zlepšení RFS s HR 0,62 (95% CI: 0,47–0,80). Medián doby následného sledování byl 34,25 měsíce v rameni nivolumabu a 33,92 měsíce v rameni placeba. Výsledky byly konzistentní s formální průběžnou analýzou. Výsledky hlášené z analýz s minimální dobou následného sledování 15,6 měsíce jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 8.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti (CA20976K)

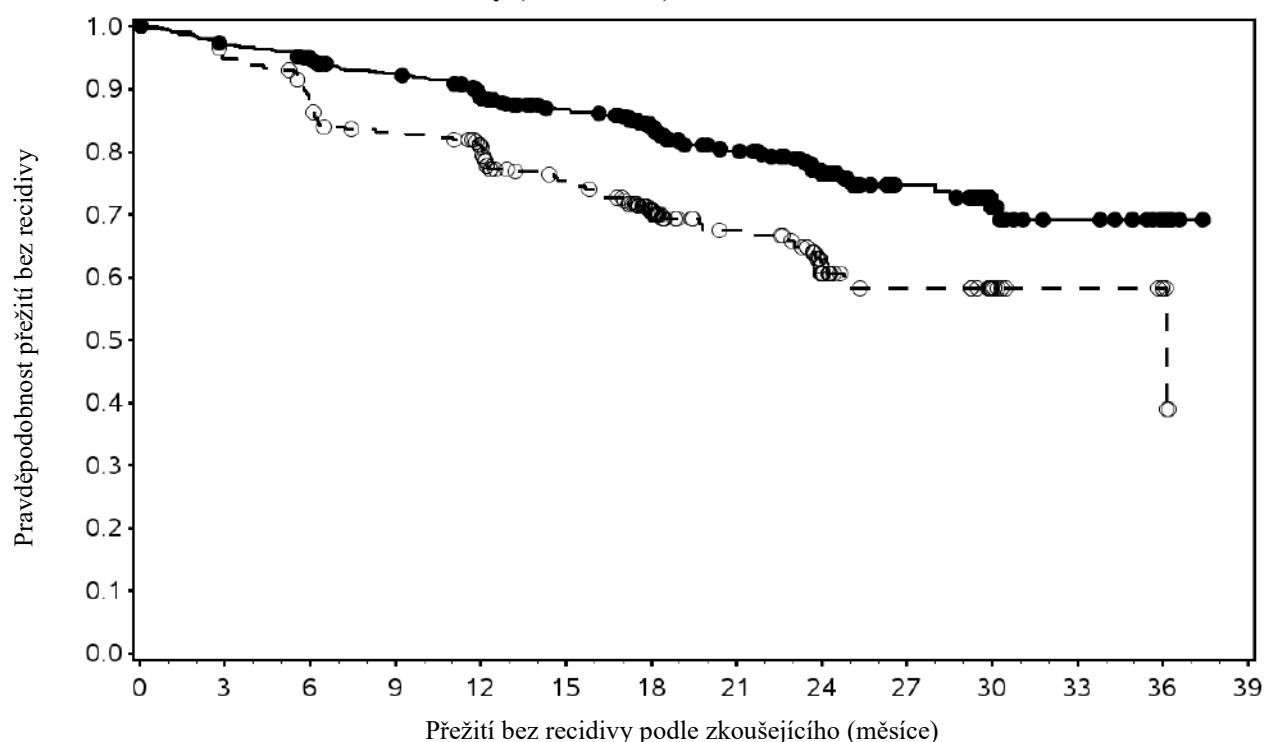
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Přežití bez recidivy s minimální dobou následného sledování 15,6 měsíců		
Přežití bez recidivy		
Případy	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Poměr rizik ^a		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Medián (95% CI) v měsících	NR	36,14 (24,77; NR)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

Přínos RFS byl konzistentní napříč klíčovými podskupinami, včetně stadia onemocnění, T-kategorie a věku.

Obrázek 8: Přezítí bez recidivy (CA20976K)



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 102/526), medián a 95% CI: NR
- Placebo (případy: 84/264), medián a 95% CI: 36,14 (24,77; NR)
- Nivolumab vs. placebo – HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71);

Založeno na data cut-off: 21/02/2023, minimální doba následného sledování 15,6 měsíce

Údaje o nádorové expresi PD-L1 byly k dispozici pro 302/790 (38,2 %) randomizovaných pacientů (36,3 % v rameni s nivolumabem a 42,0 % v rameni s placebem), protože exprese PD-L1 nepředstavovala při randomizaci stratifikační faktor. Explorativní analýzy RFS na základě exprese PD-L1 ukázaly, že HR u nivolumabu vs. placebo byl 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) u pacientů (n = 167) s expresí PD-L1 ≥ 1 %, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) u pacientů (n = 135) s expresí PD-L1 < 1 % a 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) u pacientů (n = 488) s neurčenou/nenahlášenou/nehodnotitelnou expresí PD-L1.

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem proti ipilimumabu v dávce 10 mg/kg (CA209238)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pacientů s kompletně resekovaným melanomem byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209238). Studie zahrnovala dospělé pacienty se skóre fyzické aktivity ECOG 0 nebo 1, s histologicky potvrzeným melanomem stadia IIIB/C nebo IV podle 7. vydání American Joint Committee on Cancer (AJCC), který byl kompletně chirurgicky odstraněn. Podle 8. vydání AJCC to odpovídá pacientům s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami. Pacienti byli zařazeni do studie bez ohledu na svůj status nádorového PD-L1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s předchozím autoimunitním onemocněním nebo jiným onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu buď kortikosteroidy (v dávce odpovídající ≥ 10 mg prednisonu denně), nebo jinou imunosupresivní léčbu, stejně jako pacienti s předchozí léčbou melanomu (kromě chirurgického zákroku, adjuvantní radioterapie po neurochirurgické resekci lézí centrálního nervového systému a předchozí adjuvantní léčby interferonem ukončené ≥ 6 měsíců před randomizací), předchozí léčbou protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti-CTLA-4 (včetně ipilimumabu nebo jiné protilátky nebo léku cíleného specificky na kostimulaci T-buněk nebo dráhy kontrolních bodů).

Celkem 906 pacientů bylo randomizováno k užívání buď nivolumabu 3 mg/kg (n = 453) podávaného každé 2 týdny, nebo ipilimumabu 10 mg/kg (n = 453) podávaného každé 3 týdny pro první 4 dávky a dále každých 12 týdnů počínaje týdnem 24 až do 1 roku. Randomizace byla stratifikována podle nádorové exprese PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /neurčeno) a stadia onemocnění podle AJCC systému. Hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno každých 12 týdnů během prvních 2 let a dále každých 6 měsíců. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez recidivy (RFS). RFS podle hodnocení zkoušejícího bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy), nového primárního melanomu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastalo dříve.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 55 let (rozmezí 18-86) 58 % byli muži a 95 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (90 %) nebo 1 (10 %). Většina pacientů měla onemocnění stadia III podle AJCC (81 %); 19 % mělo onemocnění stadia IV. Čtyřicet osm procent pacientů mělo makroskopicky zasažené mízní uzliny a 32 % mělo ulceraci nádoru. Čtyřicet dva procent pacientů bylo pozitivních na mutaci BRAF V600, zatímco 45 % bylo BRAF wild type a u 13 % byl BRAF status neznámý. U PD-L1 nádorové exprese, 34 % pacientů mělo PD-L1 expresi stanovenou testem ve studii $\geq 5\%$ a 62 % mělo $< 5\%$. U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba následného sledování v délce 18 měsíců) bylo prokázáno statisticky významné zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s ipilimumabem s HR 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$). Při aktualizované deskriptivní analýze RFS s minimální dobou následného sledování v délce 24 měsíců bylo zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s ipilimumabem s HR 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) potvrzeno a výsledky OS nebyly hodnotitelné. Výsledky účinnosti s minimální dobou následného sledování v délce 36 měsíců (RFS v předem specifikované finální analýze) a 48 měsíců (OS v předem specifikované finální analýze) jsou uvedeny v tabulce 10 a na obrázku 9 a 10 (celá randomizovaná populace).

Tabulka 10: Výsledky účinnosti (CA209238)

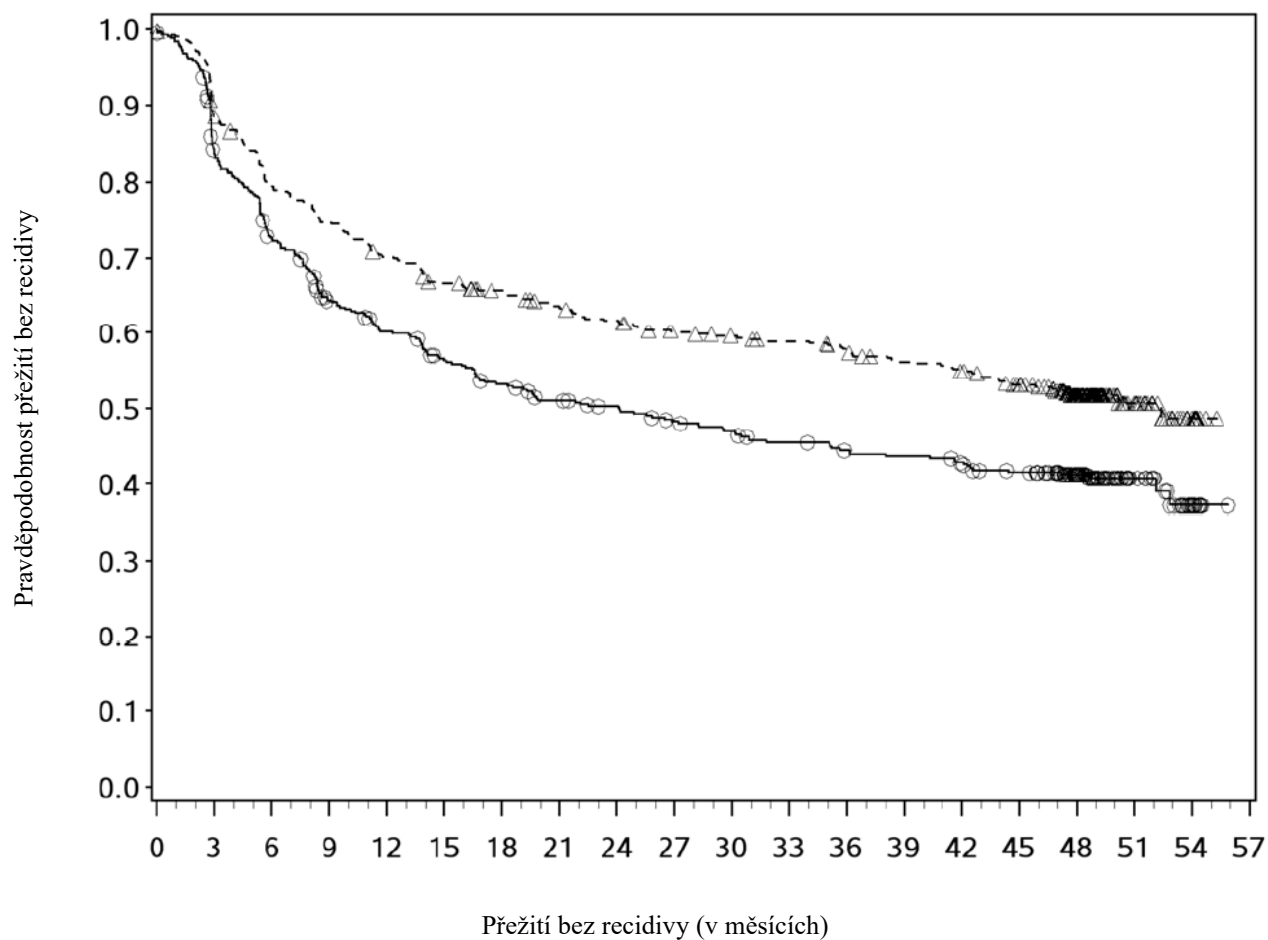
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Finální předem specifikovaná analýza		
Přežití bez recidivy s minimální dobou následného sledování 36 měsíců		
Případy	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Poměr rizik ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-hodnota		$p < 0,0001$
Medián (95% CI) v měsících	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Přežití bez recidivy s minimální dobou následného sledování 48 měsíců		
Případy	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Poměr rizik ^a		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Medián (95% CI) v měsících	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Výskyt (95% CI) ve 36 měsících	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Výskyt (95% CI) ve 48 měsících	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Finální předem specifikovaná analýza Celkové přežití s minimální dobou následného sledování 48 měsíců		
Případy	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Poměr rizik ^a		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-hodnota		0,3148
Medián (95% CI) v měsících	Nedosaženo	Nedosaženo
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Výskyt (95% CI) ve 36 měsících	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Výskyt (95% CI) ve 48 měsících	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Odvozeno z modelu stratifikovaných doporučených rizik.

Při minimální době následného sledování v délce 36 měsíců studie prokázala statisticky významné zlepšení RFS u pacientů randomizovaných do ramene nivolumabu ve srovnání s ramenem ipilimumabu v dávce 10 mg/kg. Přínos RFS byl shodně prokázán napříč podskupinami, včetně úrovně nádorové exprese PD-L1, BRAF statusu a stadia onemocnění. Při minimální době následného sledování v délce 48 měsíců, jak ukazuje obrázek 9, studie dále prokazovala zlepšení RFS v rameni s nivolumabem ve srovnání s ramenem s ipilimumabem. Přínos RFS byl zachován ve všech podskupinách.

Obrázek 9: Přezítí bez recidivy (CA209238)



Počet pacientů v riziku

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

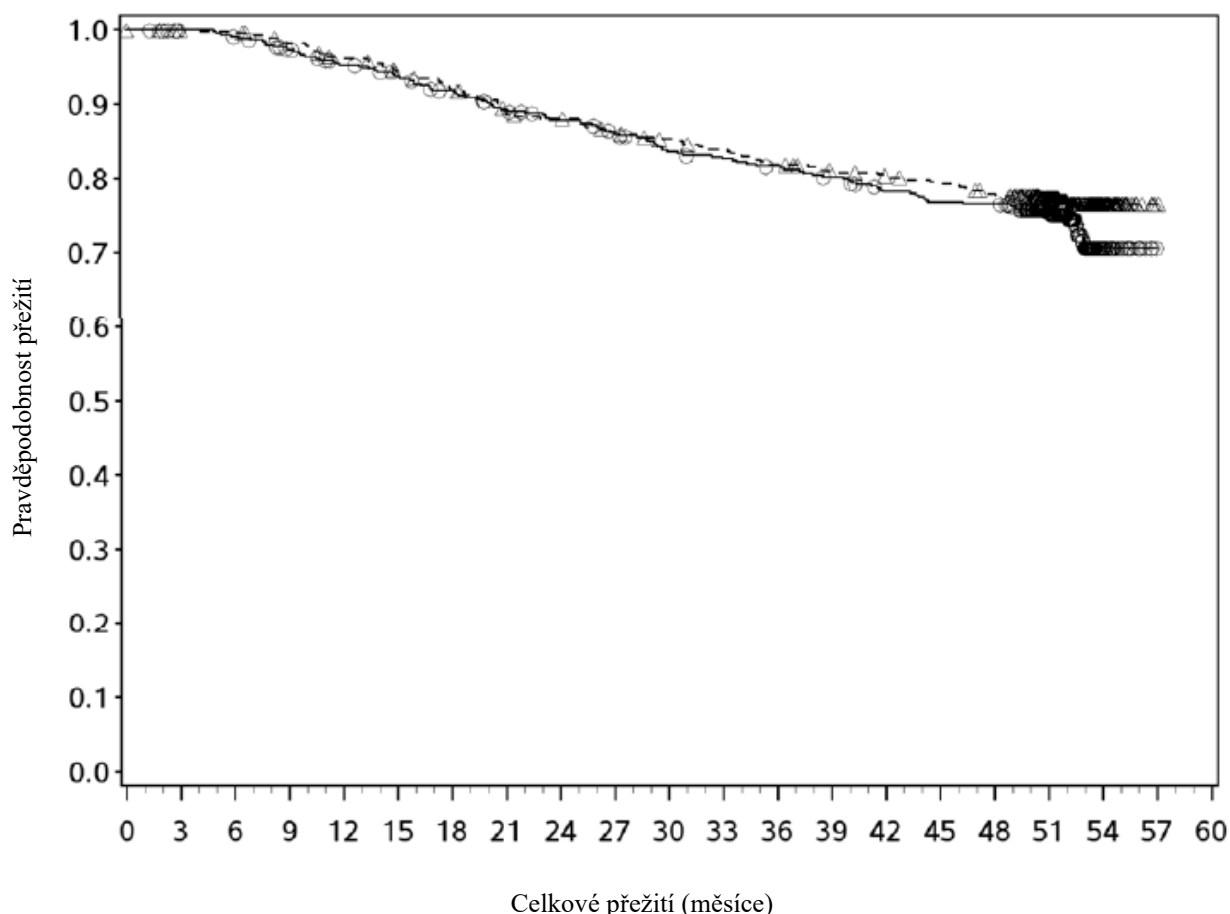
---△---

Nivolumab

---○---

Ipilimumab

Obrázek 10: Celkové přežití (CA209238)



Počet pacientů v riziku

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

Při minimální době následného sledování v délce 48 měsíců, jak ukazuje obrázek 10, nebyl medián OS dosažen ani v jedné skupině ($HR = 0,87$; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-hodnota: 0,3148). Výsledky celkového přežití jsou ovlivněny účinky následných efektivních protinádorových terapií. Následnou systémovou terapii dostalo 33 % a 42 % pacientů v rameni s nivolumabem, resp. ipilimumabem. Následnou imunoterapii (včetně léčby anti-PD1, protilátek anti-CTLA-4 nebo jiné imunoterapie) dostalo 23 % a 34 % pacientů v ramenech s nivolumabem, resp. ipilimumabem.

Kvalita života (QoL) zůstala během léčby u nivolumabu stabilní a blízká počátečním hodnotám, jak bylo posouzeno podle validních a spolehlivých škál jako např. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 a EQ-5D index užitečnosti a vizuální analogová škála (VAS).

Léčba NSCLC po předchozí chemoterapii

Skvamózní NSCLC

Intravenózní léková forma

Randomizovaná studie fáze 3 vs. docetaxel (CA209017)

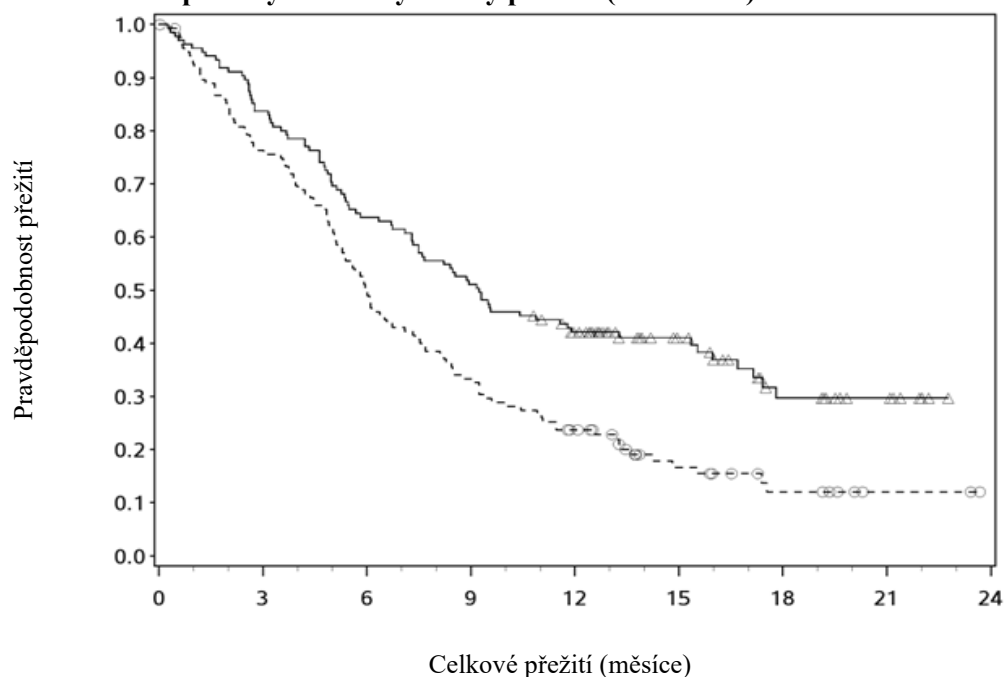
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého nebo metastazujícího skvamózního NSCLC byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209017). Studie zahrnovala dospělé (18leté a starší), kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich stav nádorového PD-L1. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem nebo aktivními mozgovými metastázami. Pacienti s léčenými metastázami mozku byli vhodní, pokud se neurologicky vrátili na výchozí hodnotu nejméně 2 týdny před zařazením, a byli buď bez léčby kortikosteroidy, nebo byli na stabilní nebo snižující se dávce odpovídající < 10 mg prednisonu denně.

