

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje nivolumabum 10 mg.
Jedna 4ml lahvička obsahuje nivolumabum 40 mg.
Jedna 10ml lahvička obsahuje nivolumabum 100 mg.
Jedna 240ml lahvička obsahuje nivolumabum 240 mg.

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml tohoto koncentrátu obsahuje 0,1 mmol sodíku (odpovídá 2,5 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic. Roztok má přibližně pH 6,0 a osmolalitu přibližně 340 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.

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 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.

Klasický Hodgkinův lymfom (cHL)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě recidivujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

OPDIVO v monoterapii

Doporučená dávka přípravku OPDIVO je buď 240 mg nivolumabu každé 2 týdny **nebo** 480 mg nivolumabu každé 4 týdny (viz bod 5.1) v závislosti na indikaci, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze u monoterapie nivolumabem

Indikace*	Doporučené dávky a doba trvání infuze
Melanom	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Renální karcinom	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Nemalobuněčný karcinom plic	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut
Klasický Hodgkinův lymfom	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut
Skvamózní karcinom hlavy a krku	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut
Uroteliální karcinom	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut

*Podle indikace v monoterapii v bodě 4.1.

Pokud je třeba pacienty s melanomem nebo RCC převést z dávkování 240 mg každé 2 týdny na 480 mg každé 4 týdny, má se první dávka 480 mg podat 2 týdny po poslední 240mg dávce. Naopak

pokud je pacienty třeba převést z dávkování 480 mg každé 4 týdny na 240 mg každé 2 týdny, má se první dávka 240 mg podat 4 týdny po poslední 480mg dávce.

Adjuvantní léčba melanomu

Doporučená dávka přípravku OPDIVO je 3 mg/kg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny.

U adjuvantní léčby je maximální doba trvání léčby přípravkem OPDIVO 12 měsíců.

OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem

Melanom

Doporučená dávka je 1 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg podávané intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze monoterapie, kde je podáváno buď 240 mg nivolumabu intravenózně každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu každé 4 týdny, jak je uvedeno v tabulce 2. První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

Tabulka 2: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze nivolumabu u kombinace s ipilimumabem

	Fáze kombinace, každé 3 týdny, 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg během 30 minut	240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 60 minut
Ipilimumab	3 mg/kg během 90 minut	-

Léčba přípravkem OPDIVO buď jako monoterapie nebo v kombinaci s ipilimumabem má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší.

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 pokračovat, dokud není progresi potvrzena.

Zvyšování nebo snižování dávky 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 3. Podrobné pokyny pro řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 3: Doporučená úprava léčby přípravkem OPDIVO nebo přípravkem OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem

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	Trvale ukončete léčbu.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
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.
	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 ^a do doby, dokud nejsou přítomny žádné symptomy.
	Hypotyreóza 4. stupně Hypertyreóza 4. stupně Hypofyzitida 4. stupně Nedostatečnost nadledvin 3. nebo 4. stupně Diabetes mellitus 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Vyrážka 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Stupeň 3 (první výskyt)	Vysaďte dávku(y)
	Myokarditida 3. stupně	Trvale ukončete léčbu.

Tabulka 3: Doporučená úprava léčby přípravkem OPDIVO nebo přípravkem OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem

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 Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

Léčba přípravkem OPDIVO nebo přípravkem OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem 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 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 kombinaci nebo monoterapie přípravkem OPDIVO.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku OPDIVO u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Data získaná sledováním NSCLC, SCCHN pacientů a pacientů s adjuvantní léčbou melanomu ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů se středně závažnou či závažnou poruchou funkce jater jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Přípravek OPDIVO musí být podáván s opatrností pacientům se středně závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ násobek až 3 násobek horní hranice normálu [upper limit of normal - ULN] a jakékoli zvýšení AST) nebo u pacientů s závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 násobek ULN a jakékoli zvýšení AST).

Způsob podání

Přípravek OPDIVO je určen pouze k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po dobu 30 nebo 60 minut v závislosti na dávce (viz tabulka 1 a 2). Infuze se musí podávat přes sterilní, nepyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny a s póry o velikosti 0,2-1,2 μm .

Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Celková požadovaná dávka přípravku OPDIVO se může podávat v infuzi přímo jako roztok s koncentrací 10 mg/ml nebo může být naředěna roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce (viz bod 6.6).

Pokud je podáván v kombinaci s ipilimumabem, má být přípravek OPDIVO podán jako první, poté má tentýž den následovat podání ipilimumabu. Je nutné použít samostatný infuzní vak a filtr pro každou infuzi.

Návod k přípravě a zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem, je nutné se před zahájením léčby seznámit se Souhrnem údajů o přípravku ipilimumabu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se objevovaly s vyšší frekvencí, pokud byl nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem než při podávání nivolumabu v monoterapii. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se zlepšila či zcela ustoupila po použití vhodných léčebných opatření, jako je zahájení léčby kortikosteroidy či úpravy léčby (viz bod 4.2).

Během kombinované léčby byly také hlášeny kardiální nežádoucí účinky a 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.

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 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.

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 onemocnění plic, 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 s průjemem a dalšími symptomy kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

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 na známky a příznaky 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 na známky a příznaky 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, nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu), diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykémie 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 mozkovým 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 nedostatečnosti nadledvin 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) nedostatečnosti nadledvin 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 methylprednisolonu.

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 Guillain-Barré, myastenický syndrom, encefalitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, myozitida, myokarditida a rabdomyolýza.. Po uvedení na trh byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (viz bod 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 vzácné 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.

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.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích nivolumabem nebo 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 nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat nivolumab nebo 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 metastázami, autoimunitním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z 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 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). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Zlepšení přežití bez progrese (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 prospěchu a rizika.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami nebo autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z klinických hodnocení NSCLC

vyloučení (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu 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

Pacienti s výskytem mozkových metastáz aktuálně nebo v anamnéze, s aktivním autoimunitním onemocněním či se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z pivotní studie RCC vyloučení (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Klasický Hodgkinův lymfom

Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním či se symptomatickým intersticiálním onemocněním plic byli z klinických studií cHL vyloučení (viz bod 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

Komplikace alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) u klasického Hodgkinova lymfomu

Předběžné výsledky z následného sledování pacientů s cHL, kteří podstoupili alogenní HSCT po předchozí expozici nivolumabu, ukázaly vyšší počet případů akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) a úmrtnosti související s transplantací (TRM), než se očekávalo. Dokud nebudou k dispozici další údaje, je třeba v jednotlivých případech pečlivě zvažovat potenciální přínos HSCT a možné zvýšené riziko komplikací spojených s transplantací (viz bod 4.8).

U pacientů léčených nivolumabem po alogenní HSCT byla v postmarketinkovém 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 prospěch z léčby nivolumabem proti tomuto možnému riziku (viz bod 4.8).

Karcinom hlavy a krku

Z klinických studií se SCCHN byli vyloučení 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 prospěchu 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

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s uroteliálním karcinomem vyloučení (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 prospěchu a rizika.

Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,1 mmol (nebo 2,5 mg) sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s omezeným příjmem sodíku.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek OPDIVO se musí seznámit s Informací pro lékaře a Průvodcem zvládnutím nežádoucích účinků. 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

Podle farmakodynamických vlastností nivolumabu není pravděpodobné, že by nivolumab ovlivňoval schopnost řídit a 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

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nivolumab používaný jako monoterapie nebo v kombinaci s ipilimumabem

V datovém souboru sloučeném ze studií zkoumajících nivolumab 3 mg/kg v monoterapii napříč typy tumorů (n = 2578) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 2,3 až 28 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (30 %), vyrážka (17 %), svědění (13 %), průjem (13 %) a nauzea (12 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2). Během minimálně 24měsíčního následného sledování pacientů s NSCLC nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

V datovém souboru sloučeném ze studií s kombinací nivolumabu 1 mg/kg a ipilimumabu 3 mg/kg v léčbě melanomu (n = 448) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 28 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) vyrážka (52 %), únava (46 %), průjem (43 %), pruritus (36 %), nauzea (26 %), pyrexie (19 %), snížená chuť k jídlu (16 %), hypotyreóza (16 %), kolitida 15 %, zvracení (14 %), artralgie (13 %), bolest břicha (13 %), bolest hlavy (11 %) a dušnost (10 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2).

Ve skupině pacientů léčených nivolumabem 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem 3 mg/kg ve studii CA209067 mělo 154/313 (49 %) pacientů první výskyt nežádoucího účinku 3. nebo 4. stupně závažnosti během počáteční fáze kombinované terapie.

Ze 147 pacientů této skupiny, kteří pokračovali v léčbě fází monoterapie, mělo 47 (32 %) zkušenost s alespoň jedním nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně závažnosti během fáze monoterapie.

Nivolumab používaný jako monoterapie k adjuvantní léčbě melanomu

Ve skupině pacientů užívajících nivolumab v dávce 3 mg/kg jako monoterapii k adjuvantní léčbě melanomu (n = 452) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (46 %), vyrážka (29 %), průjem (24 %), svědění (23 %), nauzea (15 %), artralgie (13 %), muskuloskeletální bolest (11 %) a hypotyreóza (11 %). Většina nežádoucích účinků byla lehké až středně těžké intenzity (stupeň 1 nebo 2).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru pacientů léčených nivolumabem v monoterapii (n = 2578) a pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (n = 448) jsou prezentovány v tabulce 4. 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 4: Nežádoucí účinky

Nivolumab v monoterapii		Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem
Infekce a infestace		
Časté	infekce horních cest dýchacích	pneumonie, infekce horních cest dýchacích
Méně časté	pneumonie ^a , bronchitida	bronchitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		
Vzácné	histiocytární nekrotizující lymfadenitida (Kikuchiho lymfadenitida)	
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	neutropenie ^{a,b}	
Časté		eozinofilie
Méně časté	eozinofilie	
Poruchy imunitního systému		
Časté	reakce související s infuzí ^c , hypersensitivita ^c	reakce související s infuzí, hypersensitivita
Méně časté		sarkoidóza
Vzácné	anafylaktická reakce ^c	
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu ^h	reakce transplantovaného solidního orgánu ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		hypotyreóza
Časté	hypotyreóza, hypertyreóza	nedostatečnost nadledvin, hypopituitarismus, hypofyzitida, thyroiditis,
Méně časté	nedostatečnost nadledvin, hypopituitarismus, hypofyzitida, thyroiditis, diabetes mellitus	diabetická ketoacidóza, diabetes mellitus
Vzácné	diabetická ketoacidóza	
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté		snížená chuť k jídlu
Časté	snížená chuť k jídlu	dehydratace
Méně časté	dehydratace, metabolická acidóza	
Není známo	syndrom nádorového rozpadu ⁱ	syndrom nádorového rozpadu ⁱ
Poruchy jater a žlučových cest		
Časté		hepatitida ^c
Méně časté	hepatitida ^c	
Vzácné	cholestáza	
Poruchy nervového systému		
Velmi časté		bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie, bolest hlavy, závratě	periferní neuropatie, závratě
Méně časté	Polyneuropatie, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens)	syndrom Guillain-Barré, polyneuropatie, neuritida, obrna nervus peroneus, autoimunní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), encefalitida ^c
Vzácné	syndrom Guillain-Barré, demyelinizace, myastenický syndrom, encefalitida ^{a,c}	
Poruchy oka		
Časté		uveitida, rozmazané vidění
Méně časté	uveitida, rozmazané vidění, suché oko	
Není známo	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^h	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^h