Celkem 272 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu podávanému intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (n = 135) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 137). Léčba pokračovala tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo do doby, než léčba přestala být tolerována. Vyhodnocení účinku léčby na tumor pomocí RECIST 1.1 se provádělo po 9 týdnech od randomizace a poté pokračovalo každých 6 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo OS. Klíčovými sekundárními měřítky účinnosti byly zkoušejícím hodnocený ORR a PFS. Navíc bylo hodnoceno zlepšení příznaků pomocí škály (Lung cancer symptom score; LCSS) průměrného indexu symptomové zátěže a celkový zdravotní stav pomocí skóre EQ-5D a vizuální analogovou škálou (EQ-VAS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 63 let (rozmezí: 39-85), 44 % ≥65 let a 11 % ≥75 let. Většina pacientů byli běloši (93 %) a muži (76 %). Třicet jedna procent mělo progresi onemocnění hlášenou jako nejlepší odpověď na jejich poslední předchozí režim a 45 % pacientů dostalo nivolumab do 3 měsíců od ukončení svého posledního předchozího režimu. Počáteční skóre fyzické aktivity podle škály ECOG bylo 0 (24 %) nebo 1 (76 %).

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 11.

Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209017)



Počet pacientů v riziku

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

- △---- Nivolumab 3 mg/kg (případů: 86/135), medián a 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)
 ---○--- Docetaxel (případů: 113/137), medián a 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Pozorovaný přínos v celkovém přežití byl shodně prokázán napříč podskupinami pacientů. Přínos v přežití byl pozorován bez ohledu na to, zda pacienti měli nádory, které byly označeny jako PD-L1 negativní nebo PD-L1 pozitivní (membránová exprese tumoru s hraniční hodnotou 1 %, 5 % nebo 10 %). Nicméně role tohoto biomarkeru (exprese PD-L1 na nádorových buňkách) nebyla plně objasněna. Po následném sledování pacientů trvajícím minimálně 62,6 měsíce byl již pozorovaný přínos v celkovém přežití shodně prokázán napříč podskupinami pacientů.

Součástí studie CA209017 byl i omezený počet pacientů ≥ 75 let (11 ve skupině nivolumabu a 18 ve skupině docetaxelu). Nivolumab vykázal numericky menší vliv na OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR = 1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) a ORR (9,1 % vs. 16,7 %). Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze z těchto údajů vyvodit žádné definitivní závěry.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primární analýza		
Minimální doba následného sledování: 10,6 měsíce		
Celkové přežití		
Případy	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Poměr rizik	0,59	
96,85% CI	(0,43; 0,81)	
p-hodnota	0,0002	
Medián (95% CI) v měsících	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrzená objektivní odpověď		
(95% CI)	27 (20,0 %) (13,6; 27,7)	12 (8,8 %) (4,6; 14,8)
Míra relativního rizika (95% CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-hodnota	0,0083	
Kompletní odpověď (CR)	1 (0,7 %)	0
Částečná odpověď (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabilní onemocnění (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	Nedosažen (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Přežití bez progresu		
Případy	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Poměr rizik	0,62	
95% CI	(0,47; 0,81)	
p-hodnota	< 0,0004	
Medián (95% CI) (měsíce)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Aktualizovaná analýza		
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce		
Celkové přežití^a		
Případy	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Poměr rizik	0,62	
95% CI	(0,47; 0,80)	
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Potvrzená objektivní odpověď		
(95% CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺)
Přežití bez progresce		
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	15,6 (9,7; 22,7)	Všichni pacienti buď progredovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni
Aktualizovaná analýza		
Minimální doba následného sledování: 62,6 měsíce		
Celkové přežití^a		
Případy	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Poměr rizik		0,62
95% CI		(0,48; 0,79)
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Potvrzená objektivní odpověď^b		
(95% CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	25,2 (2,9–70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺)
Přežití bez progresce		
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	9,4 (4,8; 15,8)	Všichni pacienti buď progredovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni

^a Šest pacientů (4 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.
^b „+“ Označuje cenzorované sledování.

Výskyt zlepšení příznaků souvisejících s onemocněním, měřeno pomocí LCSS, byl podobný mezi skupinami s nivolumabem (18,5 %) a docetaxelem (21,2 %). Průměrná hodnota EQ-VAS se v průběhu času zvýšila u obou léčebných skupin, což naznačuje lepší celkový zdravotní stav pacientů, kteří zůstali na léčbě.

Intravenózní léčivá forma

Jednoramenná studie fáze 2 (CA209063)

Studie CA 209063 byla jednoramenná, otevřená studie hodnotící 117 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC po dvou nebo více terapeutických režimech; kromě toho byla použita podobná vstupní kritéria jako ve studii CA209017. Nivolumab v dávce 3 mg/kg vykázal stejný ORR 14,5 % (95% CI: 8,7–22,2 %), medián OS byl 8,21 měsíce (95% CI: 6,05–10,9) a medián PFS 1,87 měsíce (95% CI: 1,77–3,15 měsíce). PFS byl měřen pomocí RECIST, verze 1.1. Odhadovaný výskyt 1ročního přežití byl 41 %.

Intravenózní léčivá forma

Jednoramenná studie fáze 2 (CA209171)

Studie CA209171 byla jednoramenná otevřená studie s nivolumabem v monoterapii u pacientů s již léčeným pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a sekundárním účinnost. Z 811 léčených pacientů mělo 103 (13 %) ECOG výkonnostní skóre 2, 686 (85 %) bylo mladších 75 let a 125 (15 %) starších 75 let. U žádného z léčených pacientů nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály a celkový bezpečnostní profil nivolumabu byl napříč

podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na ORR stanoveném zkoušejícím jsou uvedeny v tabulce 12 níže.

Tabulka 12: ORR založený na odpovědi hodnotitelných pacientů – celkem a podle podskupin (CA209171)

Výsledky	Celkem	ECOG PS 2	< 75 let	≥ 75 let
n odpovídající/ n hodnotitelní ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a zahrnuje potvrzené i nepotvrzené odpovědi, vyšetření byla povinná pouze v týdnu 8/9 a týdnu 52.

^b CR+PR, interval spolehlivosti podle Clopperova-Pearsonovy metody

Neskvamózní NSCLC

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 proti docetaxelu (CA209057)

Bezpečnost a účinnost samotného nivolumabu v dávce 3 mg/kg v léčbě pokročilého nebo metastazujícího neskvamózního NSCLC byla hodnocena v otevřené randomizované studii fáze 3 (CA209057). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší), u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po podání jedné terapie založené na platinovém dubletu, která mohla zahrnovat udržovací terapii, a kteří měli hodnoty ECOG skóre 0 nebo 1. Další linie TKI léčby byla povolena pacientům se známou mutací EGFR nebo translokací ALK. Pacienti byli zahrnuti bez ohledu na jejich PD-L1 stav. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem nebo aktivními mozgovými metastázami byli ze studie vyloučeni. Pacienty s léčenými mozgovými metastázami bylo možné zařadit, pokud se neurologický obraz vrátil k počátečnímu stavu alespoň 2 týdny před vstupem do studie a to bez kortikosteroidů nebo s jejich stabilní nebo klesající dávkou odpovídající < 10 mg prednisonu denně.

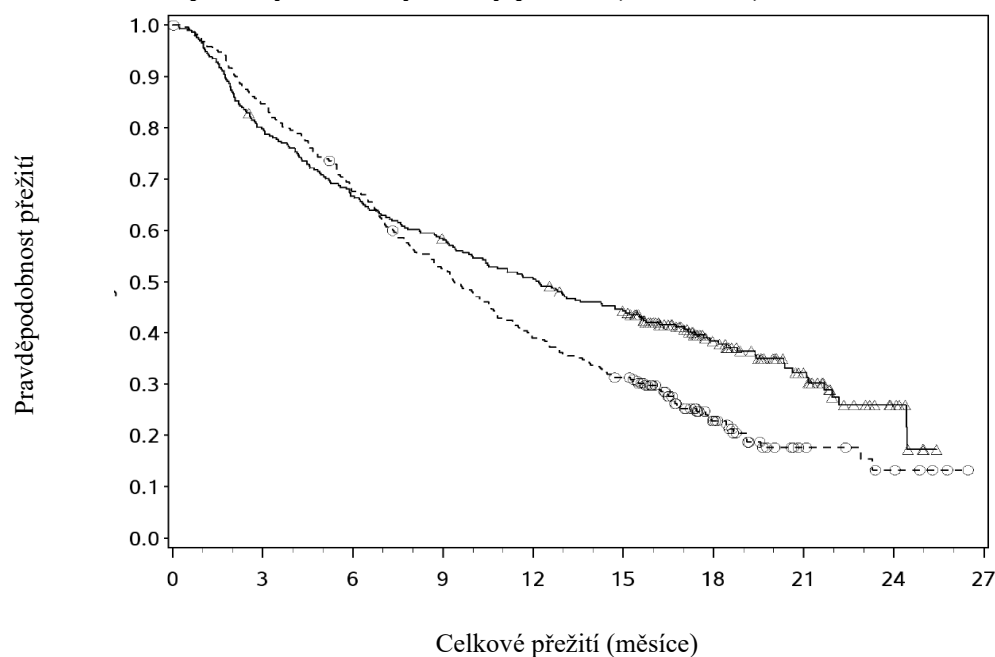
Celkem bylo randomizováno 582 pacientů buď k nivolumabu v dávce 3 mg/kg podávané 60 minut intravenózně každé 2 týdny (n = 292) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 290). Léčba probíhala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud nepřestala být tolerována. Hodnocení nádoru bylo provedeno podle RECIST verze 1.1. Primárním cílem v hodnocení účinnosti bylo OS. Hlavními sekundárními cíli v hodnocení účinnosti byly ORR a PFS hodnocené zkoušejícím. Byly provedeny další předem specifikované analýzy podskupin k posouzení účinnosti u exprese PD-L1 na nádorových buňkách na předdefinované úrovni 1 %, 5 % a 10 % nádorových buněk. Posouzení podle intervalů PD-L1 exprese nebylo do předem specifikovaných analýz zahrnuto vzhledem k malé velikosti vzorků v jednotlivých intervalech.

Před randomizací byly systematicky shromažďovány vzorky nádorové tkáně odebrané před vstupem do studie, aby bylo možno provést předem plánované analýzy účinnosti podle úrovně exprese PD-L1 na nádorových buňkách. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 21 až 85), přičemž 34 % pacientů bylo ≥ 65 let a 7 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (92 %) a muži (55 %). Počáteční ECOG skóre bylo 0 (31 %) nebo 1 (69 %). Sedmdesát devět procent pacientů byli bývalí nebo současní kuřáci.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 12.

Obrázek 12: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209057)



Počet pacientů v riziku

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

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (případy: 190/292), medián a 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (případy: 223/290), medián a 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k užívání nivolumabu ve srovnání s docetaxelem v předem specifikované průběžné analýze, ve které bylo pozorováno 413 případů (93 % počtu případů plánovaných pro finální analýzu). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Předem specifikovaná průběžná analýza		
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce		
Celkové přežití		
Případy	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Poměr rizik ^a		0,73
(95,92% CI)		(0,59; 0,89)
p-hodnota ^b		0,0015
Medián (95% CI) v měsících	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Potvrzená objektivní odpověď	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Míra relativního rizika (95% CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-hodnota	0,0246	
Kompletní odpověď (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Částečná odpověď (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabilní onemocnění (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Přežití bez progresse		
Případy	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Poměr rizik	0,92	
95% CI	(0,77; 1,11)	
p-hodnota	0,3932	
Medián (95% CI) (měsíce)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Aktualizovaná analýza		
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce		
Celkové přežití^c		
Případy	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Poměr rizik	0,75	
(95% CI)	(0,63; 0,91)	
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potvrzená objektivní odpověď	19,2 %	12,4 %
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Přežití bez progresse		
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Aktualizovaná analýza		
Minimální doba následného sledování: 62,7 měsíce		
Celkové přežití^d		
Případy	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Poměr rizik ^a	0,70	
(95% CI)	(0,58; 0,83)	
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Potvrzená objektivní odpověď (95% CI)	19,5 % (15,1; 24,5)	12,4 % (8,8; 16,8)
Medián doby trvání odpovědi Měsíce (rozmezí)	17,2 (1,8–70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ –33,4)
Přežití bez progresse Výskyt (95% CI) v 60 měsících	7,5 (4,5; 11,4)	Všichni pacienti buď progredovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni

^a Odvozeno z modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b P-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle předchozí udržovací terapie a linie terapie; odpovídající hladina významnosti hranice účinnosti podle O'Brien-Fleminga je 0,0408.

^c 16 pacientů (6 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.

^d 17 pacientů (6 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.

^{+,+cc} Označuje cenzorované sledování.

Kvantitativní exprese nádorového PD-L1 byla měřena u 79 % pacientů ve skupině nivolumabu a u 77 % pacientů ve skupině docetaxelu. Výskyt exprese nádorového PD-L1 u obou léčebných skupin (nivolumab vs. docetaxel) byl vyvážený u všech předdefinovaných úrovní exprese nádorového PD-L1: ≥ 1 % (53 % vs. 55 %), ≥ 5 % (41 % vs. 38 %) a ≥ 10 % (37 % vs. 35 %).

Pacienti se všemi předdefinovanými úrovněmi exprese PD-L1 na nádorových buňkách ve skupině nivolumabu prokázali vyšší pravděpodobnost zlepšení přežití ve srovnání s docetaxelem, zatímco u pacientů s nízkou nebo žádnou expresí nádorového PD-L1 bylo přežití podobné jako u docetaxelu. Pokud jde o ORR, zvýšená exprese PD-L1 byla spojena s vyšším ORR. Ve srovnání s celkovou populací se medián trvání odpovědi zvýšil u nivolumabu proti docetaxelu u pacientů bez PD-L1 exprese (18,3 měsíce vs. 5,6 měsíce) a u pacientů s PD-L1 expresí (16,0 měsíců vs. 5,6 měsíce).

Tabulka 14 shrnuje výsledky ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

Tabulka 14: ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (CA209057)

Expres PD-L1	nivolumab	docetaxel	Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)
ORR podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce			
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % až < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4 %) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10 % až < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)

Expres PD-L1	nivolumab	docetaxel	
OS podle exprese nádorového PD-L1			
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce			
	Počet případů (počet pacientů)		Nestratifikovaný poměr rizik (95% CI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1 % až < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10 % až < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Aktualizovaná analýza			
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Aktualizovaná analýza			
Minimální doba následného sledování: 62,7 měsíce			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Následná analýza; výsledky je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé velikosti vzorků a ke skutečnosti, že test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nebyl pro expresi na úrovni 10 % a 50 % buněk analyticky validován.

Podíl úmrtí během prvních 3 měsíců u pacientů v rameni nivolumabu byl vyšší (59/292, 20,2 %) než v rameni docetaxelu (44/290, 15,2 %). Výsledky následné komplexní analýzy ukazují, že pacienti s horší prognózou nebo agresivním onemocněním léčením nivolumabem mohou mít vyšší riziko úmrtí během prvních 3 měsíců, pokud mají zároveň nižší (t.j. < 50 %) nebo žádnou expresi PD-L1 na nádorových buňkách.

V analýze podskupin pacientů, kteří nikdy nekouřili nebo jejichž nádory obsahovaly mutace aktivující EGFR, nebylo prokázáno lepší přežití; nicméně vzhledem k malým počtům pacientů nelze z těchto údajů učinit definitivní závěry.

Renální karcinom (RCC)

Subkutánní léková forma

Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 vs. intravenózní nivolumab (CA20967T)

Bezpečnost a účinnost subkutánní lékové formy nivolumabu u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím světlóbným RCC byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené studii (CA20967T). Pacienti starší 18 let s histologicky potvrzeným pokročilým nebo metastazujícím RCC s komponentou světlých buněk, včetně nádorů se sarkomatoidními rysy, kteří podstoupili nejvýše 2 předchozí systémové léčebné režimy, byli randomizováni k podávání nivolumabu v dávce 1 200 mg každé 4 týdny subkutánně nebo nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny intravenózně. Ze studie byli vyloučeni pacienti s neléčenými, symptomatickými metastázami v CNS, leptomeningeálními metastázami, souběžnými malignitami vyžadujícími léčbu nebo malignitami v anamnéze během předchozích 2 let, aktivním, známým nebo předpokládaným autoimunitním onemocněním nebo pacienti po předchozí léčbě inhibitory kontrolních bodů. Pacienti s asymptomatickými, stabilními metastázami v CNS, které nevyžadovaly okamžitou léčbu, byli způsobilí, pokud během 28 dnů před podáním první dávky hodnoceného přípravku nedošlo k progresi.

Stratifikačními faktory pro randomizaci byla hmotnost (< 80 kg vs ≥ 80 kg) a klasifikace rizika podle International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (nízké vs. střední vs. vysoké riziko).

Primárním cílem studie bylo prokázat noninferioritu sérových hodnot nivolumabu C_{avgd28} a C_{minss} při subkutánním podání nivolumabu oproti intravenóznímu podání nivolumabu (viz bod 5.2). Hlavním sekundárním cílem studie bylo prokázat noninferioritu ORR u subkutánního podání nivolumabu oproti intravenóznímu podání nivolumabu, jak bylo hodnoceno zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR). Další sekundární cíle zahrnovaly hodnocení délky trvání odpovědi (DOR), přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS).

Celkem bylo randomizováno 495 pacientů, kteří dostávali buď subkutánní nivolumab ($n = 248$), nebo intravenózní nivolumab ($n = 247$). Medián věku byl 65 let (rozmezí: 20 až 93), přičemž 51 % ≥ 65 let a 14 % ≥ 75 let, dále 85 % byli běloši, 0,8 % Asijci a 0,4 % černoši a 68 % muži. Padesát sedm procent pacientů vážilo < 80 kg a 43 % vážilo ≥ 80 kg. Počáteční skóre fyzické aktivity podle Karnofského bylo 70 (7 %), 80 (20 %), 90 (34 %) nebo 100 (39 %). Distribuce pacientů podle kategorií míry rizika podle kritéria IMDC byla u 21 % nízké riziko, u 62 % střední a u 17 % vysoké.

Studie prokázala noninferioritu nivolumabu 1 200 mg podávaného subkutánně oproti nivolumabu 3 mg/kg podávanému intravenózně (viz bod 5.2). V primární analýze (minimální doba následného sledování 8 měsíců) byla hodnota ORR 24,2 % (95% CI: 19,0; 30,0) pro nivolumab podávaný subkutánně a 18,2 % (95% CI: 13,6; 23,6) pro nivolumab podávaný intravenózně. Odhad poměru rizika objektivní odpovědi byl 1,33 (95% CI: 0,94; 1,88). Pro prohlášení noninferiority musela být dolní hranice oboustranného 95% CI objektivního poměru rizika odpovědi $\geq 0,60$. Aktualizované výsledky účinnosti s minimální dobou následného sledování 14,9 měsíce (data cut-off 21. února 2024) jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti (CA20967T)

	Subkutánní nivolumab	Intravenózní nivolumab
ORR ^a podle BICR % (n/N)	26,6 % (66/248)	20,6 % (51/247)
95% CI ^b	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Odhad poměru rizika objektivní odpovědi (95% CI) ^{c, d}	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR ^a podle BICR Medián, měsíce (95% CI) ^e	13,57 (8,57; NE)	NR (15,7; NE)

NR = nedosaženo, NE = nelze stanovit

^a Deskriptivní analýza.

^b Interval spolehlivosti založen na Clopperově a Pearsonově metodě.

^c Stratifikované podle hmotnosti (< 80 kg vs. ≥ 80 kg) a rizikové skupiny dle IMDC (nízké vs. střední vs. vysoké).

^d Upravený poměr rizik (subkutánní nivolumab oproti intravenóznímu nivolumabu) pomocí Mantelovy-Haenszelovy metody.

^e Medián stanoven podle Kaplanovy-Meierovy metody.

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v monoterapii ve srovnání s everolimem (CA209025)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého RCC s komponentou světlých buněk byla hodnocena v randomizované otevřené studii (CA209025) 3. fáze. Ve studii byli zahrnuti pacienti (18 let a starší), u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po 1 nebo 2 předcházejících antiangiogenních terapiích a po ne více než celkem 3 předchozích systémových léčebných režimech. Pacienti museli mít skóre podle Karnofského (KPS) ≥ 70 %. Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na status nádorového PD-L1. Pacienti s výskytem mozkových metastáz aktuálně nebo v anamnéze, s předchozí léčbou inhibitory savčího rapamycinového cíle (mTOR), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyřazeni.