Srdeční poruchy		
Časté		tachykardie
Méně časté	tachykardie	arytmie (včetně ventrikulární arytmie) ^{a,d} , fibrilace síní, myokarditida ^{a,f}
Vzácné	arytmie (včetně ventrikulární arytmie) ^d , fibrilace síní, myokarditida ^{a,f}	
Není známo		onemocnění perikardu ^j
Cévní poruchy		
Časté	hypertenze	hypertenze
Vzácné	vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté		dyspnoe
Časté	pneumonitida ^{a,c} , dyspnoe ^a , kašel	neumonitida ^{a,c} , plicní embolie ^a , kašel
Méně časté	pleurální výpotek	pleurální výpotek
Vzácné	infiltrace plic	
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	průjem, nauzea	kolitida ^a , průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
Časté	kolitida ^a , stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech	stomatitida, pankreatitida, zácpa, sucho v ústech
Méně časté	kolitida, pankreatitida, gastritida	intestinální perforace, gastritida, duodenitida
Vzácné	duodenální vřed	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	vyrážka ^e , svědění	vyrážka ^e , svědění
Časté	vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie	vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, kopřivka
Méně časté	erythema multiforme, psoriáza, rosacea, kopřivka	psoriáza
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^{a,f} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{a,f}	toxická epidermální nekrolýza ^{a,f} , Stevens-Johnsonův syndrom ^{a,f}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté		artralgie
Časté	muskuloskeletální bolest ^g , artralgie	muskuloskeletální bolest ^g
Méně časté	polymyalgia rheumatica, artritida	spondyloartropatie, Sjogrenův syndrom, artritida, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^{a,f} , rabdomyolýza ^{a,f}
Vzácné	Sjogrenův syndrom, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^{a,f} , rabdomyolýza ^{a,f}	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté		selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^{a,c}
Méně časté	tubulointersticiální nefritida, selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^{a,c}	tubulointersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	únava	únava, horečka
Časté	horečka, otok (včetně periferního otoku)	otok (včetně periferního otoku), bolest
Méně časté	bolest, bolest na hrudi	bolest na hrudi
Vyšetření^b		

Velmi časté	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, hypokalcémie, zvýšený kreatinin, hyperglykémie ^c , lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšený celkový bilirubin, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, zvýšený kreatinin, hyperglykémie ^c , hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie
Časté	zvýšení celkového bilirubinu, hypoglykémie, hypermagnezemie, hypernatremie, hmotnost snižená	hyperkalcemie, hypermagnezemie, hypernatremie, snížená hmotnost

- ^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 Život ohrožující případy byly hlášeny v dokončených či pokračujících klinických studiích.
- ^d Frekvence nežádoucích účinků u třídy orgánových systémů srdeční poruchy byla bez ohledu na příčinu u populace s metastazujícím melanomem, která již užívala CTLA4/BRAF inhibitor, vyšší ve skupině s nivolumabem než ve skupině s chemoterapií. Míra výskytu na 100 pacientůroků expozice činila 9,3 vs 0; závažné kardiální příhody byly hlášeny u 4,9 % pacientů ve skupině nivolumabu vs 0 ve skupině zvolené zkoušejícím. Frekvence kardiálních příhod byla u populace s metastazujícím melanomem bez předchozí léčby nižší ve skupině nivolumabu než ve skupině dakarbazinu. Všechny byly zkoušejícími považovány za nesouvisející s nivolumabem kromě arytmie (atriální fibrilace, tachykardie a ventrikulární arytmie).
- ^e Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulární vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulární vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulární vyrážku, pustulární vyrážku, papuloskvamózní vyrážku, vezikulární vyrážku, vyrážku na kůži celého těla, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriatickou dermatitidu, polékový kožní výsev a pemfigoid.
- ^f Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.
- ^g Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.
- ^h Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).
- ⁱ Zaznamenáno v klinických studiích a během postmarketingového použití.
- ^j Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

Celkový bezpečnostní profil nivolumabu v dávce 3 mg/kg v adjuvantní léčbě melanomu (n = 452) byl konzistentní s profilem monoterapie nivolumabem napříč různými typy nádorů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem 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 u více pacientů léčených kombinací nivolumabu s ipilimumabem než u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii - u imunitně podmíněné kolitidy (16 % oproti 0,8 %), u imunitně podmíněné hepatitidy (9 % oproti 1 %) a u imunitně podmíněných endokrinopatií (2,7 % oproti 0,1 %). U pacientů s těmito nežádoucími účinky byly vysoké dávky kortikosteroidů (odpovídající alespoň 40 mg prednisonu denně) nutné u většího počtu pacientů užívajících kombinaci nivolumabu a ipilimumabu než u pacientů s nivolumabem v monoterapii - u imunitně podmíněné kolitidy (46 % oproti 15 %), u imunitně podmíněné hepatitidy (46 % oproti 21 %), u imunitně podmíněných endokrinopatií (27 % oproti 7 %) a u imunitně podmíněných kožních nežádoucích účinků (7 % oproti 4 %). Pokyny pro řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění a infiltrace plic, hlášen u 3,4 % pacientů (87/2578). Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně závažnosti, pneumonitida byla hlášena u 0,8 % (21/2578) a intersticiální

plicní onemocnění bylo hlášeno u 1,7 % (44/2578) pacientů. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 0,7 % (19/2578) a stupně 4 u < 0,1 % (1/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti byly v těchto studiích hlášeny u < 0,1 % (2/2578) pacientů. Střední čas do nástupu byl 3,6 měsíce (rozpětí: 0,2-19,6). K vyléčení došlo u 63 pacientů (72,4 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdnů (rozpětí: 0,1⁺-96,7⁺); ⁺ vyjadřuje cenzorované sledování.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního onemocnění, hlášen u 7,8 % pacientů (35/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 4,7 % pacientů (21/448), 3. stupně u 1,1 % (5/448) a 4. stupně u 0,2 % pacientů (1/448). Jeden případ pneumonitidy 3. stupně se zhoršil během 11 dní ve fatální. Střední čas do nástupu byl 2,6 měsíce (rozpětí: 0,7-12,6). K vyléčení došlo u 33 pacientů (94,3 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdnů (rozpětí: 0,3-35,1).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt průjmu, kolitidy či častého vyprazdňování stolice hlášen u 13,1 % pacientů (339/2578). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 8,5 % (220/2578) a 2. stupeň byl hlášen u 3,0 % (78/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (41/2578) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 4. nebo 5. stupně závažnosti. Střední čas do nástupu byl 1,8 měsíce (rozpětí: 0,0-26,6). K vyléčení došlo u 296 pacientů (88,1 %) se střední dobou do vyléčení 2,1 týdnů (rozpětí: 0,1-124,4⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt průjmu či kolitidy hlášen u 46,7 % pacientů (209/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 13,6 % pacientů (61/448), 3. stupně u 15,8 % (71/448) a 4. stupně u 0,4 % pacientů (2/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly. Střední čas do nástupu byl 1,2 měsíce (rozpětí: 0,0-22,6). K vyléčení došlo u 186 pacientů (89,4 %) se střední dobou do vyléčení 3,0 týdnů (rozpětí: 0,1-159,4⁺).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 6,7 % pacientů (173/2578). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 3,5 % (91/2578) a 2. stupeň byl hlášen u 1,2 % (32/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (41/2578) a 0,3 % (9/2578) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti. Střední čas do nástupu byl 2,1 měsíců (rozpětí: 0,0-27,6). K vyléčení došlo u 132 pacientů (76,7 %) se střední dobou do vyléčení 5,9 týdnů (rozpětí: 0,1-82,6⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 29,5 % pacientů (132/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 6,7 % pacientů (30/448), 3. stupně u 15,4 % (69/448) a 4. stupně u 1,8 % pacientů (8/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly. Střední čas do nástupu byl 1,5 měsíce (rozpětí: 0,0-30,1). K vyléčení došlo u 124 pacientů (93,9 %) se střední dobou do vyléčení 5,1 týdnů (rozpětí: 0,1-106,9).

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 2,8 % pacientů (71/2578). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 1,6 % (41/2578) a 2. stupeň byl hlášen u 0,7 % (18/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,4 % (11/2578) a < 0,1 % (1/2578) pacientů. V těchto studiích nebyla hlášena nefritida či renální dysfunkce 5. stupně závažnosti. Střední čas do nástupu byl 2,3 měsíce (rozpětí: 0,0-18,2). K vyléčení došlo u 42 pacientů (61,8 %) se střední dobou do vyléčení 12,1 týdnů (rozpětí: 0,3-79,1⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce hlášen u 5,1 % pacientů (23/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 1,6 % pacientů (7/448), 3. stupně u 0,9 % (4/448) a 4. stupně u 0,7 % pacientů (3/448). Nežádoucí účinky 5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly. Střední čas do nástupu byl 2,6 měsíce (rozpětí:

0,5-21,8). K vyléčení došlo u 21 pacientů (91,3 %) se střední dobou do vyléčení 2,1 týdnů (rozpětí: 0,1-125,1⁺).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a hypertyreózy, hlášen u 9,6 % pacientů (248/2578). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 4,2 % (107/2578) a 2. stupeň byl hlášen u 5,4 % (139/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti poruch štítné žlázy byly hlášeny u < 0,1 % (2/2578) pacientů. Byla hlášena hypofyzitida (1 stupeň 1, 2 stupeň 2, 5 stupeň 3 a 1 stupeň 4), hypopituitarismus (4 stupeň 2 a 1 stupeň 3), nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) (1 stupeň 1, 9 stupeň 2 a 5 stupeň 3), diabetes mellitus (včetně diabetu mellitu I. typu) (3 stupeň 2 a 1 stupeň 3) a diabetická ketoacidóza (2 stupeň 3). V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně závažnosti 5.

Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 2,8 měsíce (rozpětí: 0,3-29,1). K vyléčení došlo u 117 pacientů (42,9 %) Doba do vyléčení se pohybovala v rozmezí 0,4 a 144,1⁺ týdnů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt poruch štítné žlázy hlášen u 25,2 % pacientů (113/448). Poruchy štítné žlázy 2. a 3. stupně byly hlášeny u 14,5 % (65/448), resp. 1,3 % pacientů (6/448). Hypofyzitida (včetně lymfocytické hypofyzitidy) 2. a 3. stupně byla hlášena u 5,8 % (26/448), resp. 2,0 % (9/448) pacientů. Hypopituitarismus 2. a 3. stupně byl hlášen u 0,4 % pacientů (2/448), resp. 0,7 % (3/448) pacientů. Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) 2., 3. a 4. stupně se vyskytla u 1,6 % (7/448), 1,3 % (6/448), resp. 0,2 % (1/448) pacientů. Diabetes mellitus stupně 1, 2, 3 a 4 a diabetická ketoacidóza stupně 4 byly hlášeny vždy u 0,2 % pacientů (1/448). Endokrinopatie 5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly. Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 1,9 měsíce (rozpětí: 0,0-28,1). K vyléčení došlo u 64 pacientů (45,4 %). Střední doba do vyléčení se pohybovala v rozpětí 0,4 až 155,4⁺ týdnů.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt vyrážky 26,4 % (680/2578). Většina nežádoucích účinků byla 1. stupně závažnosti, hlášeny byly u 20,1 % (518/2578) pacientů. Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 5,1 % (131/2578), resp. 1,2 % (31/2578) pacientů. V těchto studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně závažnosti 4 nebo 5. Střední čas do nástupu byl 1,4 měsíce (rozpětí: 0,0-27,9). K vyléčení došlo u 428 pacientů (63,8 %) se střední dobou do vyléčení 17,1 týdnů (0,1-150,0⁺).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt vyrážky hlášen u 65,0 % pacientů (291/448). Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 20,3 % pacientů (91/448) a 3. stupně u 7,6 % pacientů (34/448). Nežádoucí účinky 4. a 5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly. Střední čas do nástupu byl 0,5 měsíce (rozpětí: 0,0-19,4). K vyléčení došlo u 191 pacientů (65,9 %) se střední dobou do vyléčení 11,4 týdnů (rozpětí: 0,1-150,1⁺).

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

Reakce na infuzi

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt přecitlivělosti/reakce na infuzi 4,7 % (121/2578), včetně nežádoucího účinku stupně 3 u 6 pacientů a stupně 4 u 2 pacientů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl výskyt hypersenzitivity/reakce na infuzi hlášen u 3,8 % pacientů (17/448); všechny byly stupně závažnosti 1 nebo 2. Nežádoucí účinky 2. stupně byly hlášeny u 2,2 % pacientů (10/448). Nežádoucí účinky 3.-5. stupně závažnosti v těchto studiích hlášeny nebyly.

Komplikace alogenní HSCT u klasického Hodgkinova lymfomu

Rychlý nástup GVHD byl hlášen v souvislosti s použitím nivolumabu před i po alogenní HSCT (viz bod 4.4).

U 49 hodnocených pacientů ze dvou cHL studií, kteří podstoupili alogenní HSCT po ukončení monoterapie nivolumabem, byla hlášena akutní GVHD stupně 3 nebo 4 u 13/49 pacientů (26,5 %). Hyperakutní GVHD definovaná jako GVHD, která se objeví do 14 dnů po infuzi kmenových buněk, byla hlášena u 3 pacientů (6 %). Febrilní syndrom vyžadující podání steroidů bez identifikované infekční příčiny byl hlášen u 6 pacientů (12 %) během prvních 6 týdnů po transplantaci, z nichž 3 pacienti odpovídali na steroidy. Venookluzivní choroba jater se vyskytla u jednoho pacienta, který na GVHD a multiorgánové selhání zemřel. Devět ze 49 pacientů (18,4 %) zemřelo na komplikace alogenní HSCT po nivolumabu. U těchto 49 pacientů činil medián doby následného sledování po alogenní HSCT 5,6 měsíce (rozmezí: 0-19 měsíců).

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: 5,2 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 1,0 % trombocytopenii, 1,0 % leukopenii, 10,0 % lymfopenii, 1,1 % neutropenii, 2,1 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 2,7 % zvýšené AST, 2,2 % zvýšené ALT, 1,2 % zvýšený celkový bilirubin, 0,9 % mělo zvýšený kreatinin, 3,8 % hyperglykémii, 1,0 % hypoglykémii, 3,5 % zvýšenou amylázu, 7,9 % zvýšenou lipázu, 6,4 % hyponatremii, 1,8 % hyperkalemii, 1,5 % hypokalemii, 1,2 % hyperkalcemii, 0,7 % hypermagnezemií, 0,5 % hypomagnezemií, 0,7 % hypokalcemii a 0,1 % hypernatremii.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem bylo procento pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 2,8 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 1,2 % trombocytopenii, 0,5 % leukopenii, 6,7 % lymfopenii, 0,7 % neutropenii, 4,3 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 12,4 % zvýšené AST, 15,3 % zvýšené ALT, 1,2 % zvýšený celkový bilirubin, 2,4 % zvýšený kreatinin, 5,3 % hyperglykémii, 8,7 % zvýšenou amylázu, 19,5 % zvýšenou lipázu, 1,2 % hypokalcemii, 0,2 % mělo hypernatremii nebo hyperkalcemii, 0,5 % hyperkalemii, 0,3 % hypermagnezemií, 4,8 % hypokalemii a 9,5 % hyponatremii.

Imunogenicitá

Z 2022 pacientů, kteří byli léčeni 3 mg/kg monoterapií nivolumabem každé dva týdny a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 231 pacientů (11,4 %) pozitivní test na protilátku proti léku vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizující protilátku byl pozitivní u patnácti pacientů (0,7 %).

Z 394 pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti nivolumabu bylo 149 pacientů (37,8 %) pozitivně testováno na přítomnost protilátky proti nivolumabu vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizující protilátku byl pozitivní u 18 pacientů (4,6 %).

Přestože v případě, že byly přítomny protilátky proti nivolumabu, clearance nivolumabu vzrostla o 24 %, nebyla přítomnost protilátek spojena se snížením 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 NSCLC, SCCHN pacientů a pacientů s adjuvantní léčbou melanomu ve věku 75 let a starších jsou příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1). Údaje od cHL pacientů ve věku 65 let a starších jsou 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 poškozením 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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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. ATC kód: L01XC17.

Mechanismus účinku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované 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, blokádu 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

Na základě modelování vlivu dávky/expozice na účinnost a bezpečnost nebyly nalezeny žádné klinicky signifikantní rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkou nivolumabu ve výši 240 mg každé 2 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny. U pokročilého melanomu a RCC nebyly na základě tohoto modelování nalezeny klinicky signifikantní rozdíly ani mezi dávkou nivolumabu ve výši 480 mg každé 4 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny.

Melanom

Léčba pokročilého melanomu

Randomizovaná studie fáze 3 vs. dakarbazin (CA209066)

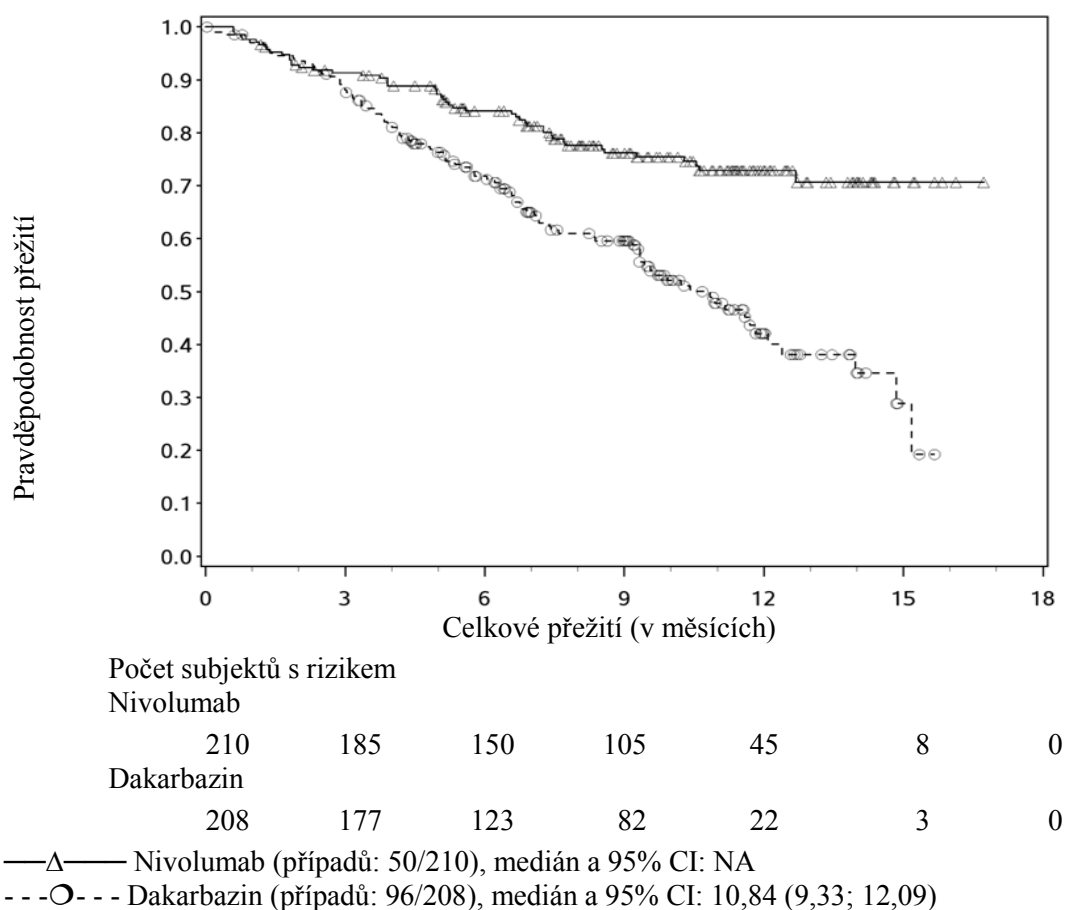
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209066). Studie zahrnovala dospělé pacienty (18leté a starší), s potvrzeným, dosud neléčeným, BRAF wild-type 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 mozgovými 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 1000 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 míra odpovědi (objective response rate – ORR). Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozpětí: 18-87), 59 % byli muži a 99,5 % byli běloši. Většina pacientů měla ECOG skóre fyzické aktivity 0 (64 %) nebo 1 (34 %). 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 LDH větší než ULN.

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

Obrázek 1: Kaplan Meierovy křivky OS (CA209066)



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%) (33,3; 47,0)	29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Míra relativního rizika (odds ratio) (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 (rozpětí)	Nedosaženo (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” označuje cenzorované sledování.

Randomizovaná studie fáze 3 vs. chemoterapie (CA209037)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu 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 míry 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 (rozpětí: 23-88). 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. 37 % 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. 22 % pacientů mělo nádory, které byly dle testování pozitivní na BRAF mutaci a 50 % pacientů mělo nádory, které byly posouzeny jako PD-L1 pozitivní. 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 míra odpovědi, nástup a doba trvání odpovědi (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemoterapie (n = 47)
Potvrzená objektivní odpověď (IRRC) (95% CI)	38 (31,7%) (23,5, 40,8)	5 (10,6%) (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 (rozpětí)	Nedosažen	3,6 (Údaj není dostupný)
Medián doby do nástupu odpovědi Měsíce (rozpětí)	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 měsíců (rozpětí: 1,4⁺-31,9), resp. 12,8 měsíců (rozpětí: 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 $\geq 1\%$, 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 $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ 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.

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. V této patientské populaci byla objektivní odpověď hlášena u 33 pacientů (31 %) se středním trváním odpovědi 22,9 měsíců (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 měsíců (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 následné sledování v délce 45 měsíců).

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 kombinaci s ipilimumabem nebo nivolumabu v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem 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 nesekovatelným melanomem ve III. nebo IV. stádiu. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Byli zahrnuti pacienti, kteří neměli předchozí systémovou protinádorovou terapii nesekovatelného 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 mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni.

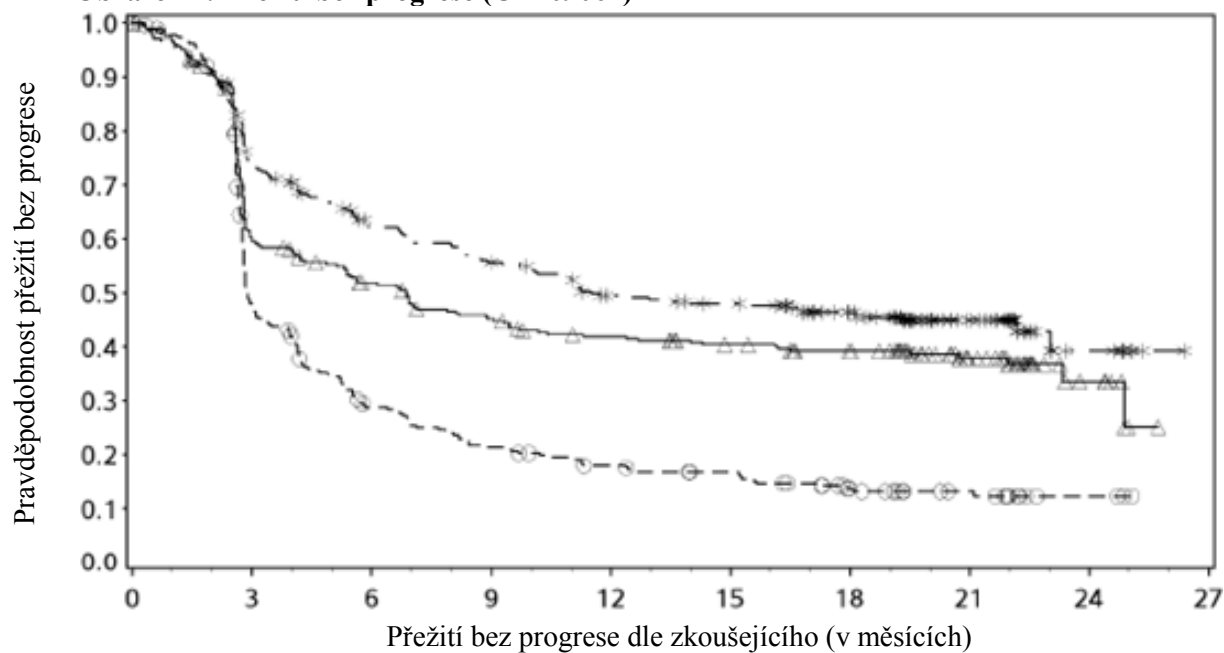
Celkem 945 pacientů bylo randomizováno k užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (n = 314), nivolumabu v monoterapii (n = 316) nebo ipilimumabu v monoterapii (n = 315). Pacienti v rameni s kombinací užívali 1 mg/kg nivolumabu v 60minutové a 3 mg/kg ipilimumabu v 90minutové intravenózní infuzi každé 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 stádía 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. Společným 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 (rozpětí: 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 stádía IV podle AJCC (93 %); 58 % mělo onemocnění stádía 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.