Celkem 821 pacientů bylo randomizováno k užívání buď nivolumabu v dávce 3 mg/kg podávanému intravenózně 60 minut každé 2 týdny ($n = 410$), nebo everolimu v dávce 10 mg denně perorálně

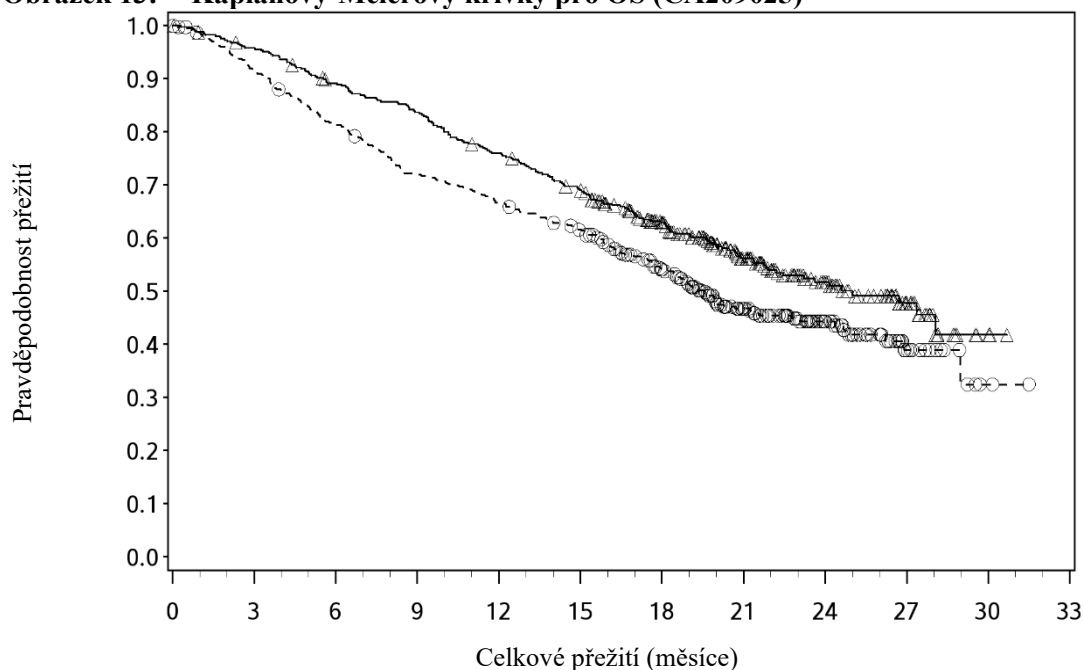
(n = 411). Léčba pokračovala, pokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba snášena. První hodnocení nádorové odpovědi byla provedena 8 týdnů po randomizaci a dále každých 8 týdnů během prvního roku a potom každých 12 týdnů do progresse onemocnění nebo ukončení léčby, podle toho, co nastalo později. U pacientů, kteří léčbu ukončili z jiných důvodů než kvůli progresi, pokračovalo hodnocení nádorové odpovědi i po ukončení léčby. Pokračování léčby po progresi zhodnocené zkoušejícím podle definice RECIST, verze 1.1, bylo dovoleno, pokud měla léčba podle hodnocení zkoušejícího pro pacienta klinický přínos a byla jím snášena. Primárním cílem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Sekundární hodnocení účinnosti zahrnovala ORR a PFS podle posouzení zkoušejícího.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 62 let (rozmezí: 18-88) přičemž 40 % pacientů bylo ≥ 65 let a 9 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (75 %) a běloši (88 %), všechny rizikové skupiny Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) byly zastoupeny a 34 % resp. 66 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 resp. 80 % a 90 resp. 100 %. Většina pacientů (72 %) prošla jednou předchozí anti-angiogenní léčbou. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 2,6 roku jak ve skupině nivolumabu, tak everolimu. Střední doba trvání léčby byla 5,5 měsíce (rozmezí: 0–29,6+ měsíce) u pacientů léčených nivolumabem a 3,7 měsíce (rozmezí: 6 dní – 25,7+ měsíce) u pacientů léčených everolimem.

U 44 % pacientů podávání nivolumabu pokračovalo i po progresi onemocnění.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 13.

Obrázek 13: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209025)



Počet pacientů v riziku

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 (případů: 183/410), medián a 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (případů: 215/411), medián a 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Studie prokázala statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných k užívání nivolumabu ve srovnání s everolimem v předem specifikované průběžné analýze, která hodnotila 398 případů (70 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu) (tabulka 16 a obrázek 13). Přínos v OS byl pozorován bez ohledu na úroveň exprese PDL1 na nádorových buňkách.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 16.

Tabulka 16: Výsledky účinnosti (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Celkové přežití		
Případy	183 (45 %)	215 (52 %)
Poměr rizik	0,73	
98,52% CI	(0,57; 0,93)	
p-hodnota	0,0018	
Medián (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
ve 12 měsících	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektivní odpověď^a		
(95% CI)	103 (25,1 %) (21,0; 29,6)	22 (5,4 %) (3,4; 8,0)
Míra relativního rizika (95% CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
p-hodnota	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Částečná odpověď (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabilní onemocnění (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Přežití bez progresse		
Případy	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Poměr rizik	0,88	
95% CI	(0,75; 1,03)	
p-hodnota	0,1135	
Medián (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

^a „+“ označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

Medián doby do nástupu objektivní odpovědi byl 3,5 měsíce (rozmezí: 1,4-24,8 měsíce) po zahájení terapie nivolumabem. U čtyřiceti devíti (47,6 %) odpovídajících byla odpověď setrvalá po dobu v rozmezí 0,0-27,6⁺ měsíce.

Celkové přežití mohlo být spojeno se zlepšením příznaků souvisejících s onemocněním i v nespecifické QoL, což bylo hodnoceno podle validních a spolehlivých škál Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) a EuroQoL EQ-5D. Zjevně významné zlepšení příznaků (změna hodnoty MID = 2 ve skóre FKSI-DRS; $p < 0,001$) a doby do zlepšení (HR = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) bylo významně lepší u pacientů v rameni nivolumabu. Protože obě ramena ve studii užívala aktivní léčbu, mají být QoL data interpretována v kontextu otevřeného designu studie a tedy přijímána s opatrností.

Intravenózní léková forma

Studie bezpečnosti fáze 3b/4 (CA209374)

Další výsledky bezpečnosti a deskriptivní data o účinnosti jsou k dispozici ze studie CA209374, otevřené studie bezpečnosti fáze 3b/4 s nivolumabem v monoterapii (v dávce 240 mg každé 2 týdny) u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím RCC (n = 142) včetně 44 pacientů s nesvětlobuněčnou histologií.

U pacientů s nesvětlobuněčnou histologií byly při minimální době následného sledování v délce přibližně 16,7 měsíce ORR a medián trvání odpovědi 13,6 %, resp. 10,2 měsíce. Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na stav exprese PD-L1.

Intravenózní léková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem proti sunitinibu (CA209214)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209214). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s dosud neléčeným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem ledviny s komponentou světlých buněk. Populace pro stanovení primární účinnosti zahrnovala pacienty se středním až vysokým rizikem, s 1 až 6 prognostickými rizikovými faktory podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritérií (méně než jeden rok od první diagnózy renálního karcinomu do randomizace, skóre podle Karnofského < 80 %, hladina hemoglobinu méně než dolní hranice normy, korigovaná hladina vápníku vyšší než 10 mg/dl, počet trombocytů více než horní hranice normy a absolutní počet neutrofilů vyšší než horní hranice normy). Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na stav nádorového PD-L1. Pacienti se skóre podle Karnofského < 70 % a pacienti s mozkovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického IMDC skóre a oblasti.

Do studie bylo randomizováno celkem 1096 pacientů, z čehož mělo 847 pacientů středně/vysoce rizikový RCC a dostávali buď nivolumab v dávce 3 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek a následně nivolumab v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo sunitinib (n = 422) 50 mg denně podávaný perorálně 4 týdny, následovaný 2týdenní přestávkou v každém cyklu. Léčba trvala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla tolerována. První hodnocení nádoru se provedlo 12 týdnů po randomizaci, pak následovalo každých 6 týdnů během prvního roku a dále každých 12 týdnů do progresu nebo ukončení léčby, k čemu došlo později. Léčba po progresi hodnocené zkoušejícím podle definice RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl pacient klinický prospěch a podle zhodnocení zkoušejícím léčbu toleroval. Primárním kritériem účinnosti bylo OS, ORR a PFS určené dle BICR u pacientů se středním/vysokým rizikem.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 61 let (rozmezí: 21-85) přičemž 38 % pacientů bylo ≥ 65 let a 8 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (73 %) a běloši (87 %) a 31 % resp. 69 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 resp. 80 % a 90 resp. 100 %. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 0,4 roku jak u nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg, tak u sunitinibu. Střední doba trvání léčby byla 7,9 měsíce (rozmezí: 1 den – 21,4⁺ měsíce) u pacientů léčených nivolumabem s ipilimumabem a 7,8 měsíce (rozmezí: 1 den – 20,2⁺ měsíce) u pacientů léčených sunitinibem. U 29 % pacientů pokračovalo podávání nivolumabu s ipilimumabem i po progresi onemocnění.

Výsledky účinnosti u pacientů se středním až vysokým rizikem jsou uvedeny v tabulce 17 (primární analýza s minimální dobou následného sledování 17,5 měsíce a s minimální dobou následného sledování 60 měsíců) a na obrázku 14 (minimální doba následného sledování 60 měsíců).

Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po minimální době následného sledování v délce 60 měsíců potvrzují závěry původní primární analýzy.

Tabulka 17: Výsledky účinnosti u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primární analýza minimální doba následného sledování: 17,5 měsíce		
Celkové přežití		
Případy	140 (33 %)	188 (45 %)
Poměr rizik ^a	0,63	
99,8% CI	(0,44; 0,89)	
p-hodnota ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
ve 12 měsících	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Přežití bez progresse		
Případy	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Poměr rizik ^a	0,82	
99,1% CI	(0,64; 1,05)	
p-hodnota ^{b, h}	0,0331	
Medián (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrzená objektivní odpověď (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
p-hodnota ^{e, f}	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Částečná odpověď (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilní onemocnění (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Medián doby trvání odpovědi^g		
Měsíce (rozmezí)	NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Aktualizovaná analýza* minimální doba následného sledování: 60 měsíců		
Celkové přežití		
Případy	242 (57 %)	282 (67 %)
Poměr rizik ^a	0,68	
95% CI	(0,58; 0,81)	
Medián (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Výskyt (95% CI)		
ve 24 měsících	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
v 36 měsících	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
ve 48 měsících	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
v 60 měsících	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Přežití bez progresse		
Případy	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Poměr rizik ^a	0,73	
95% CI	(0,61; 0,87)	
Medián (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potvrzená objektivní odpověď^f (BICR)		
	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^{d,e}	16,2 (10,0; 22,5)	
Kompletní odpověď (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Částečná odpověď (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Medián doby trvání odpovědi^g		
Měsíce (rozmezí)	NE (50,89–NE)	19,38 (15,38–25,10)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

^c p-hodnota je porovnána s alpha 0,002, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^d Rozdíl zohledňuje podskupiny.

^e Založeno na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu.

^f p-hodnota je porovnána s alpha 0,001, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^g Vypočteno za použití Kaplanovy-Meierovy metody.

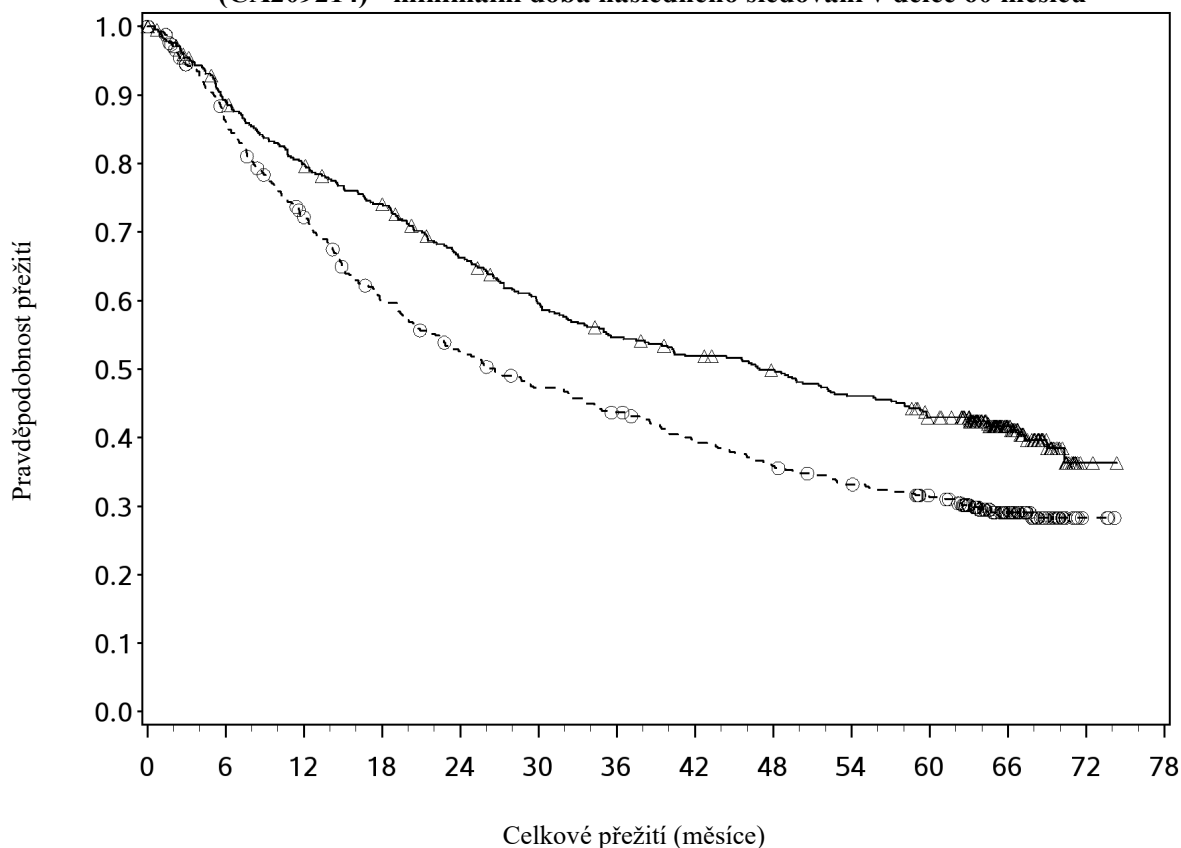
^h p-hodnota je porovnána s alpha 0,009, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^{+,++} označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

* Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 26/02/2021.

Obrázek 14: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214) - minimální doba následného sledování v délce 60 měsíců



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 242/425), medián a 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

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

Když všichni pacienti dosáhli minimální doby následného sledování 24 měsíců, byla provedena aktualizovaná deskriptivní analýza OS. V okamžiku této analýzy byl poměr rizik 0,66 (99,8% CI 0,48–0,91) se 166/425 případy v rameni s kombinací a s 209/422 případy v rameni sunitinibu. U pacientů se středním/vysokým rizikem byl přínos u OS pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se sunitinibem nezávisle na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. Medián OS pro úroveň nádorové exprese PD-L1 ≥ 1 % nebyl dosažen u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a v rameni sunitinibu byl 19,61 měsíce (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). U nádorové exprese PD-L1 < 1 % byl medián OS 34,7 měsíce u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a 32,2 měsíce v rameni sunitinibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Ve studii CA209214 bylo také randomizováno 249 pacientů s příznivou mírou rizika podle kritérií IMDC k nivolumabu s ipilimumabem (n = 125) nebo sunitinibu (n = 124). Tito pacienti nebyli hodnoceni v rámci populace pro stanovení primární účinnosti. Při minimální 24měsíční době sledování dosáhlo OS u pacientů s příznivou mírou rizika dostávajících nivolumab s ipilimumabem proti skupině sunitinibu poměru rizik 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). S minimální dobou následného sledování 60 měsíců byl HR pro OS 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v první linii u pacientů s RCC s pouze nesvětlobuněčnou histologií.

Pacienti ve věku ≥ 75 let a starší představovali ve studii CA209214 8 % všech pacientů se středním nebo vysokým rizikem a kombinace nivolumabu s ipilimumabem vykazovala při minimální době následného sledování v délce 17,5 měsíce numericky nižší účinek v OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) v této podskupině vzhledem k celkové populaci. Vzhledem k malé velikosti této podskupiny nelze z těchto údajů učinit konečné závěry.

Intravenózní léková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem (CA2099ER)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 240 mg v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC v první linii byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA2099ER). Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s pokročilým nebo metastazujícím RCC s komponentou světlých buněk, se skóre podle Karnofského (KPS) ≥ 70 % a měřitelným onemocněním podle definice RECIST verze 1.1 bez ohledu na jejich PD-L1 nebo míru rizika podle kritéria IMDC. Studie vyloučila pacienty s autoimunitním onemocněním nebo jinými zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, pacienty, kteří byli dříve léčeni protilátkami anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti-CTLA-4, pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí navzdory antihypertenzní terapii, pacienty s aktivními mozgovými metastázami a s nekontrolovanou adrenální insuficiencí. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického skóre IMDC, exprese nádoru PD-L1 a oblasti původu.

Celkově bylo randomizováno 651 pacientů, kteří dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg ($n = 323$) podávaný intravenózně každé 2 týdny v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg jednou denně perorálně nebo sunitinib ($n = 328$) v dávce 50 mg denně, podávaný perorálně po dobu 4 týdnů s následnými 2 týdny bez podávání. Léčba pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž nivolumab byl podáván po dobu až 24 měsíců. Léčba u pacientů po počáteční progresi definované kritérii RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl podle hodnocení zkoušejícího pacient klinický přínos a toleroval studovaný přípravek. První hodnocení nádoru po vstupu do studie bylo provedeno 12 týdnů (± 7 dní) po randomizaci. Následně se hodnocení nádoru provádělo každých 6 týdnů (± 7 dní) do 60. týdne, poté každých 12 týdnů (± 14 dní) až do rentgenové progresu potvrzené BICR. Primárním měřítkem účinnosti bylo PFS stanovené podle BICR. Další měřítka účinnosti zahrnovala OS a ORR jako klíčové sekundární cílové parametry.

Základní charakteristiky byly mezi oběma skupinami obecně vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozmezí: 28-90), přičemž 38,4 % ≥ 65 let a 9,5 % ≥ 75 let věku. Většina pacientů byli muži (73,9 %) a běloši (81,9 %). Osm procent pacientů byli Asijci, 23,2 % pacientů mělo výchozí KPS 70 až 80 % a 76,5 % pacientů mělo výchozí KPS 90 až 100 %. Distribuce pacientů podle kategorií míry rizika podle kritéria IMDC byla u 22,6 % nízká, u 57,6 % střední a u 19,7 % vysoká. Pro expresi nádorového PD-L1 mělo 72,5 % pacientů expresi PD-L1 <1 % nebo neurčitou a 24,9 % pacientů mělo expresi PD-L1 ≥ 1 %. 11,5 % pacientů mělo nádory se sarkomatoidními rysy. Medián trvání léčby byl 14,26 měsíce (rozmezí: 0,2–27,3 měsíce) u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem a 9,23 měsíce (rozmezí: 0,8–27,6 měsíce) u pacientů léčených sunitinibem.

Studie prokázala statisticky významný přínos v PFS, OS a ORR u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem. Výsledky účinnosti z primární analýzy (minimální doba následného sledování 10,6 měsíce; medián doby následného sledování 18,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti (CA2099ER)

	Nivolumab + kabozantinib (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
Přežití bez progresu		
Případy	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Poměr rizik ^a	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-hodnota ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95% CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Celkové přežití		
Případy	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Poměr rizik ^a	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
p-hodnota ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potvrzená objektivní odpověď (BICR)		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95% CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-hodnota ^h	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Částečná odpověď (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Medián doby trvání odpovědi^d		
Měsíce (rozmezí)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

^a Coxův model stratifikovaných proporčních rizik. Poměr rizik ukazuje nivolumab a kabozantinib proti sunitinibu
^b Založeno na stratifikovaném log-rank testu podle prognostického skóre IMDC (0, 1–2, 3–6), nádorové exprese PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 % nebo neurčitá) a regionu (USA/Kanada/západní Evropa/severní Evropa, zbytek světa), jak bylo zadáno do IRT.