Výsledky PFS (s minimální dobou následného sledování 18 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: Přežití bez progresse (CA209067)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + Ipilimumab

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Nivolumab

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ipilimumab

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (případy: 161/314), medián a 95% CI: 11,50 (8,90; 22,18)

Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 49 % (44; 55)

—Δ— Nivolumab (případy: 183/316), medián a 95% CI: 6,87 (4,34; 9,46)

Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 42 % (36; 47)

---○--- Ipilimumab (případy: 245/315), medián a 95% CI: 2,89 (2,79; 3,42)

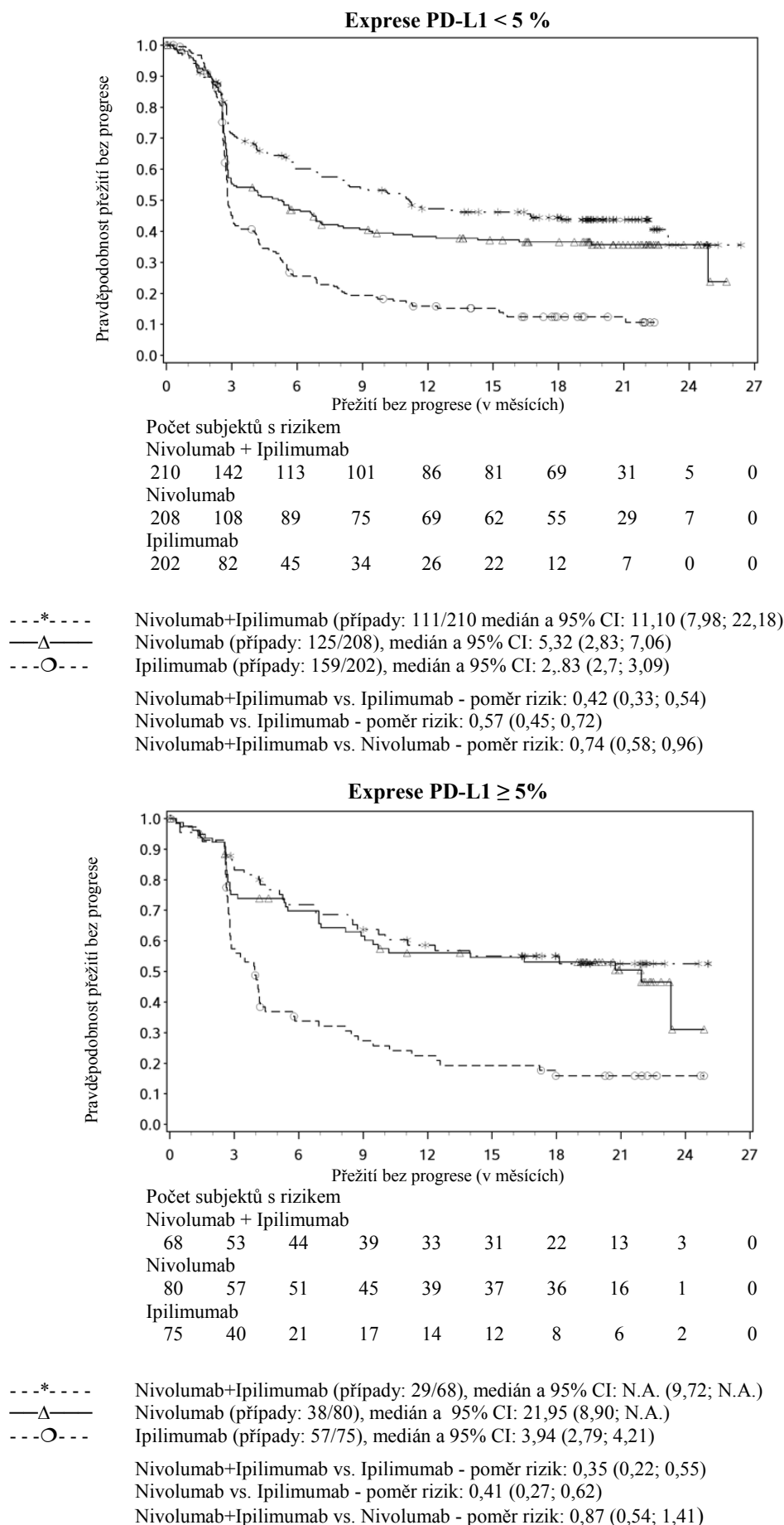
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 18 % (14; 23)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (99,5% CI): 0,42 (0,32, 0,56); p-hodnota: < 0.0001

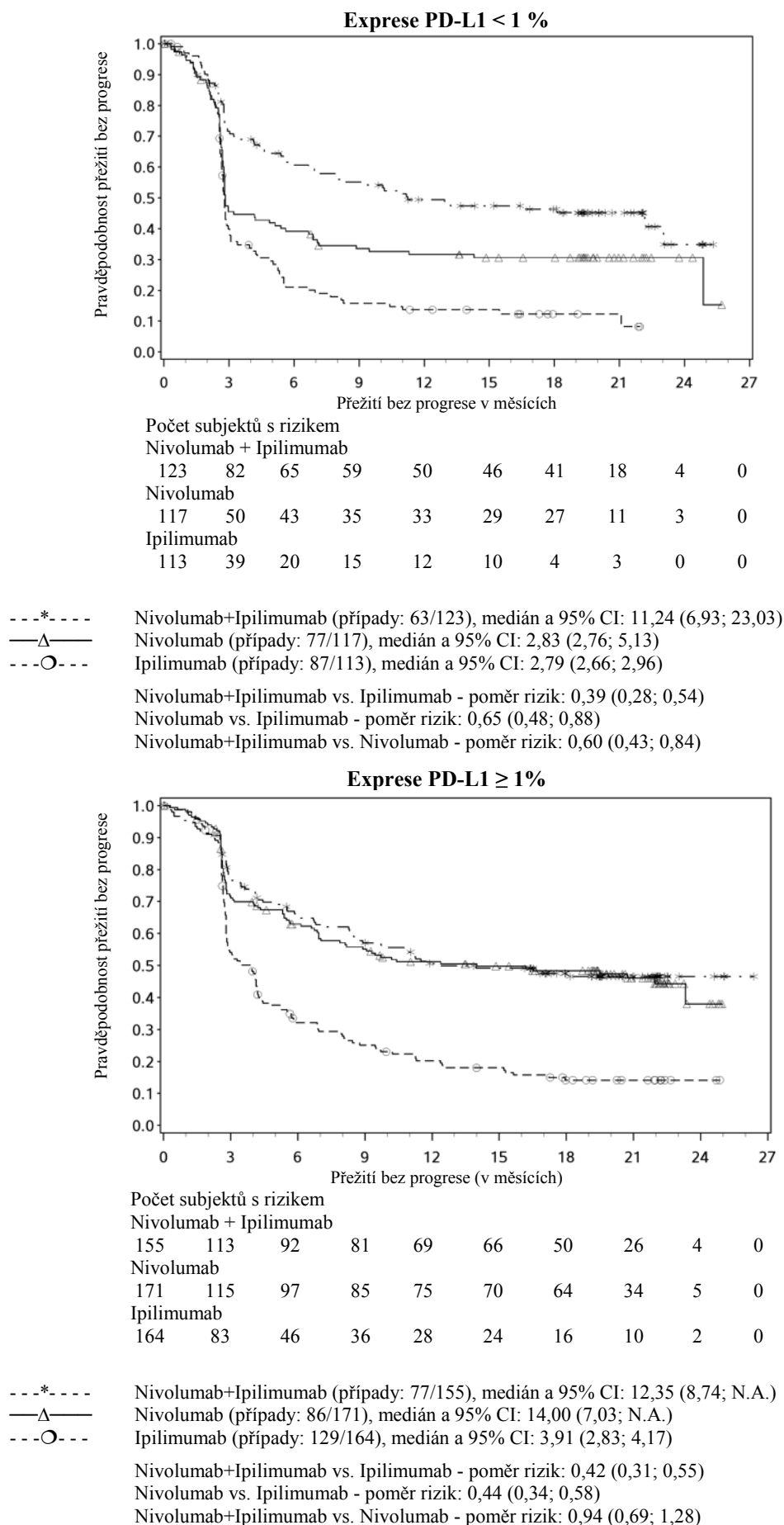
Nivolumab vs. ipilimumab (primární analýza) - HR (99,5% CI): 0,55 (0,42; 0,73); p- hodnota: < 0.0001

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab (deskriptivní analýza) - HR (95% CI): 0,76 (0,62; 0,95)

Obrázek 3: Přežití bez progresce podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067)



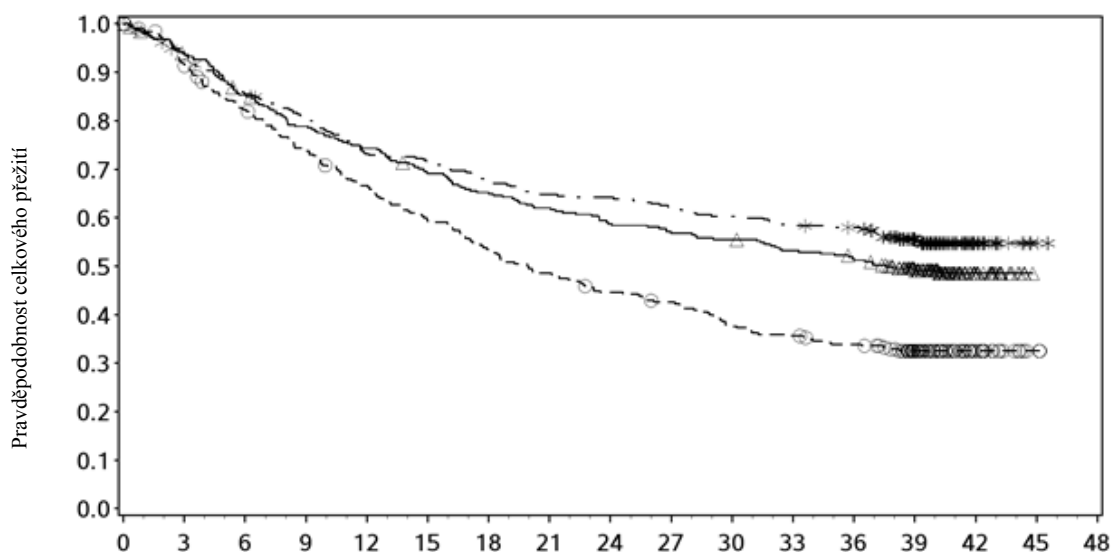
Obrázek 4: Přežití bez progresse podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067)



Finální analýza OS se uskutečnila, když byli všichni pacienti sledováni alespoň 28 měsíců. Výsledky OS při další analýze provedené po sledování v délce minimálně 36 měsíců potvrzující závěry původní analýzy jsou uvedeny na obrázku 5 (všichni randomizovaní pacienti), obrázku 6 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1) a v tabulce 7 (5% úroveň nádorové exprese PD-L1).

V analýze OS nebyly zohledněny následně podané terapie. Následná systémová terapie byla podávána u 31,8 %, 44,3 % a 62,2 % 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 14,6 %, 29,1 % a 44,1 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem.

Obrázek 5: Celkové přežití (CA209067) - minimální doba sledování 36 měsíců



Celkové přežití (v měsících)

Počet subjektů s rizikem,

Nivolumab + Ipilimumab

314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 186 180 177 131 27 3 0

Nivolumab

316 292 265 244 230 213 201 191 181 175 171 163 156 120 28 0 0

Ipilimumab

315 285 253 227 203 181 163 148 135 128 113 107 100 68 20 2 0

---*---

Nivolumab+ipilimumab (případy: 139/314), medián a 95% CI: N.A. (38,18; N.A.)

Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 73% (68; 78), 24 měsíců: 64% (59; 69) a 36 měsíců: 58% (52; 63)

—Δ—

Nivolumab (případy: 158/316), medián a 95% CI: 37,59 měsíců (29,08; N.A.)

Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 74% (69; 79), 24 měsíců: 59% (53; 64) a 36 měsíců: 52% (46; 57)

---○---

Ipilimumab (případy: 206/315), medián a 95% CI: 19,94 měsíců (16,85; 24,61)

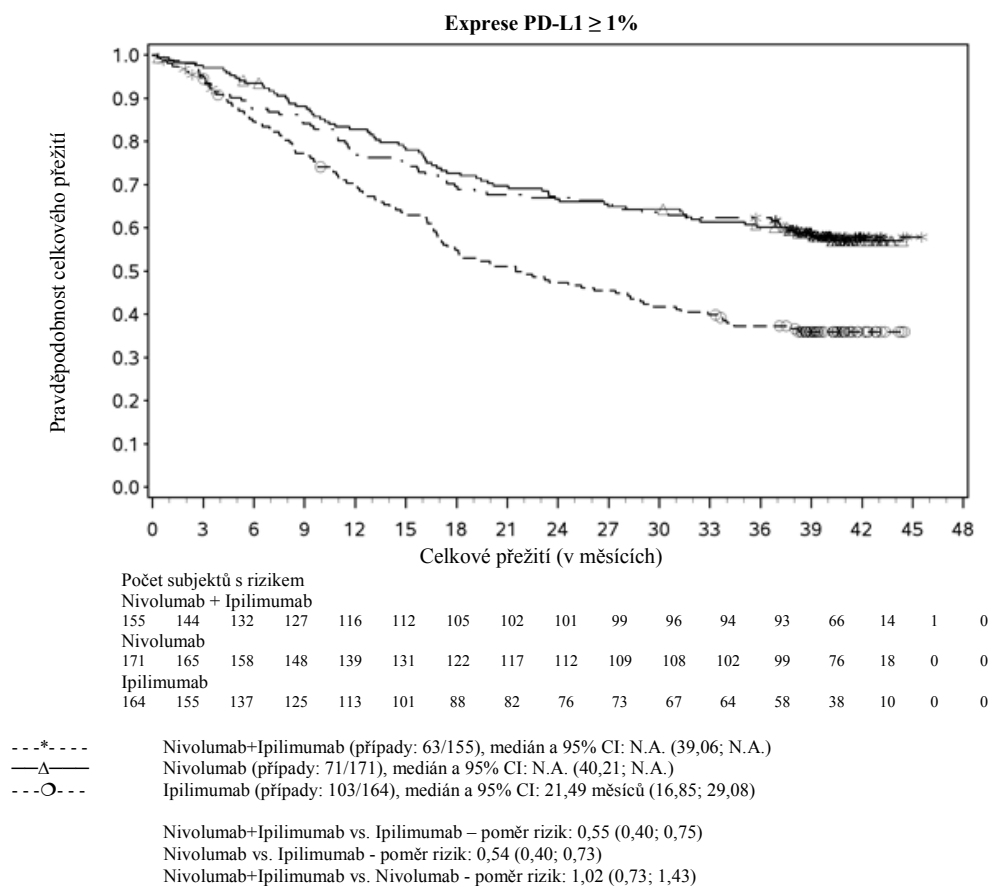
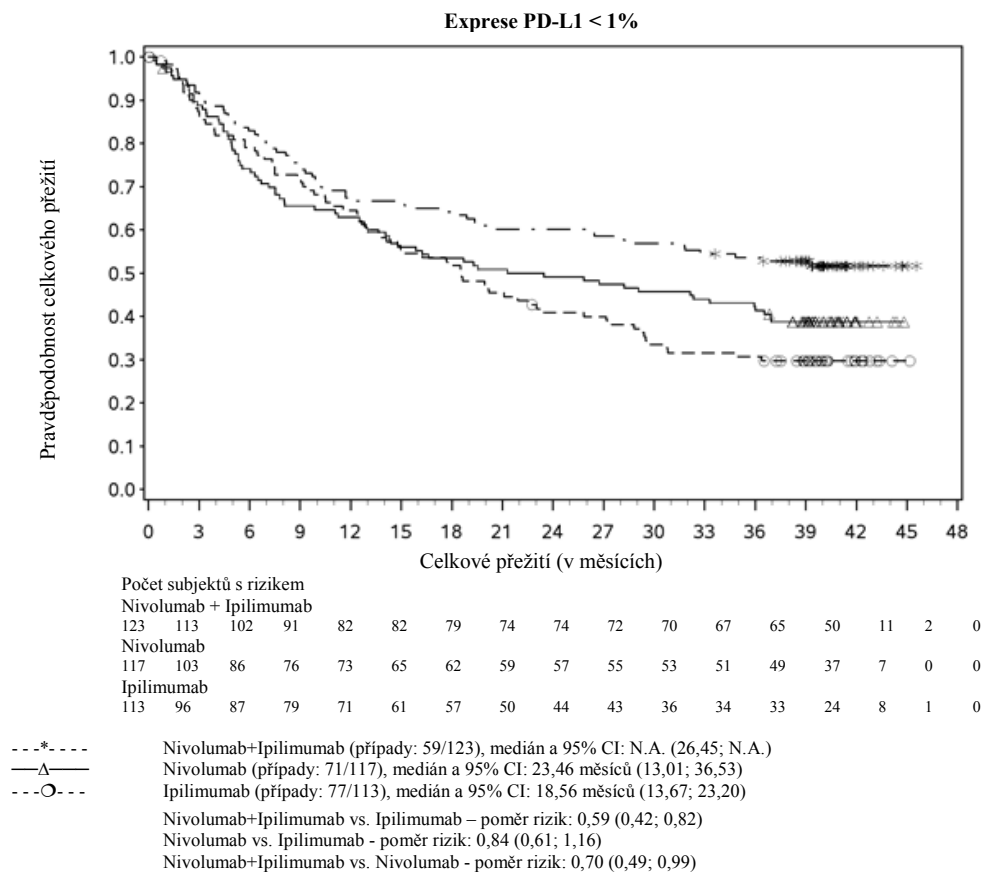
Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 67% (61; 72), 24 měsíců: 45% (39; 50) a 36 měsíců: 34% (29; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (primární analýza) – poměr rizik (95% CI): 0,55 (0,45; 0,69); p-hodnota: <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (primární analýza) - poměr rizik (95% CI): 0,65 (0,53; 0,80); p-hodnota: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (deskriptivní analýza) - poměr rizik (95% CI): 0,85 (0,68; 1,07)

Obrázek 6: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067) – minimální doba sledování 36 měsíců



Tabulka 7: Přehled celkového přežití podle exprese PD-L1: 5% hranice - CA209067 - minimální doba sledování 36 měsíců

Nádorová exprese PD-L1	n	nivolumab + ipilimumab Medián OS (95% CI)	n	ipilimumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab Medián OS (95% CI)		ipilimumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	208	35,94 (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Medián OS (95% CI)		nivolumab Medián OS (95% CI)	Poměr rizik (95% CI)
<5%	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = nedosaženo

Minimální doba sledování pro analýzu ORR byla 28 měsíců. Odpovědi jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Objektivní odpověď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivní odpověď	185 (59 %)	141 (45 %)	60 (19 %)
(95% CI)	(53,3; 64,4)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (vs. ipilimumab)	6,50	3,50	
(99,5% CI)	(3,81; 11,08)	(2,10; 5,95)	
Kompletní odpověď (CR)	54 (17 %)	47 (15 %)	14 (4 %)
Částečná odpověď (PR)	131 (42 %)	94 (30 %)	46 (15 %)
Stabilní onemocnění (SD)	36 (12 %)	31 (10 %)	67 (21 %)
Trvání odpovědi			
Medián(rozmezí) v měsících	nedosaženo (0 ⁺ -33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ -32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ -31,5 ⁺)
Podíl trvání odpovědi ≥12 měsíců	64 %	70 %	53 %
Podíl trvání odpovědi ≥24 měsíců	50 %	49 %	32 %
ORR (95% CI) podle nádorové exprese PD-L1			
< 5%	56 % (49,2; 63,0) n = 210	42 % (35,5; 49,3) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	74 % (61,4; 83,5) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54 % (45,2; 63,5) n = 123	35 % (26,5; 44,4) n = 117	19 % (11,9; 27,0) n = 113
≥ 1%	65 % (57,1; 72,6) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	19 % (13,2; 25,7) n = 164

“+” označuje cenzorované sledování

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 stádia, věku, mozkových metastáz v anamnéze a hladiny LDH na počátku léčby. Tento nálezn byl v souladu s výsledky OS s minimálním následným sledováním 36 měsíců.

U 128 pacientů, kteří přerušili užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem kvůli nežádoucím účinkům dosahoval po následném sledování v délce 18 měsíců medián PFS 16,7 měsíců (95% CI: 10,2; NA). 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 28 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 28 měsících následného sledování nebyl medián trvání odpovědi u pacientů s úrovní exprese PD L1 $\geq 5\%$ dosažen v žádném rameni: v kombinaci (rozmezí: 0⁺-31,6⁺), v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí 2,8-30,6), a v rameni s ipilimumabem (rozmezí 1,4-30,6⁺). U nádorové exprese PD-L1 expression $< 5\%$ nebyl medián trvání odpovědi dosažen v rameni s kombinací (rozmezí: 0⁺-33,3⁺) a v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí: 0⁺-32,3⁺) a činil 18,2 měsíců (rozmezí: 0,0⁺-31,5⁺) v rameni s monoterapií ipilimumabem.

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 18 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem mediánu PFS 15,5 měsíců (95% CI: 8,0; NA) resp. 11,3 měsíců (95% CI: 8,3; 22,2), zatímco pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem měli medián PFS 5,6 měsíců (95% CI: 2,8; 9,3), resp. 7,1 měsíců (95% CI: 4,9; 14,3). Po 28 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ORR 67,6 % (95% CI: 57,7; 76,6; n = 102) resp. 54,7 % (95% CI: 47,8; 61,5; n = 212), zatímco pacienti randomizovaní k nivolumabu v monoterapii měli medián ORR 36,7 % (95% CI: 27,2; 47,1; n = 98) resp. 48,2 % (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Po 28 měsících sledování nebyl medián OS dosažen v žádném z ramen obsahujících nivolumab a to bez ohledu na BRAF status. Poměr rizik pro OS u nivolumabu v kombinaci proti nivolumabu v monoterapii byl 0,71 (95% CI: 0,45; 1,13) u pacientů s BRAF[V600] pozitivní mutací a 0,97 (95% CI: 0,74; 1,28) u BRAF wild-type pacientů.

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

Studie CA209069 byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 2 hodnotící bezpečnost a účinnost nivolumabu 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). Odhadovaná míra OS po 2 a 3 letech byla 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

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, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA209238). Studie zahrnovala dospělé pacienty se skóre fyzické aktivity 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 bez ohledu na jejich 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 (rozpětí 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.

Minimální doba následného sledování byla přibližně 24 měsíců. Výsledky OS nebyly v okamžiku této analýzy hodnotitelné. Výsledky RFS jsou uvedeny v tabulce 9 a na obrázku 7 (celá randomizovaná populace).