^c Oboustranné p-hodnoty ze stratifikovaného pravidelného log-rank testu.

^d Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

^e Hranice pro statistickou významnost p-hodnota $< 0,0111$.

^f CI založený na Clopperově a Pearsonově metodě.

^g Upravený rozdíl výskytu objektivních odpovědí (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) založený na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu.

^h Oboustranné p-hodnoty z CMH testu.

NE = nelze stanovit

Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování s ohledem na novou protinádorovou léčbu (tabulka 18). Výsledky PFS s cenzorováním s ohledem na novou protinádorovou léčbu a bez něj byly konzistentní.

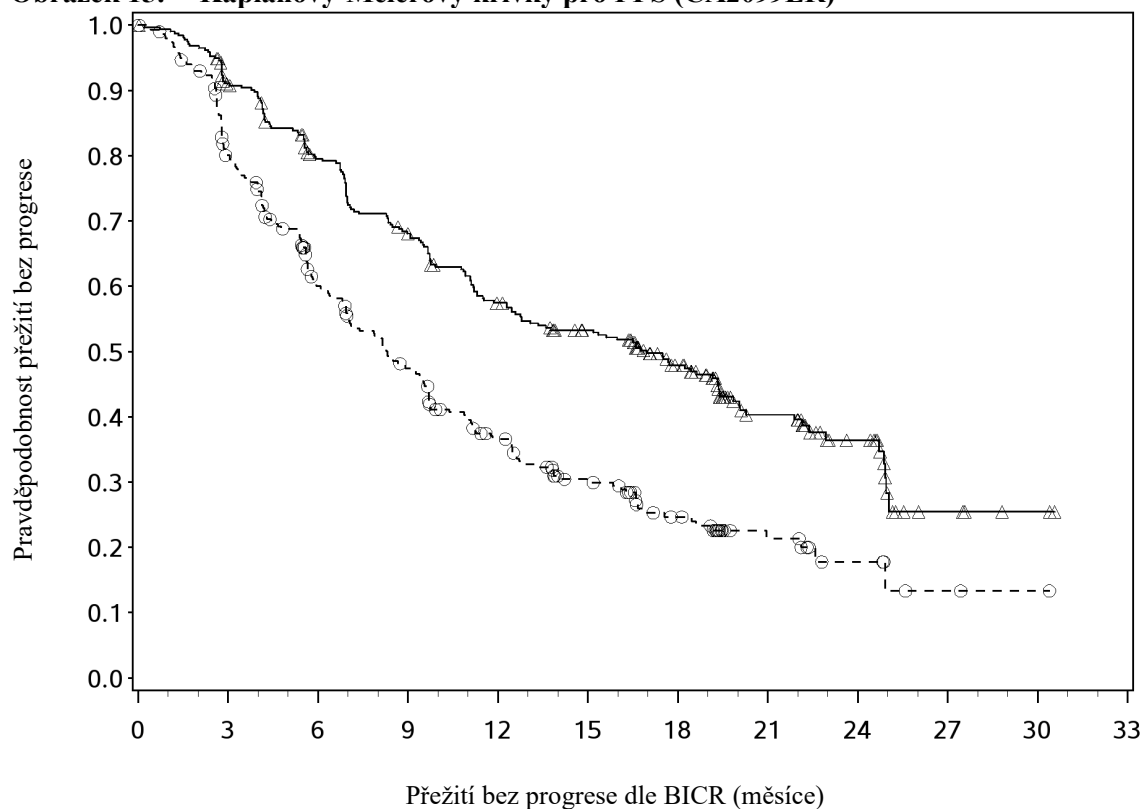
Přínos PFS byl pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem oproti sunitinibu bez ohledu na míru rizika podle kritéria IMDC. Medián PFS u skupiny s nízkou mírou rizika nebyl dosažen u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem a byl 12,81 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medián PFS pro skupinu se střední mírou rizika byl 17,71 měsíce pro nivolumab v kombinaci s kabozantinibem a 8,38 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Medián PFS pro skupinu s vysokým rizikem byl 12,29 měsíce pro nivolumab

v kombinaci s kabozantinibem a 4,21 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Přínos u PFS byl pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Medián PFS pro nádorovou expresi PD-L1 ≥ 1 % byl 13,08 měsíce u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem a 4,67 měsíce v rameni sunitinibu (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). U nádorové exprese PD-L1 < 1 % byl medián PFS u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem 19,84 měsíce a v rameni sunitinibu 9,26 měsíce (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Aktualizovaná analýza PFS a OS byla provedena, když všichni pacienti dosáhli minimální doby následného sledování v délce 16,0 měsíce a mediánu doby následného sledování 23,5 měsíce (viz obrázky 15 a 16). Poměr rizik u PFS byl 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Poměr rizik u OS byl 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Aktualizované údaje o účinnosti (PFS a OS) v podskupinách podle kategorií rizik IMDC a hladiny exprese PD-L1 potvrdily původní výsledky. Dle aktualizované analýzy je medián PFS dosažen u skupiny s příznivým rizikem.

Obrázek 15: Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS (CA2099ER)

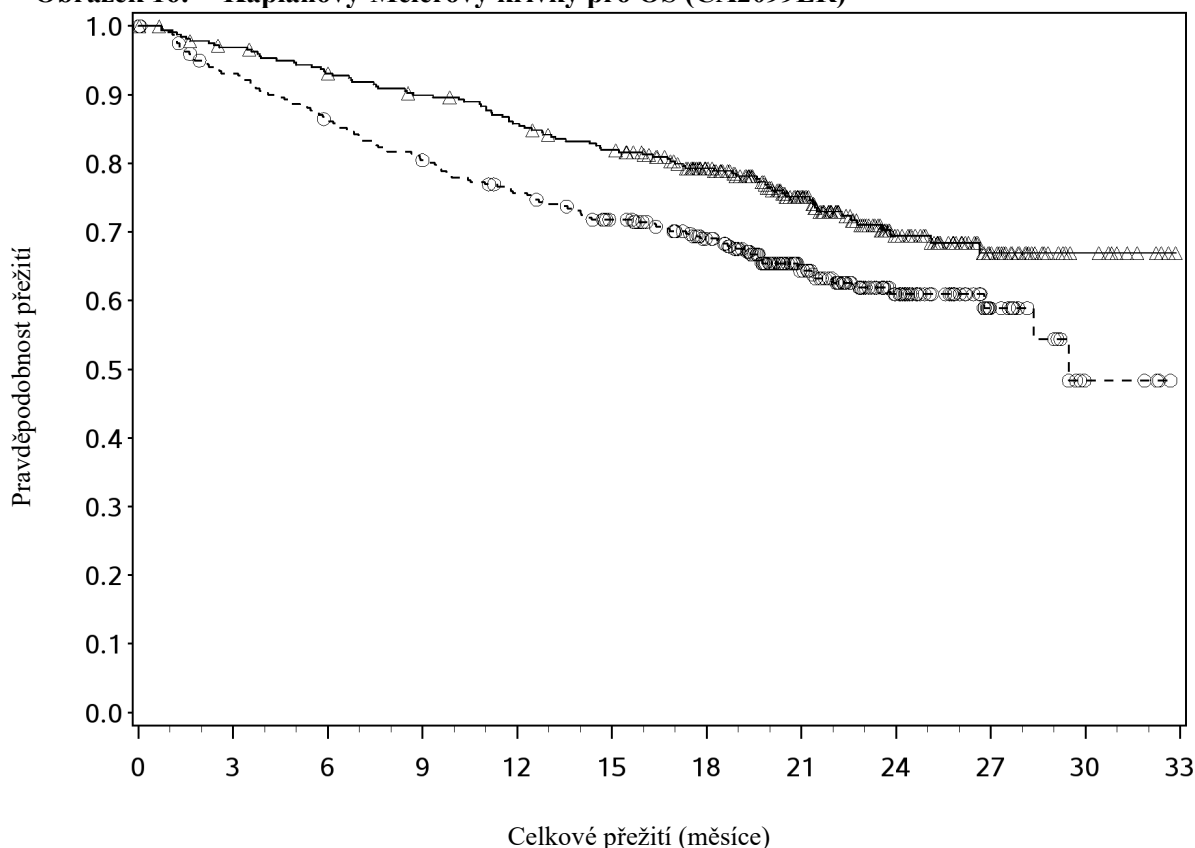


Počet subjektů v riziku

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 (případy: 175/323), medián a 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Sunitinib (případy: 206/328), medián a 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Obrázek 16: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA2099ER)



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 86/323), medián a 95% CI: NE

---○--- Sunitinib (případy: 116/328), medián a 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

Skvamózní karcinom hlavy a krku

Intravenózní léčková forma

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě metastazujícího nebo recidivujícího SCCHN byla hodnocena v otevřené randomizované studii fáze 3 (CA209141). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší), s histologicky potvrzeným rekurentním nebo metastazujícím SCCHN (ústní dutina, farynx, larynx), stadia III/IV, kteří nebyli léčeni lokální terapií s kurativním záměrem (chirurgický zákrok nebo radioterapie s nebo bez chemoterapie) a kteří prodělali progresi onemocnění během nebo do 6 měsíců po terapii léčebným režimem založeným na platinových derivátech a měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Předchozí terapie platinovými deriváty byla podávána jako adjuvantní, neoadjuvantní, primární, v případě recidivy nebo metastáz. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na PD-L1 stav nádoru a přítomnost lidského papilomaviru (HPV). Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, stavy vyžadujícími imunosupresi, recidivujícím nebo metastazujícím nádorem nosohltanu, skvamózním karcinomem s neznámou primární histologií, karcinomem slinných žláz nebo karcinomem s neskvamózní histologií (např. slizniční melanom) a dále s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami nebyli do studie zařazeni. Pacienti s léčenými mozgovými metastázami byli vhodní k zařazení, pokud se jejich neurologický náález vrátil do výchozího stavu alespoň 2 týdny před zařazením a zároveň neužívali kortikosteroidy buď vůbec nebo jen ve stabilní či snižující se dávce < 10 mg ekvivalentu prednisonu denně.

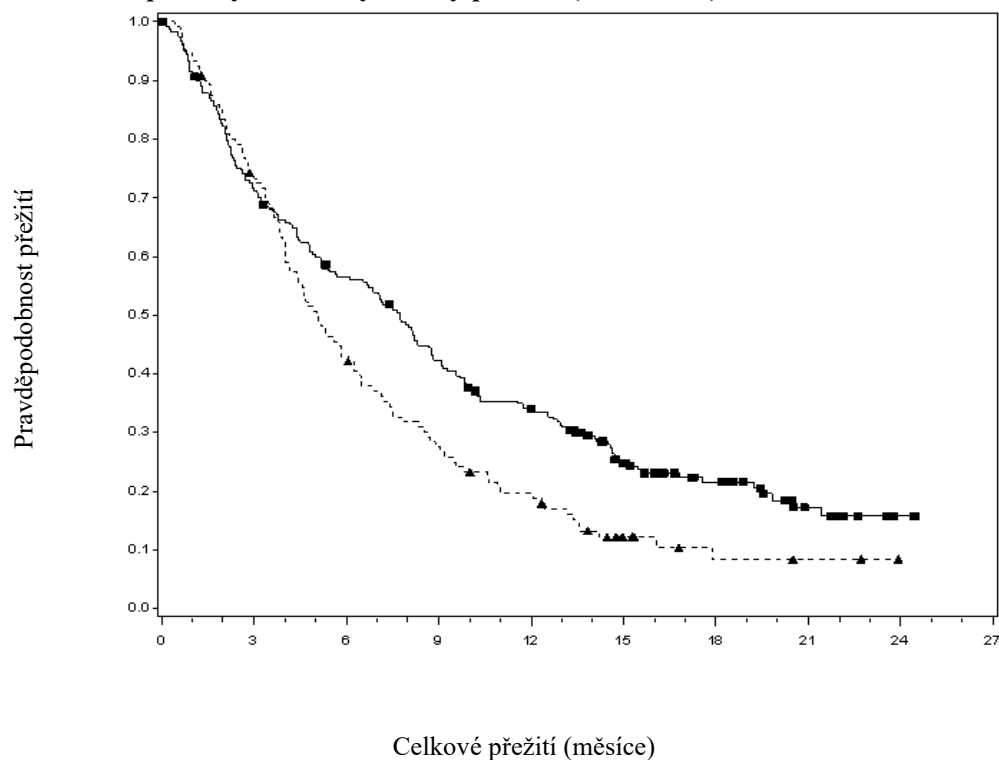
Celkem 361 pacientů bylo randomizováno k používání buď nivolumabu 3 mg/kg (n = 240) podávaného intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny nebo (podle volby zkoušejícího) cetuximabu (n = 15) s úvodní dávkou 400 mg/m² následovanou 250 mg/m² týdně nebo methotrexátu (n = 52) 40 až 60 mg/m² týdně nebo docetaxelu (n = 54) 30 až 40 mg/m² týdně. Randomizace byla stratifikována podle předchozí léčby cetuximabem. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla tolerována. Hodnocení nádoru podle RECIST verze 1.1 se provádělo po 9 týdnech od randomizace a poté pokračovalo každých 6 týdnů. Léčba po progresi vyhodnocené zkoušejícím podle RECIST verze 1.1 byla povolena pacientům používajícím nivolumab, pokud podle názoru zkoušejícího pacient z léčby profitoval a toleroval ji. Primárním parametrem účinnosti bylo OS. Klíčovými sekundárními parametry účinnosti byly zkoušejícím posuzované PFS a ORR. Další předdefinované analýzy podskupin byly prováděny k hodnocení účinnosti podle předem stanovených úrovní exprese nádorového PD-L1 ve výši 1 %, 5 % a 10 %.

Vzorky nádorové tkáně byly systematicky shromažďovány před randomizací, aby bylo možné provést předem naplánované analýzy podle úrovně exprese nádorového PD-L1. Exprese nádorového PD-L1 byla stanovena za pomoci PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 60 let (rozmezí 28-83) s 31 % ≥ 65 let a 5 % ≥ 75 let; 83 % byli muži a 83 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (20 %) nebo 1 (78 %), 77 % byli bývalí/současní kuřáci, 90 % pacientů mělo onemocnění stupně IV, 66 % mělo 2 nebo více lézí, 45 %, 34 % a 20 % prošlo 1, 2 resp. 3 nebo více liniemi předchozí systémové terapie a 25 % bylo HPV-16 pozitivní.

S minimální dobou následného sledování v délce 11,4 měsíce prokázala studie statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s léčbou podle volby zkoušejícího. Kaplanovy-Meierovy křivky OS jsou znázorněny na obrázku 17. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 19.

Obrázek 17: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209141)



Počet pacientů v riziku

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

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

Tabulka 19: Výsledky účinnosti (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	volba zkoušejícího (n = 121)
Celkové přežití		
Případy	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Poměr rizik ^a		0,71
(95% CI)		(0,55; 0,90)
p-hodnota ^b		0,0048
Medián (95% CI) (měsíce)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Přežití bez progresse		
Případy	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Poměr rizik		0,87
95% CI		(0,69; 1,11)
p-hodnota		0,2597
Medián (95% CI) (měsíce)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	nivolumab (n = 240)	volba zkoušejícího (n = 121)
Potvrzená objektivní odpověď^c	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Míra relativního rizika (95% CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Kompletní odpověď (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Částečná odpověď (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabilní onemocnění (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Odvozeno z modelu stratifikovaných doporučených rizik.

^b P-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle předchozího podání cetuximabu; odpovídající hladina významnosti hranice účinnosti podle O'Brien-Fleminga je 0,0227.

^c Ve skupině nivolumabu s úrovní exprese nádorového PD-L1 < 1 % dosáhli dva pacienti CR a sedm pacientů PR.

Úroveň exprese nádorového PD-L1 byla kvantifikována u 67 % pacientů ve skupině nivolumabu a u 82 % pacientů ve skupině podle volby zkoušejícího. Úroveň exprese nádorového PD-L1 byla mezi oběma léčebnými skupinami (nivolumab vs. volba zkoušejícího) vyvážená u každé z předem definovaných úrovní exprese nádorového PD-L1: ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %), ≥ 10 % (27 % vs. 34 %).

Pacienti s expresí nádorového PD-L1 všech předem definovaných úrovní ve skupině nivolumabu prokázali vyšší pravděpodobnost zlepšeného přežití ve srovnání se skupinou s léčbou podle volby zkoušejícího. Výše přínosu u OS byla u všech úrovní exprese nádorového PD-L1 (≥ 1 %, ≥ 5 %, ≥ 10 %) konzistentní (viz tabulka 20).

Tabulka 20: OS podle exprese nádorového PD-L1 (CA209141)

PD-L1 exprese	nivolumab	volba zkoušejícího	
OS podle exprese nádorového PD-L1			
	Počet případů (počet pacientů)		Nestratifikovaný poměr rizik (95% CI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

V následné výzkumné analýze byla za použití nevalidovaného testu analyzována jak exprese PD-L1 na nádorových buňkách, tak exprese PD-L1 na imunitních buňkách asociovaných s nádorem (tumor-associated immune cell – TAIC), a to ve vztahu k míře účinku léčby nivolumabem ve srovnání s léčbou podle volby zkoušejícího. Tato analýza ukázala, že nejen exprese PD-L1 na nádorových buňkách, ale i na TAIC se zdá být spojena s přínosem u léčby nivolumabem vzhledem k léčbě podle volby zkoušejícího (viz tabulka 21). Vzhledem k malému počtu pacientů v podskupinách a výzkumnému charakteru analýzy nelze učinit z těchto údajů žádné konečné závěry.

Tabulka 21: Účinnost podle exprese PD-L1 na nádorové buňce a TAIC (CA209141)

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

^a OS a PFS byly stanoveny Kaplanovou-Meierovou metodou.

^b Poměr rizik v každé podskupině je odvozen z Coxova modelu proporčních rizik, s léčbou jako jedinou závislou proměnnou

^c Interval spolehlivosti u ORR je vypočítán Clopper-Personovou metodou

^d PD-L1 + TAIC v mikroprostředí nádoru bylo kvalitativně zhodnoceno a na základě posouzení patologa definováno jako „četné“, „středně četné“ a „vzácné“. Skupiny „četné“ a „středně četné“ byly následně společně zahrnuty do skupiny „častá“.

Pacienti, u nichž byl jako místo primárního výskytu nádoru určen orofarynx, byli testováni na HPV (stanovenou p16-imunohistochemickým testem [IHC]). Přínos u OS byl pozorován bez ohledu na přítomnost HPV (HPV-pozitivní: HR = 0,63; 95% CI: 0,38; 1,04; HPV-negativní: HR = 0,64; 95% CI: 0,40; 1,03; a HPV-neznámý: HR = 0,78; 95% CI: 0,55; 1,10).

Výsledky hlášené pacienty (patient-reported outcomes – PROs) byly posuzovány podle EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 a 3úrovňového EQ-5D. Během 15týdenního následného sledování vykazovali pacienti léčení nivolumabem stabilní PROs, zatímco skupina léčená podle volby zkoušejícího vykazovala významný pokles funkcí (např. fyzických, zvládání rolí, sociálních) a zhoršení zdravotního stavu, stejně jako zvýšení symptomatologie (např. únava, dušnost, ztráta chuti k jídlu, bolest, smyslové obtíže, problémy se sociálním kontaktem). PRO údaje je třeba interpretovat v kontextu otevřené studie a přijímat je s opatrností.

Léčba pokročilého uroteliálního karcinomu

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií (CA209901)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem, po nichž následovala monoterapie nivolumabem, byla hodnocena v randomizované, otevřené studii CA209901 u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří byli vhodní pro léčbu cisplatinou. Do studie byli zařazeni pacienti (od 18 let) s histologicky nebo cytologicky prokázaným metastazujícím nebo chirurgicky neresekovatelným uroteliálním karcinomem z přechodných buněk (*transitional cell carcinoma*, TCC), postihujícím ledvinnou pánevku, močovou trubici, močový měchýř nebo močovou trubici, kteří byli vhodní pro léčbu cisplatinou a gemcitabinem. Menší histologické varianty (< 50 % celkově) byly přijatelné (dominantní histologií musel být TCC). Všichni pacienti museli mít onemocnění měřitelné pomocí výpočetní tomografie (computed tomography, CT) nebo magnetické rezonance (MR) podle kritérií RECIST 1.1. Předchozí systémová protinádorová léčba metastazujícího nebo chirurgicky neresekovatelného uroteliálního karcinomu nebyla povolena. Předchozí neoadjuvantní chemoterapie nebo předchozí adjuvantní chemoterapie na bázi platiny po radikální cystektomii byly povoleny, pokud k recidivě onemocnění došlo ≥ 12 měsíců od ukončení léčby. Předchozí intravezikální léčba byla povolena, pokud byla ukončena nejméně 4 týdny před zahájením hodnocené léčby. Radioterapie (s chemoterapií nebo bez ní) s kurativním záměrem byla povolena, pokud byla léčba ukončena ≥ 12 měsíců před zařazením do studie. Paliativní radioterapie byla povolena, pokud byla ukončena nejméně 2 týdny před léčbou.

Celkem 608 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem (n = 304), nebo samotnou cisplatinou a gemcitabinem (n = 304). Randomizace byla stratifikována podle stavu exprese PD-L1 na nádorových buňkách (≥ 1 % vs. < 1 % nebo neurčitá) a jaterních metastáz (ano vs. ne). Medián věku byl 65 let (rozmezí: 32 až 86 let), 51 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 12 % pacientů ve věku ≥ 75 let, 23 % pacientů byli Asijci, 72 % běloši, 0,3 % černoši; 77 % byli muži, 23 % byly ženy. Počáteční ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (53 %) nebo 1 (46 %). Pacienti v rameni s nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem byli léčeni nivolumabem 360 mg každé tři týdny, v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem po dobu až 6 cyklů, poté pacienti dostávali monoterapii nivolumabem 480 mg každé 4 týdny po dobu až 24 měsíců. Pacienti dostávali gemcitabin v dávce 1 000 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut 1. a 8. den 3týdenního léčebného cyklu a cisplatinu v dávce 70 mg/m² intravenózně po dobu 30 až 120 minut 1. den 3týdenního léčebného cyklu. Celkem 92 pacientů (49 v rameni s nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem a 43 v rameni se samotnou cisplatinou a gemcitabinem) přešlo z cisplatiny na karboplatinu po alespoň jednom cyklu cisplatiny.

Studie prokázala statisticky významný přínos v OS a PFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem ve srovnání se samotnou cisplatinou a gemcitabinem. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 22 a na obrázcích 18 a 19.

Tabulka 22: Výsledky účinnosti (CA209901)

	Nivolumab a chemoterapie cisplatina + gemcitabin (n = 304)	Chemoterapie cisplatina + gemcitabin (n = 304)
Celkové přežití^a		
Případy	172 (56,6)	193 (63,5)
Medián (měsíce) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
p-hodnota ^c	0,0171	

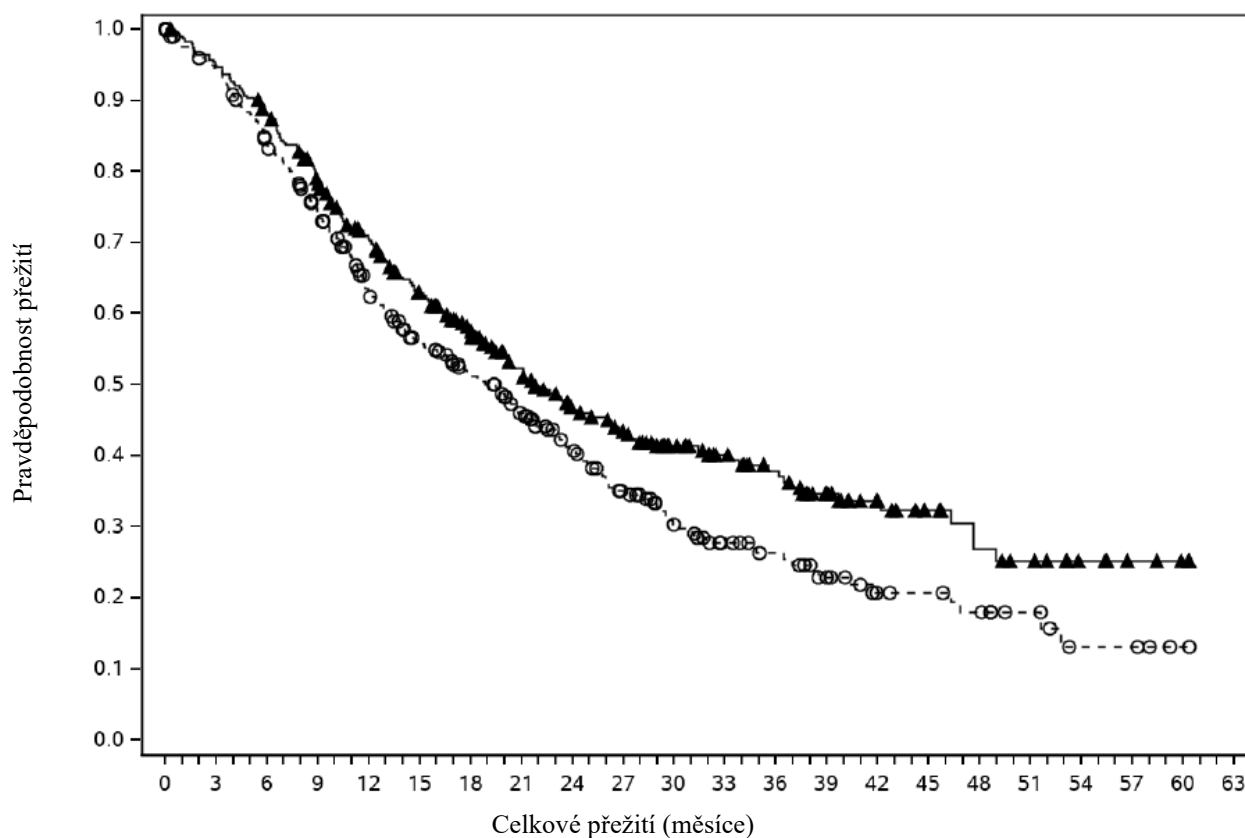
	Nivolumab a chemoterapie cisplatina + gemcitabin (n = 304)	Chemoterapie cisplatina + gemcitabin (n = 304)
Přežití bez progresu^a		
Příhody	211 (69,4)	191 (62,8)
Medián (měsíce) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
p-hodnota ^c	0,0012	
Míra objektivní odpovědi		
Odpovídající	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% CI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

^a Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

^a Coxův model stratifikovaných proporčních rizik.

^c Oboustranná p-hodnota ze stratifikovaného log-rank testu.

Obrázek 18: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209901)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

Chemoterapie gemcitabin + cisplatina

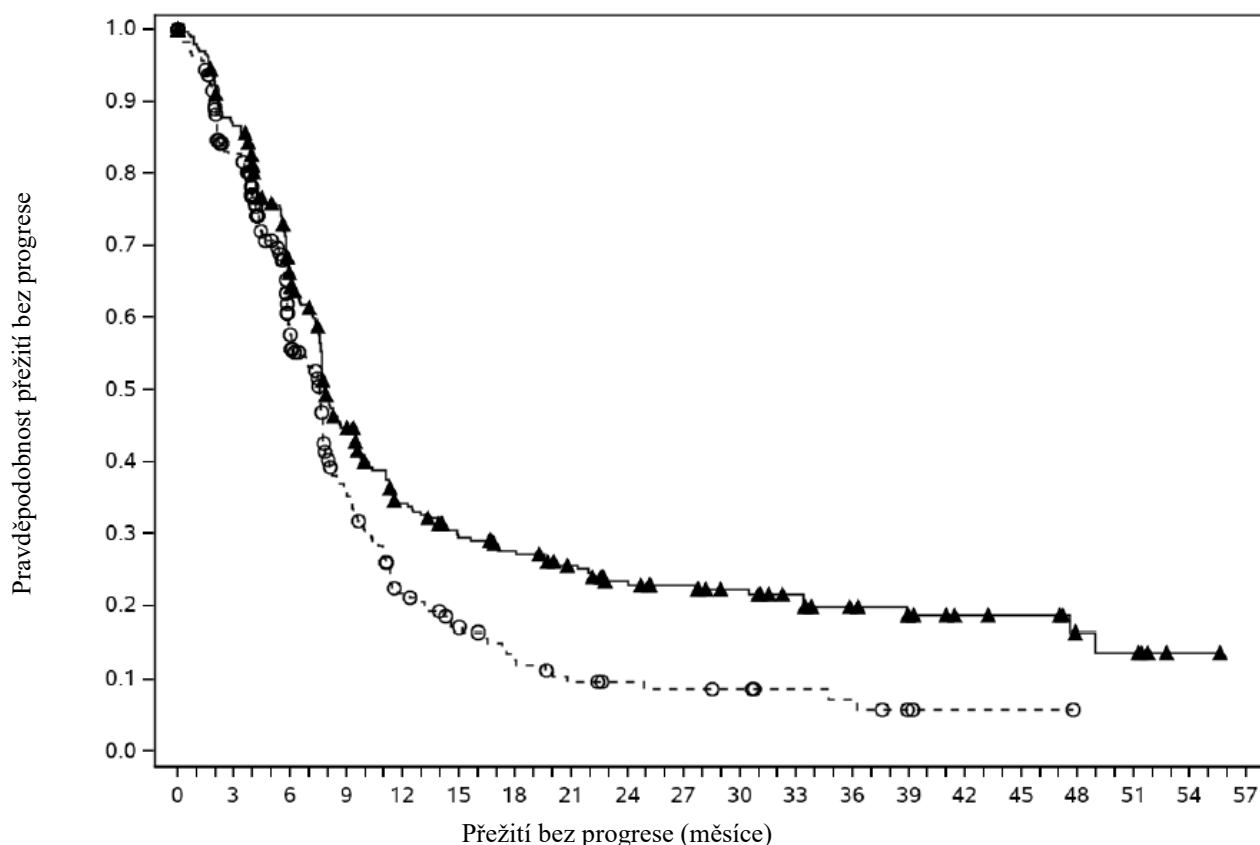
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 172/304), medián a 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 193/304), medián a 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Založeno na data cut-off: 9. května 2023, minimální doba následného sledování 7,4 měsíce

Obrázek 19: Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS (CA209901)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

Chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

---▲--- Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 211/304), medián a 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)

---○--- Chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 191/304), medián a 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Založeno na data cut-off: 9. května 2023, minimální doba následného sledování 7,4 měsíce

Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování pro novou protinádorovou léčbu před progresí onemocnění (tabulka 34). Výsledky PFS s cenzorováním a bez něj s ohledem na novou protinádorovou léčbu byly konzistentní.

Intravenózní léčková forma

Otevřená studie fáze 2 (CA209275)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 (CA209275).

Studie zahrnovala dospělé pacienty (18leté a starší), kteří měli progresi pokročilého nebo metastazujícího onemocnění při nebo po léčbě chemoterapií zahrnující platinové deriváty nebo měli progresi onemocnění během 12měsíční neoadjuvantní či adjuvantní léčby chemoterapií zahrnující platinové deriváty. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na jejich stav nádorového PD-L1. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aktivními mozgovými metastázami či leptomeningeálními metastázami, s aktivním autoimunitním onemocněním nebo se zdravotním stavem

vyžadujícím systémovou imunosupresi. Ze studie byli také vyloučeni pacienti s předchozími více než dvěma léčbami chemoterapií a jatrnými metastázami.

Celkem 270 pacientů, kterým byl podáván nivolumab v dávce 3 mg/kg intravenózně 60 minut každé 2 týdny s minimální dobou následného sledování 8,3 měsíce, bylo hodnotitelných z hlediska účinnosti. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba snášena. První hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno 8 týdnů po začátku léčby a dále každých 8 týdnů až do 48. týdne, poté každých 12 týdnů do progrese onemocnění nebo ukončení léčby, podle toho, co nastalo později. U pacientů, kteří léčbu ukončili z jiných důvodů než kvůli progresi, pokračovalo hodnocení nádorové odpovědi i po ukončení léčby. Pokračování léčby po progresi zhodnocené zkoušejícím podle definice RECIST, verze 1.1, bylo dovoleno, pokud měl pacient podle zhodnocení zkoušejícího z léčby klinický prospěch, nedošlo k rychlé progresi onemocnění a léčba byla snášena. Primárním kritériem účinnosti byl ORR hodnocený dle BICR. Další hodnocení účinnosti zahrnovala trvání odpovědi, PFS a OS.

Medián věku byl 66 let (rozmezí: 38 až 90) přičemž 55 % pacientů bylo ≥ 65 let a 14 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (86 %) a muži (78 %). Počáteční ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (54 %) nebo 1 (46 %).

Tabulka 23: Výsledky účinnosti (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Potvrzená objektivní odpověď	54 (20,0 %)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Kompletní odpověď (CR)	8 (3,0 %)
Částečná odpověď (PR)	46 (17,0 %)
Stabilní onemocnění (SD)	60 (22,2 %)
Medián doby trvání odpovědi^b	
Měsíce (rozmezí)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi	
Měsíce (rozmezí)	1,9 (1,6; 7,2)
Přežití bez progrese	
Příhody (%)	216 (80)
Medián (95% CI) v měsících	2,0 (1,9; 2,6)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	26,1 (20,9; 31,5)
Celkové přežití^c	
Příhody (%)	154 (57)
Medián (95% CI) v měsících	8,6 (6,05; 11,27)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	41,0 (34,8; 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	Úroveň nádorové exprese PD-L1	
	< 1 %	≥ 1 %
Potvrzená objektivní odpověď (95% CI)	16 % (10,3; 22,7) n = 146	25 % (17,7; 33,6) n = 124
Medián doby trvání odpovědi Měsíce (rozmezí)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	Nedosažen (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Přežití bez progresse		
Medián (95% CI) v měsících	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Celkové přežití		
Medián (95% CI) v měsících	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

„⁺⁺“ označuje cenzorované sledování.

^a medián doby následného sledování 11,5 měsíce.

^b Nestabilní data vzhledem k omezené době trvání odpovědi.

^c včetně 4 úmrtí souvisejících s podáním: 1 pneumonitida, 1 akutního respiračního selhání, 1 respirační selhání a 1 kardiovaskulární selhání.

NE = nelze stanovit

Výsledky z post-hoc výzkumné analýzy ukazují, že u pacientů s nízkou (např. < 1 %) či žádnou expresí nádorového PD-L1 mohly další pacientovy charakteristiky (např. jaterní metastázy, viscerální metastázy, výchozí hemoglobin < 10 g/dl a skóre fyzické aktivity ECOG = 1) přispět ke klinickému výsledku studie.

Intravenózní léčková forma

Otevřená studie fáze 1/2 (CA209032)

CA209032 byla otevřená, multikohortová studie fáze 1/2, která zahrnovala kohortu 78 pacientů s uroteliálním karcinomem (včetně 18 pacientů léčených plánovanou zkříženou léčbou kombinací nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg) s podobnými zařazovacími kritérii jako u studie CA209275 s monoterapií nivolumabem 3 mg/kg. Po minimální 9měsíční době následného sledování bylo dosaženo zkoušejícím hodnocené potvrzené ORR 24,4 % (95% CI: 15,3; 35,4). Mediánu doby trvání odpovědi nebylo dosaženo (rozmezí: 4,4-16,6⁺ měsíce). Medián OS byl 9,7 měsíce (95% CI: 7,26; 16,16) a očekávané hodnoty OS po 6 měsících byly 69,2 % (CI: 57,7; 78,2) a po 12 měsících 45,6 % (CI: 34,2; 56,3).

Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v adjuvanci vs. placebo (CA209274)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v monoterapii u adjuvantní léčby uroteliálního karcinomu byla hodnocena v multicentrické randomizované placebem kontrolované dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209274). Studie zahrnovala pacienty (ve věku 18 let nebo starší), kteří podstoupili radikální resekci uroteliálního karcinomu postihujícího svalovinu (MIUC) s původem v močovém měchýři nebo horním močovém traktu (ledvinové pánvičky nebo močovodu) a mají vysoké riziko recidivy. Kritéria patologického stadia MIUC, definující pacienty s vysokým rizikem, byla ypT2-ypT4a nebo ypN⁺ u dospělých pacientů, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny a pT3-pT4a nebo pN⁺ u dospělých pacientů, kteří nedostávali neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny a nebyli vhodni k léčbě adjuvantní chemoterapií na bázi cisplatiny nebo ji odmítli. Do studie byli zařazeni pacienti bez ohledu na jejich PD-L1 status, kteří měli skóre fyzické výkonnosti ECOG 0 nebo 1

(ECOG PS 2 byl povolen u pacientů, kteří nebyli vhodní k léčbě neoadjuvantní chemoterapií na bázi cisplatin). Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Pacienti s aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním, pacienti, kteří byli léčeni jakoukoli chemoterapií, radiační terapií, biologickou protinádorovou terapií, intravezikulární terapií nebo experimentální terapií v období 28 dní před prvním podáním studijní léčby byli ze studie vyloučeni.

Celkem 709 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu v dávce 240 mg (n = 353) každé 2 týdny nebo placebo (n = 356) každé 2 týdny až do recidivy onemocnění nebo nepříjemné toxicity po maximální dobu trvání léčby až 1 rok. Z nich 282 mělo úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$; 140 v rameni nivolumabu a 142 v rameni placeba. Randomizace byla stratifikována podle patologického stavu lymfatických uzlin (N+ vs. N0/x s < 10 odstraněnými uzlinami vs. N0 s ≥ 10 odstraněnými uzlinami), úrovně nádorové exprese PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ / nejasná) a použití neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin. Hodnocení léčby pomocí zobrazovacích metod byla prováděna každých 12 týdnů od data podání první dávky do týdne 96, poté každých 16 týdnů od týdne 96 do týdne 160, poté každých 24 týdnů do recidivy onemocnění mimo močový trakt nebo do ukončení léčby (cokoliv nastalo později) po dobu maximálně 5 let. Primárními měřítky účinnosti byly přežití bez progresu (DFS) u všech randomizovaných pacientů a DFS u randomizovaných pacientů s úrovní exprese PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. DFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první zdokumentované recidivy hodnocené zkoušejícím (lokální v močovém traktu, lokální mimo močový trakt nebo vzdálená), nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), cokoliv nastalo jako první. Sekundární měřítka účinnosti zahrnovala celkové přežití (OS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly napříč léčebnými skupinami v zásadě vyvážené. U pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ byl medián věku 66 let (rozmezí: 34–92 let), 76 % byli muži a 76 % byli běloši. Osmdesát dva procent pacientů mělo uroteliální karcinom postihující svalovinu (MIBC), 18 % mělo karcinom horního močového traktu (UTUC) (ledvinné pánvičky nebo močovodu), 42 % pacientů bylo dříve léčeno cisplatinou v neoadjuvanci, 45 % pacientů mělo N+ při radikální resekci, pacienti měli skóre fyzické výkonnosti ECOG 0 (61 %), 1 (37 %) nebo 2 (2 %) a 7 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10 g/dl.

V primární předem specifikované průběžné analýze pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ (minimální doba následného sledování v délce 6,3 měsíce a medián doby následného sledování 22,1 měsíce v rameni nivolumabu) studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s placebem. Medián DFS hodnocený zkoušejícím nebyl u nivolumabu dosažen (95% CI: 21,19; N.R.) vs. 8,41 měsíce (95% CI: 5,59; 21,19) u placeba, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-hodnota = 0,0005. Primární analýza DFS zahrnovala cenzorování pro novou protinádorovou léčbu. Výsledky DFS s a bez cenzorování pro novou protinádorovou léčbu byly konzistentní.