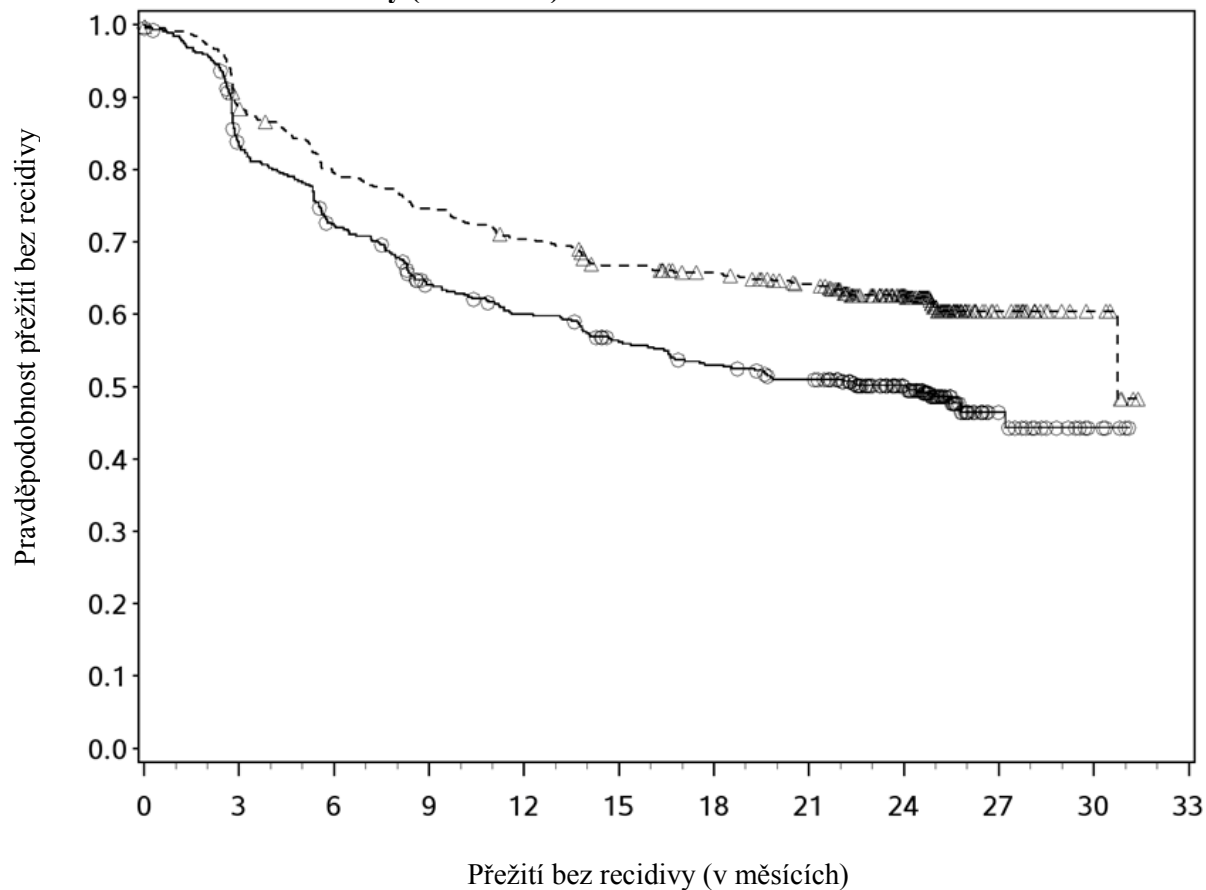
Tabulka 9: Výsledky účinnosti (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Přežití bez recidivy		
Případy	171 (37,7 %)	221 (48,8 %)
Poměr rizik ^a		0,66
95% CI		(0,54; 0,81)
p-hodnota		p<0,0001
Medián (95% CI) v měsících	Údaj není dostupný ^b	24,08 (16,56; NR)
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)

^a Odvozeno z modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b Není k dispozici, protože medián není stabilní vzhledem k nízkému počtu pacientů a cenzorování u 24měsíčního následného sledování

Obrázek 7: Přežití bez recidivy (CA209238)



Počet pacientů s rizikem

Nivolumab

453 394 353 331 311 291 280 264 205 28 7 0

Ipilimumab

453 363 314 270 251 230 216 204 149 23 5 0

--- Δ --- Nivolumab —○— Ipilimumab

Studie prokázala statisticky významné zlepšení RFS u pacientů randomizovaných do ramene nivolumabu ve srovnání s ramenem ipilimumabu v dávce 10 mg/kg. Přínos v RFS byl prokázán

konzistentně napříč podskupinami, včetně nádorové PD-L1 exprese, BRAF statusu a stadia onemocnění.

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).

Nemalobuněčný karcinom plic

Skvamózní NSCLC

Randomizovaná studie fáze 3 vs. docetaxel (CA209017)

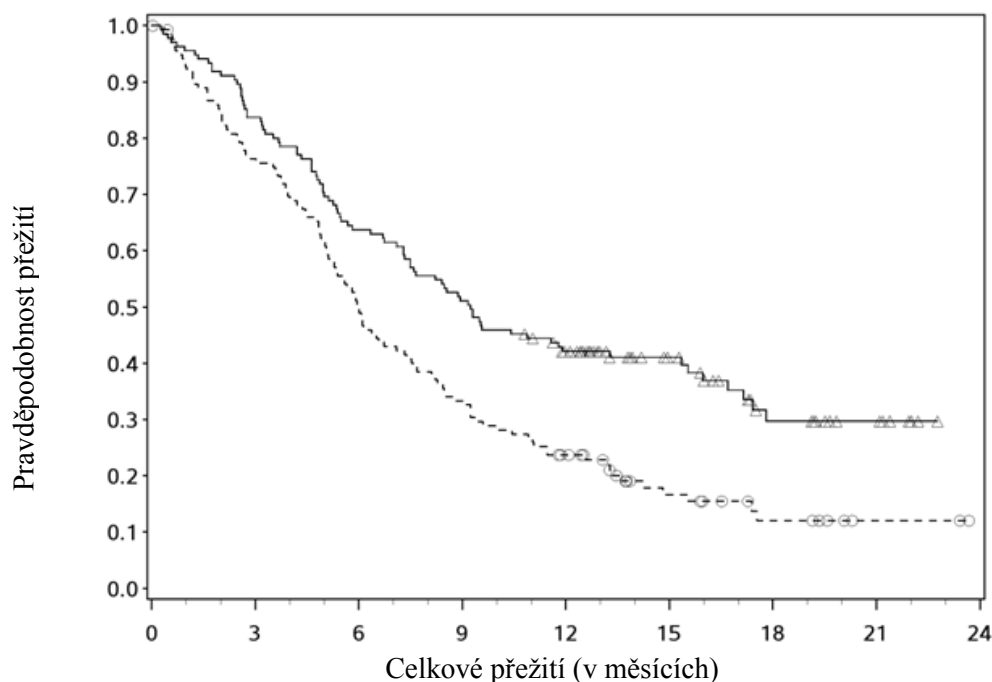
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého nebo metastazujícího skvamózního NSCLC byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209017). Studie zahrnovala dospělé (18leté a starší), kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii 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, symptomatickou intersticiální plicní chorobou 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. Klíčovým sekundárním měřítkem účinnosti byly zkoušejícím hodnocené 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 (rozpětí: 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 %).

Kaplan-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 8.

Obrázek 8: Kaplan Meierovy křivky OS (CA209017)



Počet subjektů s rizikem

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 24,2 měsíců 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 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primární analýza		
Minimální doba následného sledování: 10,6 měsíců		
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) měsíce	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^a	27 (20,0 %)	12 (8,8 %)
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (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 (rozpětí)	Nedosažen (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Přežití bez progresce		
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 měsíců		
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^a	20,0 %	8,8 %
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	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

^a Šest pacientů (4 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.
 “+” 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.

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 výskyt celkové odpovědi 14,5 % (95% CI: 8,7-22,2 %), medián OS byl 8,21 měsíců (95% CI: 6,05-10,9) a medián PFS 1,87 měsíce (95% CI: 1,77-3,15 měsíců). PFS byl měřen pomocí RECIST, verze 1.1. Odhadovaný výskyt 1ročního přežití byl 41 %.

Neskvamózní NSCLC

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 onemocněním plic 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.

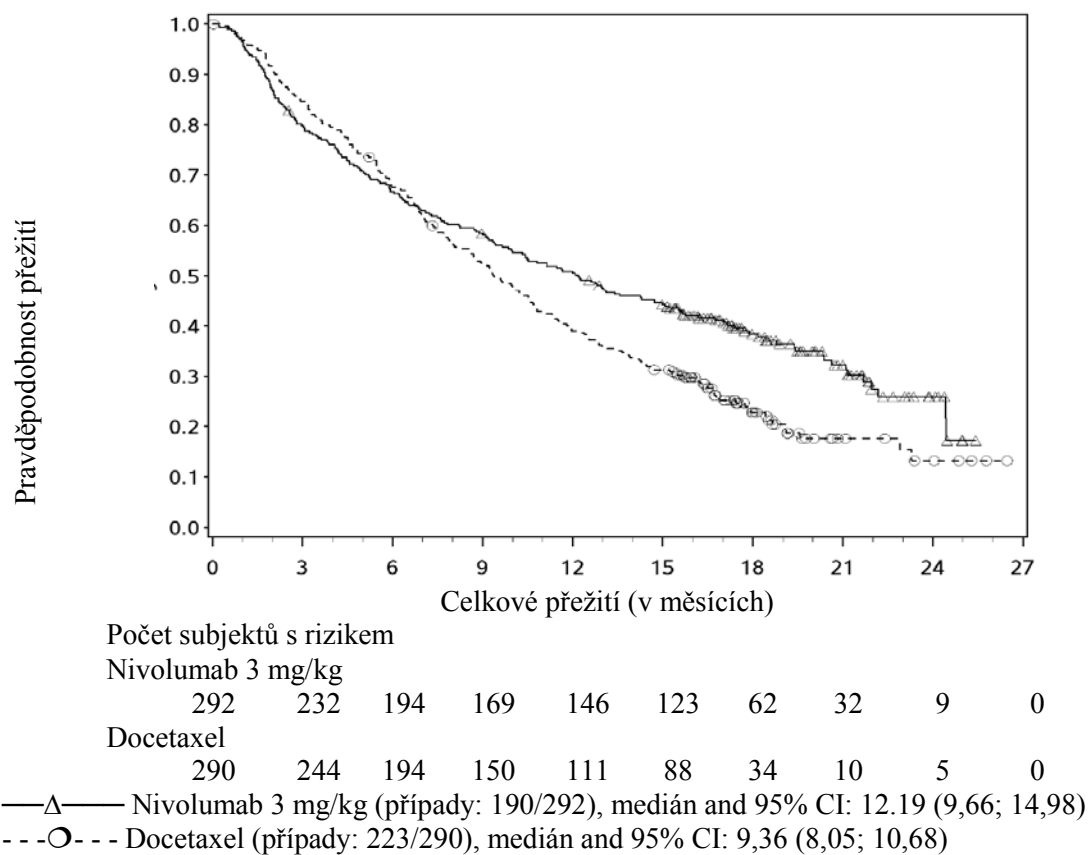
Celkem bylo randomizováno 582 pacientů buď k nivolumabu v dávce 3 mg/kg podávané 60 minut intravenózně každé 2 týdny (n = 292) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m² každé 3 týdny (n = 290). Léčba probíhala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud nepřestala být tolerována. Hodnocení nádoru bylo provedeno 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 (rozpětí: 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.

Kaplan-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 9.

Obrázek 9: Kaplan-Meierovy křivky pro OS (CA209057)



Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k užívání nivolumabu ve srovnání s docetaxelem v předdefinované interim analýze, ve které bylo pozorováno 413 případů (93 % počtu případů plánovaných pro finální analýzu). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Předdefinovaná interim analýza		
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíců		
Celkové přežití		
Případy	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Poměr rizik ^a (95,92% CI)	0,73 (0,59; 0,89)	
p-hodnota ^b	0,0015	
Medián (95% CI) měsíce	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)
Potvrzená objektivní odpověď		
(95% CI)	56 (19,2 %) (14,8; 24,2)	36 (12,4 %) (8,8; 16,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (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 (rozpětí)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Přežití bez progresse		
Případy	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Poměr rizik 95% CI	0,92 (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 měsíců		
Celkové přežití^c		
Případy	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,75 (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		
(95% CI)	19,2 % (14,8; 24,2)	12,4 % (8,8; 16,8)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	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)
^a	Odvozeno z modelu stratifikovaných doporučených 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.	
“+”	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 měsíců vs. 5,6 měsíců) a u pacientů s PD-L1 expresí (16,0 měsíců vs. 5,6 měsíců).