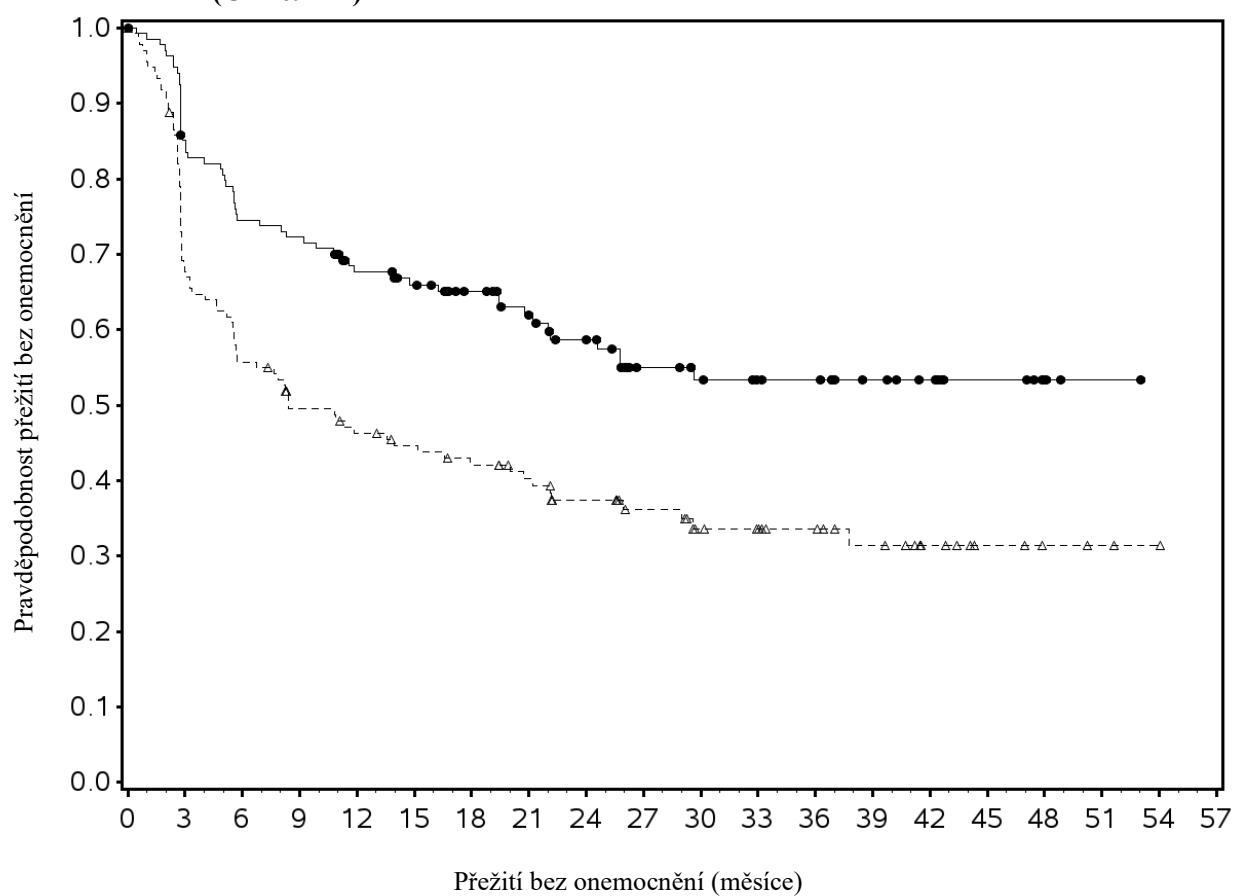
V aktualizované deskriptivní analýze DFS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$ (minimální doba následného sledování v délce 11,4 měsíce a medián doby následného sledování v délce 25,5 měsíce v rameni nivolumabu) bylo zlepšení DFS potvrzeno.

Výsledky účinnosti z této deskriptivní aktualizované analýzy jsou uvedeny v tabulce 24 a na obrázku 20.

Tabulka 24: Výsledky účinnosti u pacientů s nádorovou expresí PD-L1 ≥ 1 % (CA209274)

	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Přežití bez progresce	Minimální doba následného sledování 11,4 měsíce	
Příhody (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Poměr rizik (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Medián (95% CI) (měsíce) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Výskyt (95% CI) v 24 měsících	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: nedosaženo, NE: nelze stanovit.

^a Coxův model stratifikovaných proporčních rizik: nivolumab vzhledem k placebu.^b Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.**Obrázek 20: Kaplanovy-Meierovy křivky DFS u pacientů s nádorovou expresí PD-L1 ≥ 1 % (CA209274)**

Počet pacientů v riziku

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 (případy: 85/142), medián a 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—●— Nivolumab (případů: 56/140), medián a 95% CI: NA (22,11; N.A.)

Minimální doba následného sledování 11,4 měsíce

Exploratorní deskriptivní analýzy předem specifikovaných podskupin byly provedeny u pacientů na základě předchozí léčby cisplatinou v neoadjuvanci.

V podskupině pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 ≥ 1 %, kteří byli dříve léčeni cisplatinou v neoadjuvanci (n = 118), byl DFS HR 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) s nedosaženým mediánem DFS v rameni nivolumabu a s mediánem DFS 8,41 měsíce v rameni placeba. V podskupině pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 ≥ 1 %, kteří nebyli dříve léčeni cisplatinou v neoadjuvanci (n = 164), byl DFS HR 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) s mediánem DFS 29,67 a 11,37 měsíce v rameni nivolumabu, resp. placeba.

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Intravenózní léčková forma

Otevřená studie s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem oproti chemoterapii u dosud neléčených pacientů s metastazujícím CRC s dMMR nebo MSI-H

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 240 mg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, maximálně 4 dávky, a následně monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny v první linii léčby neresekovatelného nebo metastazujícího CRC s potvrzeným statusem MSI-H nebo dMMR nádoru byly hodnoceny v randomizované, víceramenné, otevřené studii fáze 3 (CA2098HW). Léčebná ramena studie zahrnovala monoterapii nivolumabem, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapii dle výběru zkoušejícího lékaře. Status MSI-H nebo dMMR nádoru byl stanoven v souladu s místními standardy pomocí testů PCR, NGS nebo IHC. Centrální hodnocení statusu MSI-H pomocí testu PCR (Idylla MSI) a statusu dMMR pomocí testu IHC (Omnis MMR) bylo provedeno retrospektivně na vzorcích nádorů pacientů použitých pro lokální stanovení statusu MSI-H/dMMR. Populaci pro stanovení primární účinnosti tvořili pacienti, u kterých byl jedním z centrálních testů potvrzen status MSI-H/dMMR. Ze studie byli vyloučeni pacienti s přítomností symptomatických mozkových metastáz, aktivním autoimunitním onemocněním, užívající systémové kortikosteroidy nebo imunosupresiva, nebo pacienti v minulosti léčeni inhibitory kontrolních bodů. Randomizace byla stratifikována podle umístění nádoru (pravostranný vs. levostranný). Po progresi hodnocené BICR mohli pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií dostat kombinaci nivolumab plus ipilimumab.

Do studie bylo randomizováno celkem 303 pacientů s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním, z toho 202 pacientů k terapii nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a 101 pacientů k chemoterapii. Z nich 255 mělo centrálně potvrzený status MSI-H/dMMR, 171 v rameni s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a 84 v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s nivolumabem plus ipilimumabem dostávali nivolumab v dávce 240 mg každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, maximálně 4 dávky, po nichž následovala monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali: mFOLFOX6 (oxaliplatinu, leukovorin a fluoruracil) současně buď s bevacizumabem nebo cetuximabem, nebo bez nich: Oxaliplatinu v dávce 85 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² a fluoruracil jako bolus v dávce 400 mg/m² a následně fluoruracil v dávce 2 400 mg/m² po dobu 46 hodin každé 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg nebo cetuximab v dávce 500 mg/m² podávaný před mFOLFOX6 každé 2 týdny; nebo FOLFIRI (irinotekan, leukovorin a fluoruracil) současně buď s bevacizumabem nebo cetuximabem, nebo bez nich: Irinotecan v dávce 180 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² a fluoruracil jako bolus v dávce 400 mg/m² a fluoruracil v dávce 2 400 mg/m² po dobu 46 hodin každé 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg nebo cetuximab v dávce 500 mg/m² podávaný před FOLFIRI každé 2 týdny. Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců v případě nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST v 1.1 se provádělo každých 6 týdnů po dobu prvních 24 týdnů, poté každých 8 týdnů až do 96. týdne, poté každých 16 týdnů až do 146. týdne a poté každých 24 týdnů.

Základní charakteristiky všech randomizovaných pacientů dříve neléčených pro metastatické onemocnění byly následující: medián věku byl 63 let (rozmezí: 21 až 87 let), přičemž 46 % bylo ≥ 65 let a 18 % ≥ 75 let; 46 % tvořili muži a 86 % běloši. Výchozí výkonnostní stav podle ECOG byl 0 (54 %) a ≥ 1 (46 %); 68 % pacientů mělo pravostrannou lokalizaci nádoru a 32 % pacientů mělo levostrannou lokalizaci nádoru; a u 39 pacientů z 223 pacientů se známým stavem byl potvrzen

Lynchův syndrom. Výchozí charakteristiky pacientů dříve neléčených pro metastatické onemocnění s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR se shodovaly s výchozími charakteristikami všech randomizovaných pacientů. Ze 101 pacientů randomizovaných k podávání chemoterapie dostalo 88 pacientů chemoterapii podle protokolu zahrnujícího režimy obsahující oxaliplatinu (58 %) a režimy obsahující irinotekan (42 %). Navíc 66 pacientů dostalo cílenou léčbu, buď bevacizumab (64 %), nebo cetuximab (11 %).

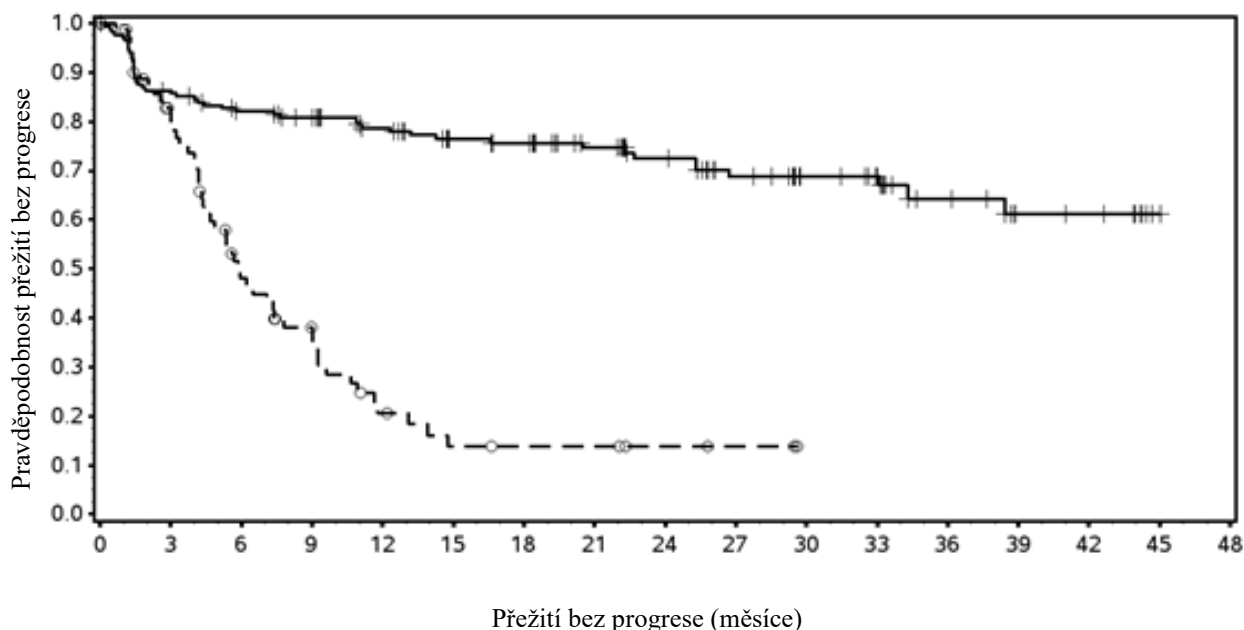
Primárním parametrem účinnosti studie bylo PFS hodnocené BICR podle kritérií RECIST 1.1. Další parametry účinnosti zahrnovaly ORR hodnocenou BICR, OS a délku trvání odpovědi.

Studie splnila primární cílový parametr v plánované průběžné analýze, která prokázala statisticky významné zlepšení PFS hodnoceného BICR u pacientů s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR v rameni s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s ramenem s chemoterapií. Výsledky PFS hodnoceného BICR jsou uvedeny v tabulce 25 a na obrázku 21. V době této průběžné analýzy nebyly ostatní cílové parametry, včetně údajů z ramene s monoterapií nivolumabem, testovány z důvodu hierarchie testování.

Tabulka 25: Výsledky účinnosti léčby první linie CRC s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	chemoterapie (n = 84)
Přežití bez progresse		
Případy	48 (28 %)	52 (62 %)
Poměr rizik	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Medián (95% CI) (měsíce)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)
^a	Medián doby následného sledování 31,5 měsíce (rozmezí: 6,1 až 48,4 měsíce).	
^b	Založeno na stratifikovaném oboustranném log-rank testu.	

Obrázek 21: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS pacientů s CRC s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR v první linii (CA2098HW)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chemoterapie

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (příhody: 48/171), medián a 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)

---+--- Chemoterapie (příhody: 52/84), medián a 95% CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Otevřená studie nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H, kteří dříve dostávali kombinovanou chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg při léčbě metastazujícího CRC s dMMR nebo MSI-H byla hodnocena v multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 (CA209142).

Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s lokálně stanoveným výskytem dMMR nebo MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí léčbě fluorpyrimidinem a oxaliplatinou nebo irinotekanem nebo tuto léčbu netolerovali. U pacientů, kteří podstoupili poslední předchozí léčbu jako adjuvantní, mělo dojít k progresi do 6 měsíců od ukončení této adjuvantní chemoterapie. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 v nádoru. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni.

Celkem 119 pacientů bylo léčeno nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny ve 4 dávkách s následnou monoterapií nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla léčba tolerována. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST verze 1.1 bylo provedeno každých 6 týdnů během prvních 24 týdnů a dále každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti byla ORR hodnocená zkoušejícím. Sekundárním měřítkem účinnosti byla ORR hodnocená podle BICR a míra kontroly onemocnění. Analýza ORR zahrnovala dobu trvání odpovědi a dobu do nástupu odpovědi. Explorativní měřítka účinnosti zahrnovala PFS a OS.

Medián věku byl 58 let (rozmezí: 21-88), přičemž 32 % $\geq$ 65 let a 9 % $\geq$ 75 let, dále 59 % byli muži a 92 % běloši. Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (45 %) nebo 1 (55 %), 25 % pacientů mělo BRAF mutaci, 37 % mělo KRAS mutaci a u 12 % nebyla mutace známa. Ze 119 léčených

pacientů bylo 109 po předchozí léčbě chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu u metastazujícího onemocnění a 9 po adjuvantní léčbě. Před zařazením do studie ze 119 léčených pacientů dostávalo 118 (99 %) fluoruracil, 111 (93 %) oxaliplatinu a 87 (73 %) irinotekan jako součást předchozích terapií; 82 (69 %) bylo dříve léčeno fluorpyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem. Dvacet tři procent, 36 %, 24 % a 16 % pacientů dostávalo 1, 2, 3 a 4 nebo více předchozích terapií a 29 % pacientů dostávalo inhibitor EGFR.

Výsledky účinnosti (minimální doba následného sledování v délce 46,9 měsíce; medián doby následného sledování v délce 51,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 26.

Tabulka 26: Výsledky účinnosti (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potvrzená objektivní odpověď, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Kompletní odpověď (CR), n (%)	15 (12,6)
Částečná odpověď (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	25 (21,0)
Délka trvání odpovědi	
Medián (rozmezí) v měsících	NR (1,4; 58,0+)
Medián doby do nástupu odpovědi	
Měsíce (rozmezí)	2,8 (1,1; 37,1)

* dle hodnocení zkoušejícího

„+“ označuje cenzorované sledování.

NR = nedosaženo

ORR hodnocená podle BICR byla 61,3 % (95% CI: 52,0; 70,1), včetně výskytu CR 20,2 % (95% CI: 13,4; 28,5), výskytu PR 41,2 % (95% CI: 32,2; 50,6) a výskytu stabilního onemocnění hlášeného u 22,7 % pacientů. Hodnocení podle BICR bylo obecně v souladu s hodnocením zkoušejícího. Potvrzené odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutace BRAF nebo KRAS a hladiny exprese PD-L1 v nádoru.

Ze 119 pacientů bylo 11 (9,2 %) pacientů ≥ 75 let. Zkoušejícím hodnocená ORR u pacientů ≥ 75 let byla 45,5 % (95% CI: 16,7; 76,6).

Skvamózní karcinom jícnu

Intravenózní léčivá forma

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v monoterapii u dříve léčených pacientů (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 240 mg v monoterapii v léčbě neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu jícnu (ESCC) byla hodnocena v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii fáze 3 (ONO-4538-24/CA209473). Studie zahrnovala dospělé pacienty (20 let a starší), kteří neodpovídali nebo netolerovali léčbu u alespoň jednoho kombinovaného režimu na bázi fluorpyrimidinu a platiny, přičemž byli pacienti zařazeni bez ohledu na úroveň exprese nádorového PD-L1. Pacienti, kteří neodpovídali nebo netolerovali léčbu při podávání taxanů, měli mozkové metastázy, které byly symptomatické nebo vyžadovaly léčbu, měli aktivní autoimunitní onemocnění, zdravotní stavy vyžadující systémovou imunosupresi a pacienti se zjevnou invazí nádoru do orgánů sousedících s jícnem (např. aorty nebo respiračního traktu) byli ze studie vyloučeni.

Celkem 419 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 a dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg podávaný intravenózně po dobu 30 minut každé 2 týdny (n = 210), nebo chemoterapii taxany podle volby zkoušejícího: buď docetaxel (n = 65) v dávce 75 mg/m² podávaný intravenózně každé 3 týdny nebo paklitaxel (n = 144) v dávce 100 mg/m² intravenózně jednou týdně po dobu 6 týdnů a poté

1 týden bez léčby. Randomizace byla stratifikována podle místa (Japonsko vs. zbytek světa), počtu orgánů s metastázami (≤ 1 vs. ≥ 2) a exprese nádorového PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 % nebo neznámá). Léčba pokračovala až do progresu onemocnění podle hodnocení zkoušejícím podle RECIST verze 1.1, nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů po dobu 1 roku a poté každých 12 týdnů. Léčba přes počáteční progresi podle hodnocení zkoušejícího byla povolena u pacientů užívajících nivolumab bez rychlé progresi, s přínosem podle hodnocení zkoušejícího, s dobrou tolerancí léčby, stabilní fyzickou výkonností a u pacientů, u nichž léčba přes progresi nezpůsobila odklad bezprostřední intervence zabráňující vážným komplikacím spojeným s progresí onemocnění (např. mozkové metastázy). Primárním měřítkem účinnosti bylo OS. Klíčovými sekundárními měřítky účinnosti byly ORR a PFS podle hodnocení zkoušejícího. Byly provedeny další analýzy podle předem specifikovaných podskupin k vyhodnocení účinnosti podle exprese nádorového PD-L1 na předem definované úrovni 1 %. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Výchozí charakteristiky ve studii byly u obou skupin obecně vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 33-87), 53 % bylo ve věku ≥ 65 let, 10 % bylo ve věku ≥ 75 let, 87 % byli muži, 96 % byli Asijci a 4 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (50 %) nebo 1 (50 %).

S minimální dobou následného sledování 17,6 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s chemoterapií taxany podle volby zkoušejícího. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 27 a na obrázku 22.

V prvních 2,5 měsících byl pozorován vyšší počet úmrtí u nivolumabu (32/210; 15,2 %) ve srovnání s chemoterapií (15/209; 7,2 %). Žádné specifické faktory související s časnými úmrtími identifikovány nebyly.

Tabulka 27: Výsledky účinnosti (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	volba zkoušejícího (n = 209)
Celkové přežití^a		
Případy	160 (76 %)	173 (83 %)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
p-hodnota ^c	0,0189	
Medián (95% CI) (měsíce)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Míra objektivní odpovědi^{d, e}		
(95% CI)	33 (19,3 %) (13,7; 26,0)	34 (21,5 %) (15,4; 28,8)
Kompletní odpověď	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Částečná odpověď	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabilní onemocnění	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Medián doby trvání odpovědi (95% CI) (měsíce)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Přežití bez progresu^a		
Případy	187 (89 %)	176 (84 %)
Medián (95% CI) (měsíce)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Poměr rizik (95% CI) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Založeno na analýze ITT.