Tabulka 12 shrnuje výsledky ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

Tabulka 12: ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (CA209057)

PD-L1 exprese	nivolumab	docetaxel	
ORR podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách			
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíců			
			Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)
< 1 %	10/108 (9,3 %)	15/101 (14,9 %)	0,59 (0,22; 1,48)
	95% CI: 4,5; 16,4	95% CI: 8,6; 23,3	
≥ 1 %	38/123 (30,9 %)	15/123 (12,2 %)	3,22 (1,60; 6,71)
	95% CI: 22,9; 39,9	95% CI: 7,0; 19,3	
≥ 1 % až < 10 % ^a	6/37 (16,2 %)	5/44 (11,4 %)	1,51 (0,35; 6,85)
	95% CI: 6,2; 32,0	95% CI: 3,8; 24,6	
≥ 10 % až < 50 % ^a	5/20 (25,0 %)	7/33 (21,2 %)	1,24 (0,26; 5,48)
	95% CI: 8,7; 49,1	95% CI: 9,0; 38,9	
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %)	3/46 (6,5 %)	9,92 (2,68; 54,09)
	95% CI: 29,0; 53,7	95% CI: 1,4; 17,9	
Celkové přežití podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách			
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíců			
	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 měsíců			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)

^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 léčení 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

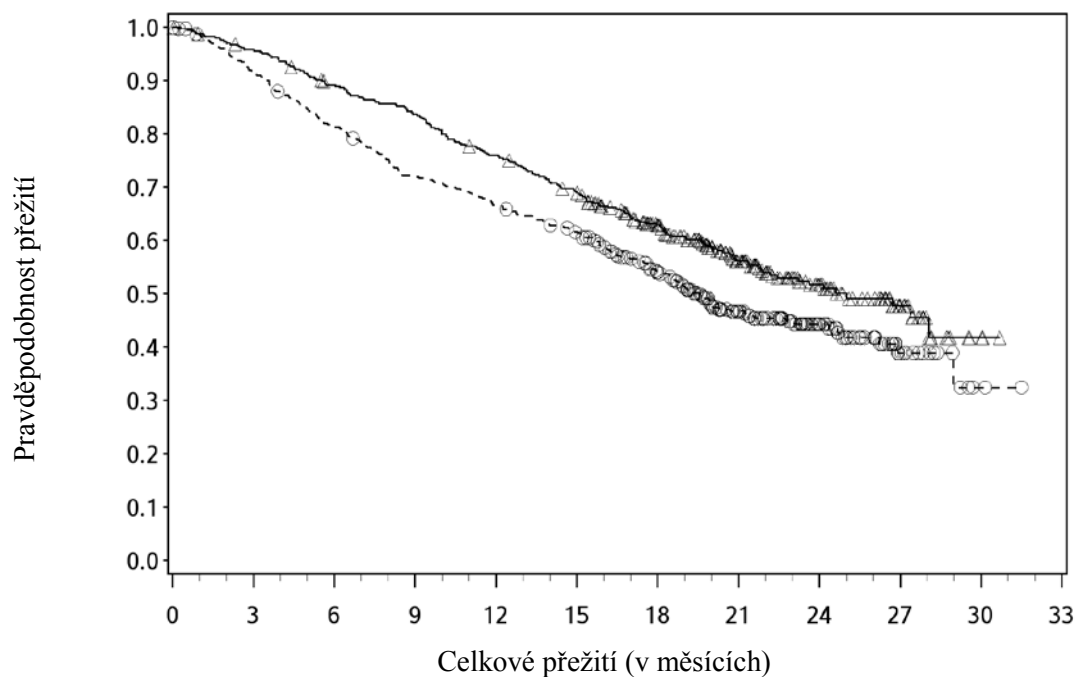
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého RCC s komponentou světlých buněk byla hodnocena v randomizované otevřené studii (CA209025) 3. fáze. Ve studii byli zahrnuti pacienti (18 let a starší), u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po 1 nebo 2 předcházejících anti-angiogenních 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 progresi 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 (rozpětí: 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 měsíců (rozpětí: 0-29,6⁺ měsíců) u pacientů léčených nivolumabem a 3,7 měsíců (rozpětí: 6 dní-25,7⁺ měsíců) u pacientů léčených everolimem. U 44 % pacientů podávání nivolumabu pokračovalo i po progresi onemocnění.

Kaplan-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 10.

Obrázek 10: Kaplan-Meierovy křivky OS (CA209025)



Počet subjektů s rizikem

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 určené interim analýze, která hodnotila 398 případů (70 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu) (tabulka 13 a obrázek 10). Přínos v OS byl pozorován bez ohledu na úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách. Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 13.

Tabulka 13: 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	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95% CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Míra relativního rizika (odds ratio) (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 (rozpětí)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	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)

“+” označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

Medián doby do nástupu objektivní odpovědi byl 3,5 měsíce (rozpětí: 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⁺ měsíců.

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.

Klasický Hodgkinův lymfom

Bezpečnost a účinnost nivolumabu 3 mg/kg v monoterapii v léčbě recidivujícího nebo rezistentního cHL po ASCT byla hodnocena ve dvou multicentrických, otevřených, jednoramenných klinických studiích (CA209205 a CA209039).

CA209205 je dosud probíhající otevřená, multikohortová, jednoramenná studie fáze 2 s nivolumabem u cHL. Zahrnuje 243 pacientů, kteří prodělali ASCT; kohorta A zahrnovala 63 (26 %) pacientů, kteří neužívali brentuximab vedotin; kohorta B zahrnovala 80 (33 %) pacientů, kteří dostávali brentuximab

vedotin po selhání ASCT a kohorta C zahrnovala 100 (41 %) pacientů, kteří užívali brentuximab vedotin před a/nebo po ASCT, z nichž 33 (14 %) dostávalo brentuximab vedotin pouze před ASCT. Všichni pacienti dostávali nivolumab 3 mg/kg v monoterapii intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny. První hodnocení nádorové odpovědi byla provedena 9 týdnů po zahájení léčby a dále pokračovala až do progresu onemocnění nebo ukončení léčby. Primárním měřítkem účinnosti byla ORR stanovená podle IRRC. Další měřítka účinnosti zahrnovala dobu trvání odpovědi, PFS a OS.

CA209039 je otevřená, multicentrická, vícedávková studie fáze 1b s eskalací dávky hodnotící nivolumab u recidivujících/rezistentních hematologických malignit zahrnující i 23 pacientů s cHL léčených nivolumabem 3 mg/kg v monoterapii; z nich pak 15 pacientů s předchozí léčbou brentuximab vedotinem jako záchrannou léčbou po ASCT, podobně jako v kohortě B studie CA209205. První hodnocení nádorové odpovědi byla prováděna 4 týdny po zahájení léčby a dále pokračovala až do progresu onemocnění nebo ukončení léčby. Hodnocení účinnosti zahrnovalo zkoušejícím hodnocenou ORR, hodnocenou dále retrospektivně podle IRRC a dobu trvání odpovědi.

Údaje od 80 pacientů z kohorty B studie CA209205 a 15 pacientů ze studie CA209039, kteří dostávali předchozí léčbu brentuximab vedotinem po provedené ASCT, byly sloučeny. Jsou rovněž uvedeny i další údaje od 100 pacientů z kohorty C studie CA209205, kteří dostávali brentuximab před a/nebo po ASCT. Charakteristiky pacientů při vstupu do studie byly v obou studiích a kohortách podobné (viz tabulka 14 níže).

Tabulka 14: Charakteristiky pacientů při vstupu do studie v kohortě B a C studie CA209205 a ve studii CA209039

	CA209205 kohorta B a CA209039 (n = 95)	CA209205 kohorta B^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 kohorta C^b (n = 100)
Medián věku, roky (rozmezí)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Pohlaví	61 (64 %)M 34 (36 %)Ž	51 (64 %)M 29 (36 %)Ž	10 (67 %)M 5 (33 %)Ž	56 (56 %) M 44 (44 %) Ž
ECOG status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥5 předchozích systémových terapií	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Předchozí radioterapie	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Předchozí ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Počet let mezi poslední transplantací a první dávkou studijní léčby, medián (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5 %) pacientů v kohortě B CA209205 mělo B příznaky na začátku léčby.

^b 25/100 (25 %) pacientů v kohortě C CA209205 mělo B příznaky na začátku léčby.

Účinnost v obou studiích byla hodnocena stejnou IRRC. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti u pacientů s recidivujícím/rezistentním klasickým Hodgkinovým lymfomem

	CA209205 kohorta B ^a a CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 kohorta B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Počet (n)/ minimální doba následného sledování (měsíce)			
Objektivní odpověď, n (%); (95% CI)	63 (66 %); (56; 76)	54 (68 %); (56; 78)	9 (60 %); (32; 84)
Kompletní remise, n (%); (95% CI)	6 (6 %); (2; 13)	6 (8 %); (3; 16)	0 (0 %); (0; 22)
Částečná remise, n (%); (95% CI)	57 (60 %); (49; 70)	48 (60 %); (48; 71)	9 (60 %); (32; 84)
Stabilní onemocnění, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Doba trvání odpovědi (měsíce)^b			
Medián (95% CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Rozmezí	0,0+- 23,1+	0,0+-14,2+	1,8- 23,1+
Medián doby do nástupu odpovědi			
Měsíce (rozmezí)	2,0 (0,7- 11,1)	2,1 (1,6- 11,1)	0,8 (0,7- 4,1)
Medián doby následného sledování			
Měsíce (rozmezí)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Přežití bez progresse			
Výskyt (95 % CI) ve 12 měsících	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

“+” označuje cenzorované sledování.

^a Následné sledování v době, kdy byly údaje ze studie předkládány, dosud probíhalo.

^b Nestabilní údaje vzhledem k omezenému trvání odpovědi v kohortě B v důsledku cenzorování.

NE = nelze stanovit

Údaje z delšího následného sledování z kohorty B (minimálně 20,5 měsíců) a účinnost z kohorty C studie CA209205 jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Aktualizované výsledky účinnosti u pacientů s recidivujícím/rezistentním klasickým Hodgkinovým lymfomem z delšího sledování ve studii CA209205

	CA209205 kohorta B ^a	CA209205 kohorta C ^a
Počet (n)/ minimální doba následného sledování (měsíce)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) ^b
Objektivní odpověď, n (%); (95% CI)	54 (68 %); (56, 78)	73 (73 %); (63, 81)
Úplná remise (CR), n (%); (95% CI)	10 (13 %); (6, 22)	12 (12 %); (6, 20)
Částečná remise (PR), n (%); (95% CI)	44 (55 %); (44, 66)	61 (61 %); (51, 71)
Stabilní onemocnění, n (%)	17 (21)	15 (15 %)
Doba trvání odpovědi u všech odpovídajících (měsíce)^c		
Medián (95% CI)	15,9 (7,8; 20,3)	14,5 (9,5; 16,6)
Rozmezí	0,0+-21,0+	(0,0+; 16,8+)
Doba trvání odpovědi u CR (měsíce)		
Medián (95% CI)	20,3 (3,8; NE)	14,5 (8,2; NE)
Rozmezí	1,6+-21,0+	(0,0+; 16,5+)
Doba trvání odpovědi u PR (měsíce)		
Medián (95% CI)	10,6 (6,8; 18,0)	13,2 (9,4; 16,6)
Rozmezí	0,0+-20,7+	(0,0+; 16,8+)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8; 8,6)
Medián délky sledování		
Měsíce (rozmezí)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4; 20,4)
Přežití bez progresu		
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	51 (38; 62)	49 (37; 60)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	47 (35; 59)	–
Celkové přežití		
Medián	nedosažen	nedosažen
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	91 (82; 96)	–

“+” označuje cenzorované sledování

^a V době předložení údajů ještě probíhalo sledování,

^b Pacienti v kohortě C (n = 33), kteří užívali brentuximab vedotin pouze před ASCT, dosáhli ORR 70 % (95% CI: 51; 84), CR 15 % (95% CI: 5; 32) a PR 55 % (95% CI: 36; 72). Medián doby trvání odpovědi byl 13,2 měsíců (95% CI: 8,2; NE)

^c Stanoveno pro pacienty s CR nebo PR

NE = nelze stanovit

B příznaky byly při vstupu do studie přítomny u 22 % (53/243) pacientů ve studii CA209205. Léčba nivolumabem měla za následek rychlé vymizení B příznaků u 88,7 % (47/53) pacientů; medián doby do vymizení činil 1,9 měsíců.

V dodatečné analýze 80 pacientů z kohorty B studie CA209205 nemělo 37 z nich žádnou odpověď na předchozí léčbu brentuximab vedotinem. U těchto 37 pacientů bylo po léčbě nivolumabem dosaženo ORR 59,5 % (22/37). U 22 pacientů odpovídajících na nivolumab, kteří nedosáhli odpovědi v předchozí léčbě brentuximab vedotinem, je medián trvání odpovědi 18,0 měsíců (6,6; NE).

Skvamózní karcinom hlavy a krku

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě metastatického 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 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 metastatickým 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 nálezn vrátil do výchozího stavu alespoň 2 měsíce před zařazením a zároveň neužívali kortikosteroidy buď vůbec nebo jen ve stabilní či snižující se dávce < 10 mg ekvivalentu prednisonu denně.