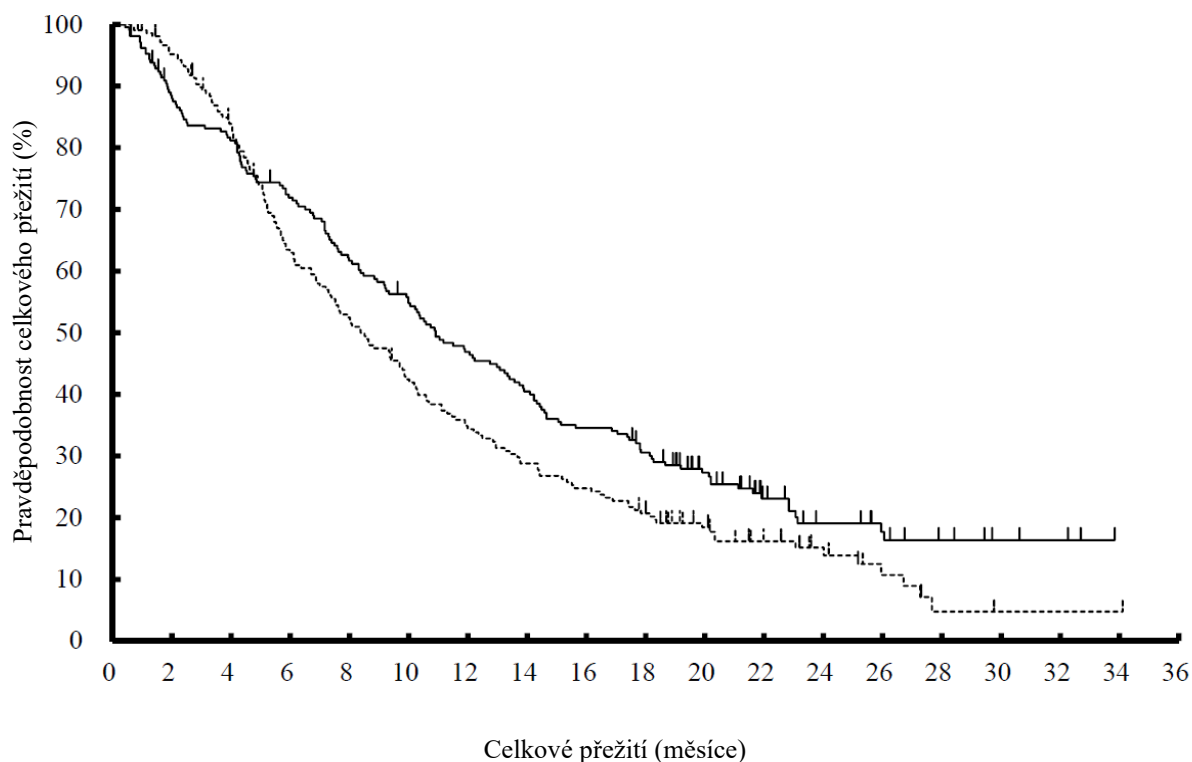
^b Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^c Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

^d Založeno na analýze dle Response Evaluable Set (RES), n = 171 ve skupině nivolumabu a n = 158 ve skupině podle volby zkoušejícího.

^e Není významné, p-hodnota 0,6323.

Obrázek 22: Kaplanova-Meierova křivka OS (ONO-4538-24/CA209473)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab

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

Volba zkoušejícího

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

———— Nivolumab - - - - - Volba zkoušejícího

Ze 419 pacientů mělo 48 % úroveň nádorové exprese PD-L1 ≥ 1 %. Zbývajících 52 % pacientů mělo úroveň nádorové exprese PD-L1 < 1 %. V pozitivní PD-L1 podskupině byl u OS poměr rizik (HR) 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) s mediánem přežití 10,9 měsíce v rameni nivolumabu a 8,1 měsíce v rameni s chemoterapií taxanem. V negativní PD-L1 podskupině s ESCC byl HR u OS 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) s mediánem přežití 10,9 měsíce v rameni nivolumabu a 9,3 měsíce v rameni s chemoterapií.

Intravenózní léčková forma

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vs. chemoterapie a nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie v první linii léčby (CA209648)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a nivolumabu v kombinaci s chemoterapií byly hodnoceny v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii (CA209648). Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (ve věku 18 let nebo starší) s dříve neléčeným neresekovatelným pokročilým rekurentním nebo metastazujícím ESCC. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na status nádorové exprese PD-L1; úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Požadavkem bylo, aby pacienti měli skvamózní karcinom jícnu nebo skvamózní adenokarcinom jícnu, bez záměru chemoradiační a/nebo chirurgické léčby. Předchozí adjuvantní, neoadjuvantní nebo definitivní chemoterapie, radioterapie nebo chemoradioterapie byla povolena, pokud byla součástí režimu podaného s kurativním záměrem před zařazením do studie. Pacienti, kteří měli výchozí skóre fyzické výkonnosti ≥ 2 , symptomatické mozkové metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění, užívali systémové kortikosteroidy nebo imunosupresiva nebo pacienti s vysokým rizikem krvácení nebo píštělí v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí nádoru jícnu byli ze studie vyřazeni. Randomizace byla stratifikována na základě statusu PD-L1 na nádorových buňkách (≥ 1 % vs. < 1 % nebo neznámý), regionu (jižní Asie

vs. zbytek Asie vs. zbytek světa), stavu fyzické výkonnosti podle ECOG (0 vs. 1) a počtu orgánů s metastázami (≤ 1 vs. ≥ 2).

Celkem 970 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ($n = 325$), nivolumabu v kombinaci s chemoterapií ($n = 321$), nebo k chemoterapii ($n = 324$). Z nich 473 pacientů mělo úroveň nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$, 158 bylo v rameni nivolumabu s ipilimumabem, 158 v rameni nivolumabu s chemoterapií a 157 v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s nivolumabem a ipilimumabem dostávali nivolumab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a pacienti v rameni s nivolumabem a chemoterapií dostávali nivolumab v dávce 240 mg každé 2 týdny ve dnech 1 a 15, fluoruracil v dávce 800 mg/m²/den intravenózně ve dnech 1 až 5 (po dobu 5 dnů) a cisplatinu v dávce 80 mg/m² intravenózně v den 1 (4týdenního cyklu). Pacienti v rameni s chemoterapií obdrželi fluoruracil v dávce 800 mg/m²/den intravenózně ve dnech 1 až 5 (po dobu 5 dnů) a cisplatinu v dávce 80 mg/m² intravenózně v den 1 (4týdenního cyklu). Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Pacientům v rameni s nivolumabem a ipilimumabem, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků připisovaných ipilimumabu, bylo umožněno pokračovat v léčbě nivolumabem v monoterapii. Pacientům v rameni s nivolumabem a chemoterapií, u nichž byla ukončena buď léčba fluoruracilem a/nebo cisplatinou, bylo umožněno pokračovat v léčbě ostatními složkami léčebného režimu.

Charakteristiky při vstupu do studie byly obecně vyvážené napříč léčebnými skupinami. U pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ byl medián věku 63 let (rozmezí: 26-85), 8,2 % bylo ve věku ≥ 75 let, 81,8 % byli muži, 73,1 % byli Asijci a 23,3 % byli běloši. Pacienti měli histologicky potvrzený skvamózní karcinom (98,9 %) nebo adenoskvamózní karcinom (1,1 %) jícnu. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (45,2 %) nebo 1 (54,8 %).

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie

Primárními měřítky účinnosti byly PFS (podle BICR) a OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Sekundární cílové parametry podle předem specifikované hierarchie testování zahrnovaly OS, PFS (podle BICR) a ORR (podle BICR) u všech randomizovaných pacientů. Hodnocení léčby bylo prováděno podle RECIST verze 1.1 každých 6 týdnů až do týdne 48 včetně a poté každých 12 týdnů.

V primární předem specifikované analýze s minimální dobou následného sledování v délce 12,9 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS u pacientů s úrovní nádorové exprese $\geq 1\%$. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 28.

Tabulka 28: Výsledky účinnosti u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	Nivolumab + chemoterapie (n = 158)	chemoterapie^a (n = 157)
Celkové přežití		
Případy	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Poměr rizik (99,5% CI) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Přežití bez progresu^e		
Případy	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Poměr rizik (98,5% CI) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
p-hodnota ^c	0,0023	
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)

	Nivolumab + chemoterapie (n = 158)	chemoterapie^a (n = 157)
Celková míra odpovědi, n (%)^e	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% CI)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Kompletní odpověď	26 (16,5)	8 (5,1)
Částečná odpověď	58 (36,7)	23 (14,6)
Trvání odpovědi^e		
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Rozmezí	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluoruracil a cisplatina.

^b Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^c Založeno na stratifikovaném oboustranném log-rank testu.

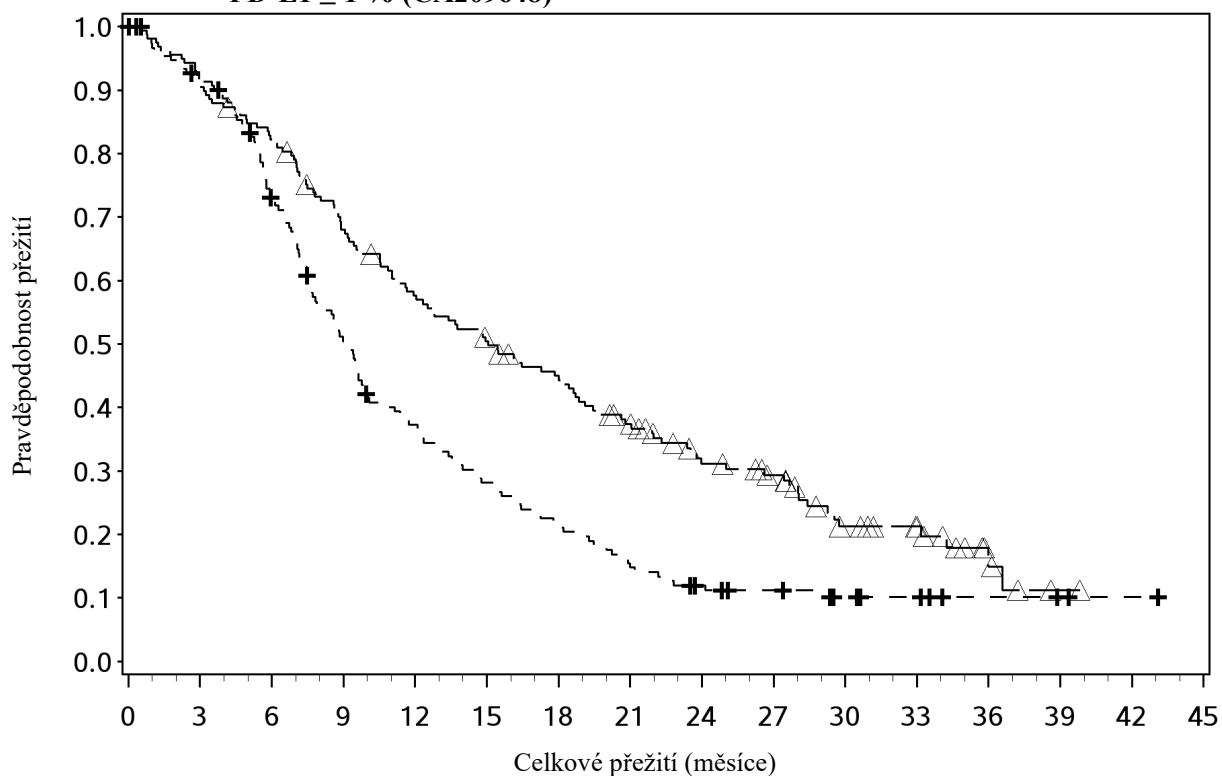
^d Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

^e Potvrzeno pomocí BICR.

V aktualizované deskriptivní analýze s minimální dobou následného sledování v délce 20 měsíců byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Medián OS byl 15,05 měsíce (95% CI: 11,93; 18,63) pro nivolumab a chemoterapii vs. 9,07 měsíce (95% CI: 7,69; 10,02) pro chemoterapii (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Medián PFS byl 6,93 měsíce (95% CI: 5,68; 8,35) pro nivolumab a chemoterapii vs. 4,44 měsíce (95% CI: 2,89; 5,82) pro chemoterapii (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR byl 53,2 % (95% CI: 45,1; 61,1) pro nivolumab a chemoterapii vs. 19,7 % (95% CI: 13,8; 26,8) pro chemoterapii.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS s minimální dobou následného sledování v délce 20 měsíců jsou uvedeny na obrázcích 23 a 24.

Obrázek 23: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

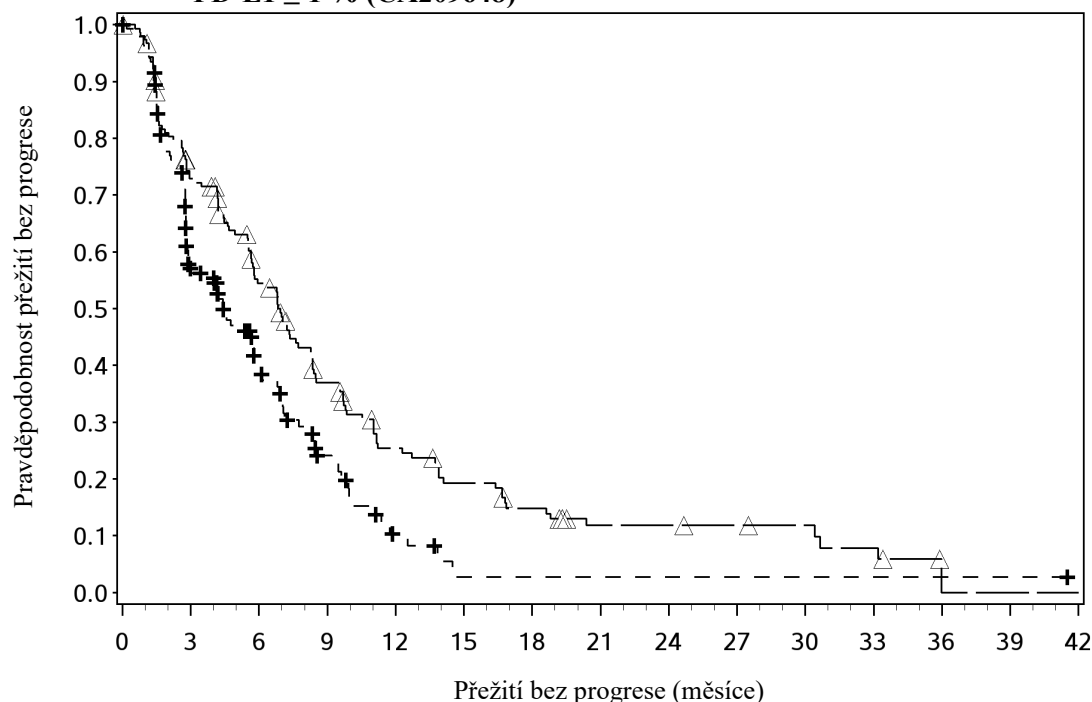
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

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

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

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální doba následného sledování 20 měsíců

Obrázek 24: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

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

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

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální doba následného sledování 20 měsíců

Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce

Intravenózní léková forma

Bezpečnost a účinnost monoterapie nivolumabem u adjuvantní léčby karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA209577). Studie zahrnovala dospělé pacienty, kteří dostávali CRT, následovanou úplnou chirurgickou resekci karcinomu do 16 týdnů před randomizací a kteří měli reziduální patologické onemocnění potvrzené zkoušejícím s minimálně ypN1 nebo ypT1. Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , pacienti, kteří před operací nedostali souběžně CRT, s resekovatelným onemocněním stadia IV, aktivním autoimunitním onemocněním nebo se zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na úroveň exprese nádorového PD-L1.

Celkem bylo randomizováno 794 pacientů v poměru 2:1, kteří dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg ($n = 532$), nebo placebo ($n = 262$). Pacientům byl nivolumab podáván intravenózně po dobu 30 minut každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté následovalo podávání nivolumabu v dávce 480 mg infuzí po dobu 30 minut každé 4 týdny počínaje 17. týdnem. Pacienti dostávali placebo po dobu 30 minut se stejným dávkovacím schématem jako u nivolumabu. Randomizace byla stratifikována podle stavu nádorového PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ nebo neurčitý nebo nehodnotitelný), patologického stavu lymfatických uzlin (pozitivní $\geq$ ypN1 vs. negativní ypN0) a histologie (skvamózní karcinom vs. adenokarcinom). Léčba pokračovala až do recidivy onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až 1 roku celkem. Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez onemocnění (DFS), hodnocené zkoušejícím, definované jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené od primárního resekovaného místa) nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle

toho, co nastalo dříve. Pacienti na léčbě podstoupili vyšetření nádoru pro recidivu zobrazovací metodou každých 12 týdnů po dobu 2 let a poté bylo provedeno minimálně jedno vyšetření každých 6 až 12 měsíců v letech 3 až 5.

Základní charakteristiky byly obecně u obou skupin vyvážené. Medián věku byl 62 let (rozmezí: 26–86) s 36 % $\geq$ 65 let a 5 % $\geq$ 75 let. Většina pacientů byli běloši (82 %) a muži (85 %). Výchozí stav ECOG skóre fyzické aktivity byl 0 (58 %) nebo 1 (42 %).

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba sledování v délce 6,2 měsíce a medián doby sledování v délce 24,4 měsíce) studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s placebem. Medián DFS tak, jak byl zhodnocen zkoušejícím, byl 22,41 měsíce (95% CI: 16,62; 34,00) pro nivolumab versus 11,04 měsíce (95% CI: 8,34; 14,32) pro placebo, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p-hodnota < 0,0003. Primární analýza DFS zahrnovala cenzorování s ohledem na novou protinádorovou léčbu. Výsledky DFS cenzorované i necenzorované s ohledem na novou protinádorovou léčbu byly konzistentní. V aktualizované deskriptivní analýze DFS s minimální dobou sledování v délce 14 měsíců a mediánem v délce 32,2 měsíce bylo zlepšení DFS potvrzeno. Výsledky účinnosti z této sekundární deskriptivní analýzy jsou uvedeny v tabulce 29 a na obrázku 25.

Tabulka 29: Výsledky účinnosti (CA209577)

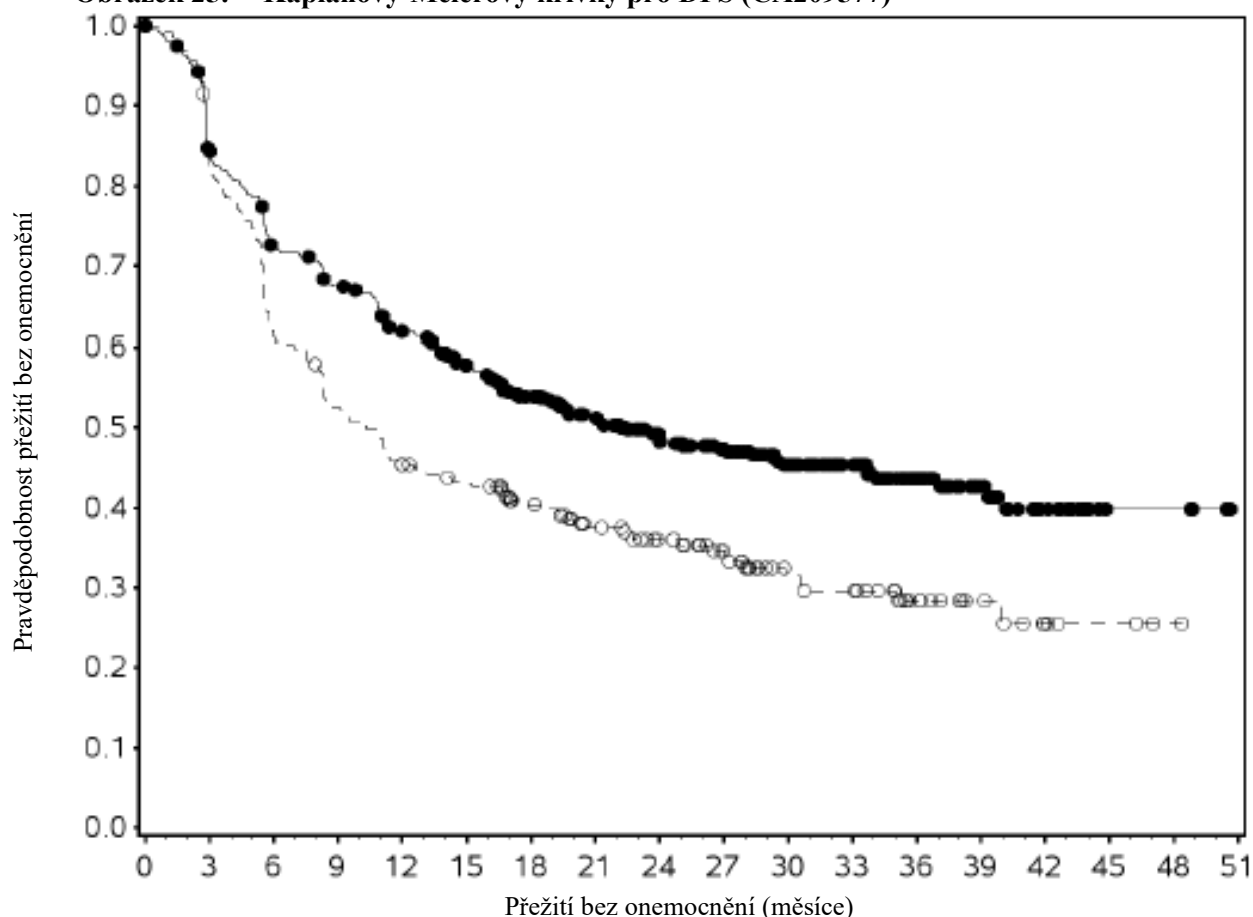
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Přežití bez onemocnění^a s minimální dobou následného sledování v délce 14 měsíců^c		
Případy (%)	268 (50)	171 (65)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95% CI) (měsíce)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Výskyt (95% CI) v 24 měsících	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Odvozeno ze všech randomizovaných pacientů.

^b Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^c Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 18/02/2021.

Obrázek 25: Kaplanovy-Meierovy křivky pro DFS (CA209577)



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 268/532), medián a 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

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

Založeno na data cut-off: 18/02/2021, minimální doba následného sledování 14 měsíců

Přínos v DFS byl pozorován bez ohledu na histologii a expresi PD-L1.

Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu

Intravenózní léčivá forma

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce v 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií (dávka a dávkovací schema nivolumabu zvolené v závislosti na použitém chemoterapeutickém režimu, viz níže) byla hodnocena v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209649). Studie zahrnovala dospělé pacienty (ve věku 18 let a starší) s předchozím neléčeným pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu bez předchozí systémové terapie (včetně inhibitorů HER2) a ECOG skóre fyzické výkonnosti 0 nebo 1. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na status PD-L1 nádorových buněk a exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDX testu. Retrospektivní opětovné hodnocení statusu PD-L1 pomocí CPS bylo provedeno za užití vzorků nádorové tkáně barvených za účelem zjištění exprese PD-L1 použitých pro randomizaci. Pacienti s HER2-pozitivními tumory, výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , neléčenými metastázami centrálního nervového systému, aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Do studie bylo zařazeno celkem 643 pacientů s neurčeným statusem HER2 (40,3 % studijní populace). Randomizace byla

stratifikována podle nádorového statusu PD-L1 (≥ 1 % vs. < 1 % nebo neurčitý), regionu (Asie vs. USA vs. zbytek světa), ECOG skóre fyzické výkonnosti (0 vs. 1) a režimu chemoterapie. Chemoterapie se skládala z režimu FOLFOX (fluoruracil, leukovorin a oxaliplatin) nebo režimu CapeOX (kapecitabin a oxaliplatin).

Celkem 1 581 pacientů bylo randomizováno buď k užívání nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo k chemoterapii. Z toho 955 pacientů mělo PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 pacientů bylo v rameni s nivolumabem a chemoterapií a 482 pacientů v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s nivolumabem a chemoterapií obdrželi buď nivolumab v dávce 240 mg intravenózní infuzí v délce 30 minut v kombinaci s režimem FOLFOX (oxaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² a fluoruracil 400 mg/m² intravenózně 1. den a fluoruracil 1200 mg/m² intravenózně kontinuální infuzí po dobu 24 hodin denně nebo dle lokálních zvyklostí 1. a 2. den) každé 2 týdny nebo nivolumab v dávce 360 mg intravenózní infuzí po dobu 30 min v kombinaci s režimem CapeOX (oxaliplatin 130 mg/m² intravenózně 1. den a kapecitabin 1000 mg/m² perorálně dvakrát denně 1.-14. den) každé 3 týdny. Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo v případě nivolumabu až 24 měsíců. U pacientů, kteří obdrželi nivolumab v kombinaci s chemoterapií a u kterých byla chemoterapie ukončena, byla povolena monoterapie nivolumabem v dávce 240 mg každé 2 týdny, 360 mg každé 3 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny až po dobu 24 měsíců od zahájení léčby. Hodnocení nádoru byla prováděna každých 6 týdnů až do týdne 48 (včetně) a poté každých 12 týdnů.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u léčebných skupin v zásadě vyvážené. U pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 činil medián věku 62 let (rozmezí: 18-90), 11 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let, 71 % byli muži, 25 % byli Asijci a 69 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (42 %) nebo 1 (58 %). Lokalizace tumoru byla následující: 70 % žaludek, 18 % gastroezofageální junkce a 12 % jícen.

Primárními kritérii účinnosti byly PFS (podle BICR) a OS hodnocené u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 na základě PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundární cílové parametry účinnosti podle předem specifikované hierarchie testování byly OS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 a u všech randomizovaných pacientů; další cílové parametry zahrnovaly ORR (BICR) u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 a všech randomizovaných pacientů. V primární předem specifikované analýze s minimální dobou následného sledování 12,1 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 . Medián OS byl 14,4 měsíce (95% CI: 13,1; 16,2) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 11,1 měsíce (95% CI: 10,0; 12,1) pro chemoterapii (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; $p < 0,0001$). Medián PFS byl 7,69 měsíce (95% CI: 7,03; 9,17) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 6,05 měsíce (95% CI: 5,55; 6,90) pro chemoterapii (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; $p < 0,0001$). ORR byl 60 % (95% CI: 55; 65) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 45 % (95% CI: 40; 50) pro chemoterapii.

Při aktualizované deskriptivní analýze s minimální dobou následného sledování v délce 19,4 měsíce, byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 30 a na obrázcích 26 a 27.

Tabulka 30: Výsledky účinnosti u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	Nivolumab + chemoterapie (n = 473)	chemoterapie (n = 482)
Minimální doba následného sledování 19,4 měsíce ^a		
Celkové přežití		
Případy	344 (73 %)	397 (82 %)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Medián (95% CI) (měsíce) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	Nivolumab + chemoterapie (n = 473)	chemoterapie (n = 482)
Přežití bez progresed		
Případy	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95% CI) (měsíce) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Objektivní odpověď, n^{d,e}	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Kompletní odpověď	12,2 %	6,7 %
Částečná odpověď	47,9 %	38,5 %
Délka trvání odpovědi^{d,e}		
Medián (95% CI) (měsíce) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 04/01/2021.

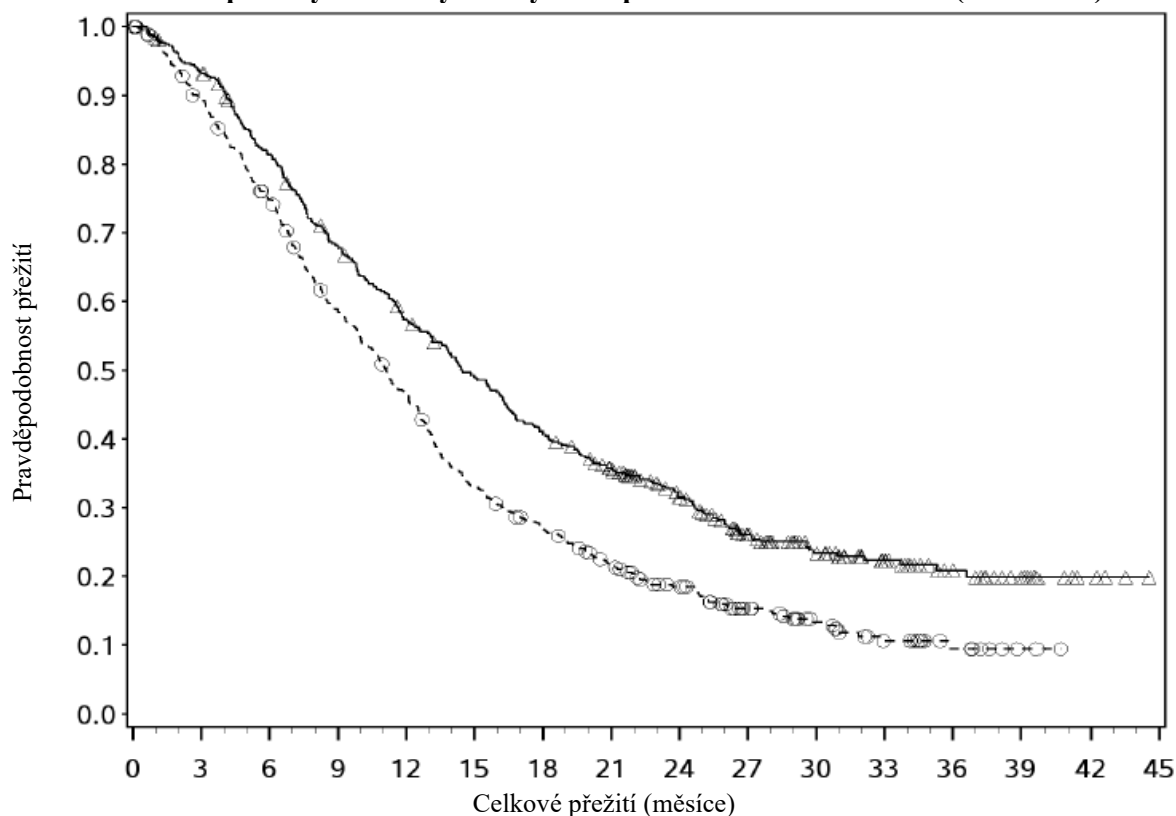
^b Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných doporučených rizik.

^c Kaplanův-Meierův odhad.

^d Potvrzeno pomocí BICR.

^e Na základě pacientů s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

Obrázek 26: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

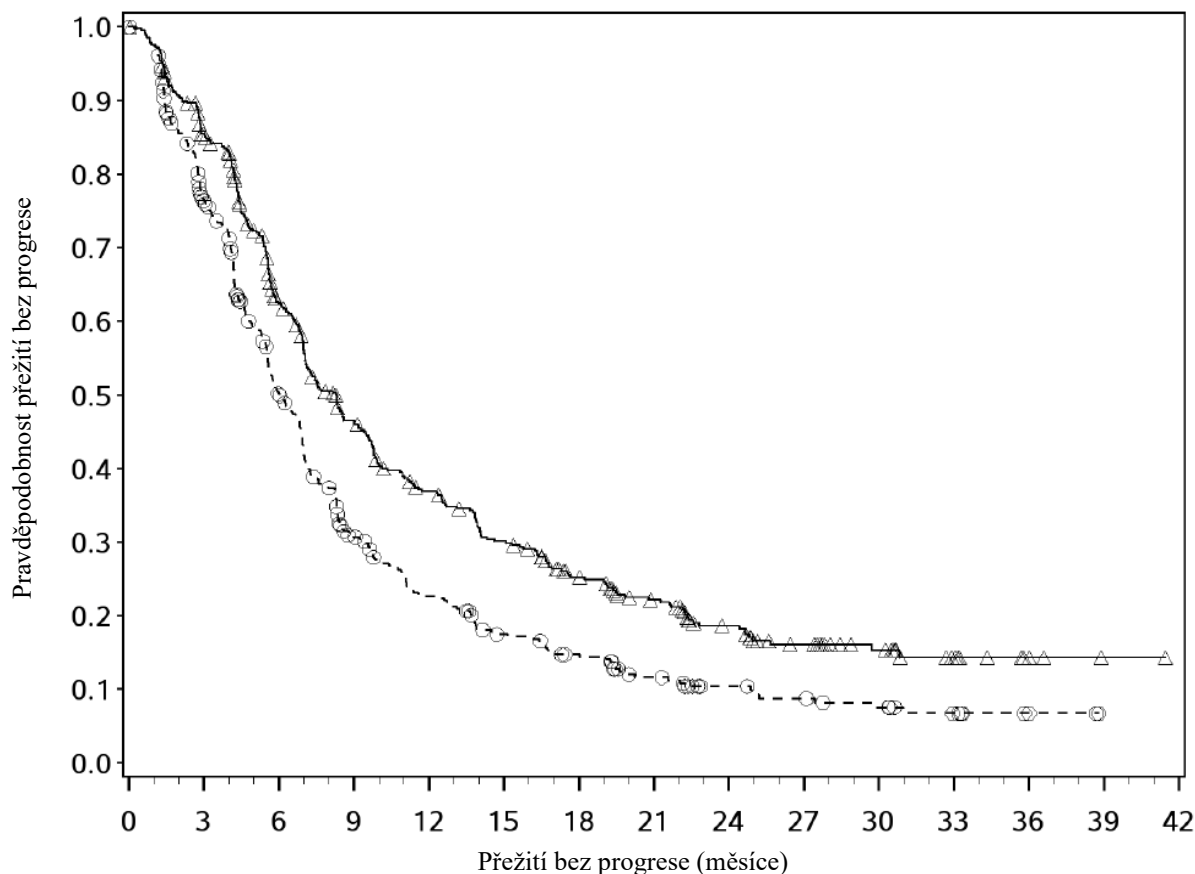
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

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

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

Minimální doba následného sledování 19,4 měsíce

Obrázek 27: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

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

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

Minimální doba následného sledování 19,4 měsíce

Pediatrická populace

Subkutánní léková forma

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné specializované studie injekčního roztoku OPDIVO.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem OPDIVO injekční roztok pro subkutánní podání u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních novotvarů (s výjimkou novotvarů centrálního nervového systému, novotvarů krevetvorné a lymfatické tkáně jiných než Hodgkinův lymfom) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost u starších pacientů

Celkově nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti či účinnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let). Data získaná sledováním pacientů se SCCHN, pacientů s adjuvantní léčbou melanomu a pacientů s adjuvantní léčbou EC nebo GEJC ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) injekčního roztoku nivolumabu byla hodnocena pomocí populačního PK přístupu. PK byla studována při dávce 1 200 mg podávané v několika dávkách každé 4 týdny.

Časově zprůměrovaná koncentrace nivolumabu v séru za 28 dní (C_{avd28}) prokázala noninferioritu subkutánního nivolumabu (77,4 µg/ml) vůči intravenóznímu nivolumabu (36,9 mikrogramu/ml) s geometrickým průměrem 2,098 (90% CI: 2,001; 2,200). Časově zprůměrovaná koncentrace nivolumabu v séru v ustáleném stavu (C_{minss}) prokázala noninferioritu subkutánního nivolumabu (122,2 mikrogramu/ml) vůči intravenóznímu nivolumabu (68,9 mikrogramu/ml) s geometrickým průměrem 1,774 (90% CI: 1,633; 1,927).

Absorpce

Průměrná rychlostní konstanta absorpce (K_a) a biologická dostupnost (F) injekčního roztoku nivolumabu jsou 0,0123 hod^{-1} (nebo 0,295 dne^{-1}) a 78,8 %. Nejvyšší koncentrace se objevily přibližně za 6 dní.

Distribuce

Geometrický průměr (CV%) distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{ss}) je 6,32 l (21,3 %).

Eliminace

Clearance (CL) injekčního roztoku nivolumabu u člověka v průběhu času klesá, přičemž průměrné maximální snížení oproti výchozím hodnotám (CV%) činí 24,6 % (15,8 %), což má za následek geometrický průměr (CV%) ustálené clearance (CL_{ss}) 7,18 ml/h (52,3 %) u pacientů s RCC; pokles CL_{ss} není považován za klinicky relevantní.

Geometrický průměr (CV%) eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) je 26,5 dne (32,1 %).

Zvláštní populace

Následující faktory neměly klinicky významný vliv na biologickou dostupnost injekčního roztoku nivolumabu: pohlaví a výkonnostní stav. Následující faktory neměly klinicky významný vliv na clearance injekčního roztoku nivolumabu: tělesná hmotnost (35 až 153 kg), pohlaví, eGFR (24 až 124 ml/min/1,73 m²) nebo výkonnostní stav.

Porucha funkce ledvin

V populačních PK analýzách intravenózního nivolumabu byl vliv poruchy funkce ledvin na CL nivolumabu hodnocen u pacientů s lehkou ($\text{GFR} < 90$ a ≥ 60 ml/min/1,73 m²; $n = 379$), středně těžkou ($\text{GFR} < 60$ a ≥ 30 ml/min/1,73 m²; $n = 179$) nebo těžkou ($\text{GFR} < 30$ a ≥ 15 ml/min/1,73 m²; $n = 2$) poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin ($\text{GFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; $n = 342$). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené a neumožňují učinit pro tuto populaci nějaké závěry (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

V populačních PK analýzách intravenózního nivolumabu byl účinek poruchy funkce jater na CL nivolumabu hodnocen u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin 1,0násobek až 1,5násobek ULN nebo AST > ULN podle definice jaterní dysfunkce Národního onkologického institutu; $n = 92$) oproti pacientům s normální funkcí jater (celkový bilirubin a AST $\leq$ ULN; $n = 804$). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s lehkou poruchou funkce jater a normální funkcí jater. Nivolumab nebyl studován u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5násobek až 3násobek ULN a jakékoli AST) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakékoli AST) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Blokáda signalizace PD-L1 prokázala u myších modelů březosti narušení tolerance matky k plodu a tudíž zvýšení počtu potratů. Účinky nivolumabu na prenatální a postnatální vývoj byly hodnoceny u opic, které dostávaly nivolumab dvakrát týdně od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, při expozici osmkrát nebo 35krát vyšší, než jaká je pozorována při klinické dávce 3 mg/kg nivolumabu (podle AUC). Na počátku třetího trimestru byl pozorován nárůst potratů v závislosti na dávce a zvýšená novorozenecká úmrtnost.

Zbývající potomstvo nivolumabem léčených samic přežilo do plánovaného ukončení studie, bez klinických příznaků spojených s lékem, změn v normálním vývoji, účinků na hmotnost orgánů nebo makro- a mikroskopických patologických změn. Výsledky indexů růstu, stejně jako teratogenních, neurobehaviorálních, imunologických a klinických patologických parametrů během 6měsíčního postnatálního období byly srovnatelné s výsledky kontrolní skupiny. Nicméně vzhledem k mechanismu účinku nivolumabu, fetální expozice nivolumabu může zvýšit riziko vzniku chorob souvisejících s imunitním systémem nebo ovlivnit normální imunitní odpověď; choroby související s imunitním systémem byly pozorovány u myši s odstraněným genem pro receptor PD-1.

Studie fertility nebyly s nivolumabem provedeny.

Subkutánní léková forma

Hyaluronidáza se nachází ve většině tkání lidského těla. Neklinické údaje o rekombinantní lidské vorhyaluronidáze alfa neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě běžných studií toxicity po opakovaných dávkách včetně bezpečnostních farmakologických ukazatelů. Reprodukční toxikologické studie s rHuPH20 zjistily embryofetální toxicitu u myši při vysoké systémové expozici, ale nevykazovaly teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Kyselina pentetová
Polysorbát 80 (E 433)
Methionin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Uchovávání ve stříkačce

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek po přenesení z lahvičky do injekční stříkačky použit okamžitě, protože neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky. Pokud není použit okamžitě, může být injekční roztok OPDIVO přenesený do stříkačky uchováván v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněn před světlem po dobu až 7 dní a/nebo při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C a pokojovém světle po dobu až 8 hodin. Přípravek zlikvidujte, pokud doba uchovávání přesáhne tyto limity. Během přípravy stříkačky pro injekci je třeba dodržovat aseptická opatření a postupy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po přípravě stříkačky viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s oranžovým odtrhovacím víčkem obsahující 5 ml injekčního roztoku.

Balení po jedné injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu musí provádět vyškolený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

Příprava stříkačky

Injekční roztok OPDIVO je určen pouze pro jednorázové použití a je připraven k použití.

Injekční roztok OPDIVO se NESMÍ ředit ani mísit s jinými léčivými přípravky.

Injekční roztok OPDIVO je kompatibilní s polypropylenem, polykarbonátem, polyethylenem, polyuretanem, polyvinylchloridem, fluorovaným ethylenpropylenem a nerezovou ocelí.

Injekční roztok OPDIVO má být čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý roztok. Před použitím jej vizuálně zkontrolujte a zlikvidujte jej, pokud změnil barvu nebo obsahuje jiné cizí částice než několik průsvitných až bílých částic.

Injekční lahvičkou netřepejte.

K odebrání léčivého přípravku z injekční lahvičky je zapotřebí injekční stříkačka a přenosová jehla. Injekční roztok OPDIVO lze podávat subkutánně pomocí injekční jehly 23G–25G nebo subkutánního aplikačního setu (např. s křídélky).

Má-li být podána dávka 600 mg, nechte 1 injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty a poté do injekční stříkačky natáhněte 5 ml injekčního roztoku OPDIVO.

Má-li být podána dávka 1 200 mg, nechte 2 injekční lahvičky dosáhnout pokojové teploty a poté do injekční stříkačky natáhněte 10 ml injekčního roztoku OPDIVO.

Podkožní injekční jehla musí být připojena ke stříkačce bezprostředně před podáním, aby nedošlo k jejímu ucpání.

Doporučuje se použít připravené dávky okamžitě.

Pokud je nutné uchovávání (viz bod 6.3), nasad'te před uchováváním na špičku stříkačky uzávěr.

Pokud je roztok uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout teploty okolí.

Likvidace

Nepoužitý roztok, který zůstal v lahvičce, zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1014/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.