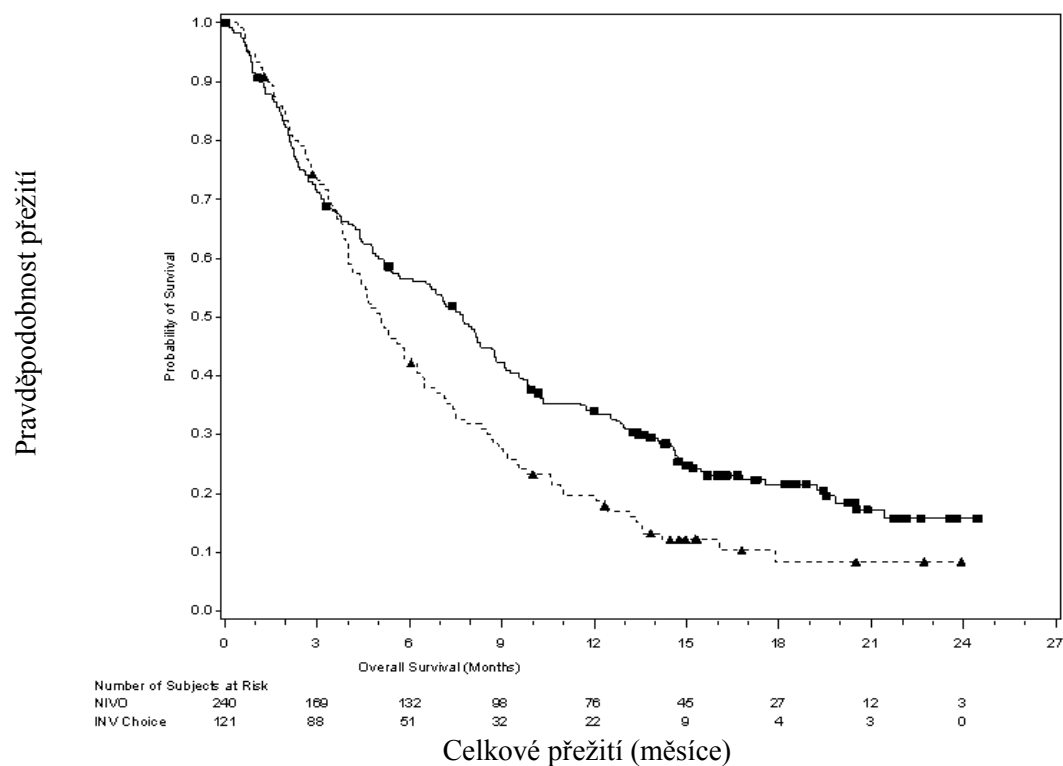
Celkem 361 pacientů bylo randomizováno k používání buď nivolumabu 3 mg/kg (n = 240) podávaného intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny nebo (podle volby zkoušejícího) cetuximabu (n = 15) s úvodní dávkou 400 mg/m² následovanou 250 mg/m² týdně nebo methotrexátu (n = 52) 40 až 60 mg/m² týdně nebo docetaxelu (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. Expresce 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 (rozpětí 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 minimálním následným sledováním v délce 11,4 měsíců prokázala studie statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s léčbou podle volby zkoušejícího. Kaplan-Meierovy křivky OS jsou znázorněny na obrázku 11. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 17.

Obrázek 11: Kaplan-Meierovy křivky 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 17: 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) v 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) v 12 měsících	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
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)
Úplná 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 (rozpětí)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Medián doby trvání odpovědi		
Měsíce (rozpětí)	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 18).

Tabulka 18: 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 19). Vzhledem k malému počtu pacientů v podskupinách a výzkumnému charakteru analýzy nelze učinit z těchto údajů žádné konečné závěry.

Tabulka 19: 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 Kaplan-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 kvantitativně 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.

Uroteliální karcinom

Otevřená studie fáze 2 (CA209275)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu 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 měsíců, 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 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 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 (Blinded Independent Central Review - zaslepené nezávislé centrální hodnocení). Další hodnocení účinnosti zahrnovala trvání odpovědi, PFS a OS.

Medián věku byl 66 let (rozpětí: 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 20: Výsledky účinnosti (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)	
Potvrzená objektivní odpověď^a (95% CI)	54 (20,0 %) (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 (rozpětí)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)	
Medián doby do nástupu odpovědi Měsíce (rozpětí)	1,9 (1,6; 7,2)	
Přežití bez progresce 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)	
Úroveň nádorové exprese PD-L1		
	< 1% ≥ 1%	
Potvrzená objektivní odpověď^a (95% CI)	16 % (10,3; 22,7) n=146	25 % (17,7; 33,6) n=124
Medián doby trvání odpovědi Měsíce (rozpětí)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	Nedosažen (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Přežití bez progresce 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)

^a „+“ označuje cenzorované sledování.

^a medián následného sledování 11,5 měsíců.

^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 <10g/dl a skóre fyzické aktivity ECOG = 1) přispět ke klinickému výsledku studie.

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 sledování bylo dosaženo zkoušejícím hodnocené potvrzené ORR 24,4 % (95% CI: 15,3; 35,4). Mediánu doby trvání odpovědi nebylo dosaženo (rozpětí: 4,4-16,6⁺ měsíců). Medián OS byl 9,7 měsíců (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).

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 s NSCLC, SCCHN a pacientů s adjuvantní léčbou melanomu ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Data získaná sledováním pacientů s cHL ve věku 65 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů pro tuto populaci.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s nivolumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních solidních tumorů, maligních novotvarů lymfatické tkáně a maligních novotvarů centrálního nervového systému (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) nivolumabu je lineární v rozpětí dávek 0,1 až 10 mg/kg. Na základě populační PK analýzy údajů činily geometrický průměr clearance (CL), terminální biologický poločas a míra průměrné expozice v ustáleném stavu při dávce 3 mg/kg nivolumabu každé dva týdny 7,9 ml/h, resp. 25,0 dní a 86,6 $\mu\text{g/ml}$.

Clearance nivolumabu u cHL pacientů byla přibližně o 32 % nižší než u pacientů s NSCLC. Počáteční CL nivolumabu u pacientů s adjuvantní léčbou melanomu byla nižší přibližně o 40 % a CL nivolumabu v ustáleném stavu nižší přibližně o 20 % ve srovnání s pokročilým melanomem. Bezpečnostní data, která jsou k dispozici, ukazují, že tyto poklesy CL nemají klinický význam.

Metabolická cesta nivolumabu nebyla plně charakterizována. U nivolumabu se očekává, že jeho degradace na malé peptidy a aminokyseliny skrze katabolické dráhy probíhá stejným způsobem jako u endogenní IgG.

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem: Pokud byl nivolumab 1 mg/kg podáván v kombinaci s ipilimumabem 3 mg/kg, CL nivolumabu se zvýšila o 29 %. CL ipilimumabu nebyla nivolumabem nijak ovlivněna.

V přítomnosti protilátek proti nivolumabu se CL nivolumabu zvýšila o 24 %, pokud byl podáván v kombinaci; CL ipilimumabu nijak přítomnost protilátek neovlivnila.

Zvláštní populace

Populační PK analýza ukázala, že není rozdíl v CL nivolumabu v závislosti na věku, pohlaví, rase, typu solidního tumoru a velikosti nádoru a poruše funkce jater. Ačkoli skóre ECOG, výchozí míra glomerulární filtrace (GFR), albumin, tělesná hmotnost a mírná porucha funkce jater měly vliv na CL nivolumabu, tento účinek nebyl klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy ledvin na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s mírnou ($\text{GFR} < 90 \text{ a } \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 379$), střední ($\text{GFR} < 60 \text{ a } \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 179$), nebo závažnou ($\text{GFR} < 30 \text{ a } \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 2$) poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 342$). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité

rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s mírnou či středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Údaje od pacientů se závažnou poruchou ledvin jsou příliš omezené a neumožňují učinit pro tuto populaci nějaké závěry (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $1,0 \times$ až $1,5 \times$ 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 mírnou poruchou funkce jater a normální funkcí jater. Nivolumab nebyl studován u pacientů se středně závažnou (celkový bilirubin $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a jakékoli AST) nebo závažnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN a jakékoli AST) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Blokáda signalizace PD-L1 prokázala u myších modelů narušení této 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Chlorid sodný
Mannitol (E421)
Kyselina pentetová
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako infuze současně stejnou intravenózní linkou jako jiné léčivé přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Injekční lahvičky 40 mg/4 ml a 100 mg/10 ml: 3 roky

Injekční lahvička 240 mg/24 ml: 2 roky

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska je třeba, aby byl léčivý přípravek po otevření okamžitě aplikován v infuzi, nebo naředěn a podán v infuzi.

Po přípravě infuze

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je chemická a fyzikální stabilita přípravku OPDIVO prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C a při ochraně před světlem, při teplotě 20 °C až 25 °C a pokojovém světle maximálně 8 hodin (z celkových 24 hodin se má do této 8hodinové doby započítat doba podávání přípravku).

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.

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě do 25 °C při pokojovém světle až po dobu 48 hodin.

Podmínky pro uchovávání po přípravě infuze viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml koncentráту v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

10 ml koncentráту v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a šedým odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

24 ml koncentráту ve 240ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a červeným matným odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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 asepti.

Příprava a podání

Výpočet dávky

K podání celkové dávky pacientovi může být třeba více než jedné injekční lahvičky koncentráту přípravku OPDIVO.

Nivolumab v monoterapii:

Předepsaná dávka pro pacienta je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost v závislosti na indikaci (viz bod 4.2).

Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem:

Předepsaná dávka pro pacienta se udává v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat.

- Celková dávka nivolumabu v mg = tělesná hmotnost pacienta v kg × předepsaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentráту OPDIVO k přípravě dávky (ml) = celková dávka v mg, dělená deseti (síla koncentráту OPDIVO je 10 mg/ml).

Příprava infuze

Když připravujete infuzi, věnujte pozornost zajištění aseptické manipulace.

Přípravek OPDIVO lze použít pro intravenózní podání buď:

- neředěný po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky; nebo
- po naředění podle následujících pokynů:
 - Konečná koncentrace infuze se má pohybovat v rozpětí mezi 1 a 10 mg/ml.
 - Celkový objem infuze nesmí přesáhnout 160 ml. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nesmí celkový objem infuze přesáhnout 4 ml na kilogram jejich tělesné hmotnosti.
- Koncentrát přípravku OPDIVO se může ředit buď:
 - roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce; nebo
 - roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce.

KROK 1

- Prohlédněte koncentrát přípravku OPDIVO, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila barva. Lahvičku neprotřepávejte. Koncentrát přípravku OPDIVO je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu či pokud obsahuje jiné částice než několik průsvitných až bílých částic, lahvičku zlikvidujte.
- Odeberte požadovaný objem koncentráту OPDIVO pomocí vhodné sterilní stříkačky.

KROK 2

- Vstříkněte koncentrát do sterilní, prázdné skleněné lahvičky nebo intravenózní nádoby (PVC nebo polyolefin).
- Podle potřeby nařeďte roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce. Za účelem zjednodušení přípravy lze koncentrát přenést přímo do předplněného infuzního vaku obsahujícího odpovídající množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy 50 mg/ml (5%). Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

Podávání

Infuze přípravku OPDIVO se nesmí podávat jako intravenózní bolus nebo bolusová injekce. Podávejte infuzi přípravku OPDIVO intravenózně po dobu 30 nebo 60 minut v závislosti na dávce. Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako infuze současně ve stejné intravenózní lince s jinými látkami. Pro infuzi použijte oddělenou infuzní linku.

Používejte infuzní set a sériový, sterilní, apyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2-1,2 μm).

Infuze přípravku OPDIVO je kompatibilní s:

PVC a polyolefinovými nádobami, skleněnými lahvemi, infuzními sety z PVC a sériovými filtry s polyétersulfonovou membránou o velikosti pórů 0,2 μm až 1,2 μm.

Po podání dávky nivolumabu vypláchněte linku roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce.

Likvidace

Neuchovávejte nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2018

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