

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.

Jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

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

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

Leczenie uzupełniające czerniaka

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

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

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

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

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

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

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

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

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

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

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

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

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

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

Rak urotelialny

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

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

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

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

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

OPDIVO w monoterapii

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

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

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

*Wskazania do stosowania w monoterapii zgodnie z punktem 4.1.

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

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem

Czerniak

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie (patrz punkty 5.1 i 5.2), tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie **albo** w dawce 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie (patrz punkty 5.1 i 5.2), tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po podaniu ostatniej dawki niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; **lub**
- 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Tabela 2.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu czerniaka

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

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

Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC), tak jak przedstawiono to w Tabeli 3. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC).

Tabela 3.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu RCC oraz CRC z dMMR lub z MSI-H

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii
Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut (tylko RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem

Rak nerkowokomórkowy

Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie **albo** 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę.

Tabela 4.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem podawanym doustnie w leczeniu raka nerkowokomórkowego

	Faza leczenia skojarzonego
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Kabozanty- nib	40 mg raz na dobę

OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią

Leczenie neoadiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 3 cykle (patrz punkt 5.1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (patrz punkt 5.1). Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Gruczołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 3 tygodnie **lub** 240 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 2 tygodnie (patrz punkt 5.1). Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Czas trwania leczenia

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

W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.

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

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

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w Tabeli 5. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4. W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z informacjami odnośnie ich dawkowania zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 5.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem OPDIVO lub produktem OPDIVO w skojarzeniu

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	- OPDIVO w monoterapii	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Trwale odstawić leczenie
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
UWAGA: pacjenci z RCC leczeni OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem , u których wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, patrz wytyczne dotyczące dawkowania znajdujące się poniżej tej tabeli.	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą ^b , do czasu kiedy nie występują objawy.
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów ^c
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

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

- ^a Jeśli w drugiej fazie leczenia (niwolumab w monoterapii) po leczeniu skojarzonym wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3, należy trwale odstawić leczenie.
- ^b Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.
- ^c U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest nieznane.

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

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

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

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

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

OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC

W czasie stosowania produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem przedstawione powyżej w Tabeli 5. modyfikacje leczenia odnoszą się do produktu OPDIVO. Dodatkowo, w przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem:

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem. Aktualnie dostępne dane o produkcie leczniczym OPDIVO stosowanym u dzieci i młodzieży w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono w punktach 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski dotyczące tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (patrz Tabele 1., 2., 3. i 4.). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm .

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

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Ocena ekspresji PD-L1

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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

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

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

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

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

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

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

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

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

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

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

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

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

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

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

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

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

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

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

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

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

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

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

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

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

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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

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

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

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

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

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

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

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

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

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

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

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Zaawansowany czerniak

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

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

Stosowanie niwolumabu u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą

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

Leczenie uzupełniające czerniaka

Brak danych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka u pacjentów z następującymi czynnikami ryzyka (patrz punkty 4.5 i 5.1):

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pierwsza linia leczenia NDRP

Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, z aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniej leczenie układowe zaawansowanej choroby lub którzy mieli aktywujące mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia pierwszej linii NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dostępne dane są ograniczone (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów,

niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu, lub chorobami autoimmunologicznymi, z objawową śródmiąższową chorobą płuc a także pacjenci otrzymujący systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania byli wykluczeni z głównych badań klinicznych dotyczących NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). Do badania CA209171 włączono pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2 (patrz punkt 5.1). Z powodu braku danych dotyczących pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, objawową śródmiąższową chorobą płuc, aktywnymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynniki związanymi z wczesnymi zgonami były gorsze czynniki rokownicze i (lub) bardziej agresywna postać choroby w połączeniu z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub brakiem tej ekspresji (patrz punkt 5.1).

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

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

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

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

Rak nerkowokomórkowy

Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

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

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

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

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

Klasyczny chłoniak Hodgkina

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

Powikłania przeszczepienia allogenicznego komórek macierzystych krwi (ang. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) w klasycznym chłoniaku Hodgkina

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

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

Rak głowy i szyi

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

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

Rak urotelialny

Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego

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

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 (z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadiuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się do chemioterapii adiuwantowej opartej na cisplatynie), z oznakami choroby po zabiegu chirurgicznym, z czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi

immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego leczenia uzupełniającego raka urotelialnego (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

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

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

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Pierwsza linia leczenia OSCC

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

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

Leczenie OSCC po wcześniejszej chemioterapii w pierwszej linii

Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniami guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

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

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

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

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą

autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

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

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu

Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu w fiolce zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Inne formy interakcji

Immunosupresja systemowa

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożeń dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie

piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 6. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4646). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznan (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6.: Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

	Niwolumab w monoterapii
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	limfocytopenia ^b , niedokrwistość ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , małopłytkowość ^b
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznan	limfohistiocytoza hemofagocytarna

Niwolumab w monoterapii	
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu litego ^f
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy ^j , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia ^b
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^g
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu ^{a,k}
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady ^f
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego ^a , zaburzenia osierdzia ^h , arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność ^a , kaszel
Często	zapalenie płuc ^a , wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego ^a , zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zastój żółci

Niwolumab w monoterapii	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^c , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,d} , zespół Stevensa-Johnsona ^a
Nieznana	liszaj twardzinowy ^g , inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^c , ból stawów
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna
Rzadko	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) ^a , rabdomioliza ^{a,d}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a
Rzadko	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk ^l
Badania diagnostyczne^b	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hypoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 6. nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej.

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

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

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczące zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

^d Zgłoszone także z badań nieuwjętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

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

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

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

^h Zaburzenia osierdza to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

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

^j Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy.

^k Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.

^l Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2094), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (50%), wysypka (38%), biegunka (37%), nudności (31%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), gorączka (25%), kaszel (24%), zmniejszenie łaknienia (23%), wymioty (20%), duszność (19%), zaparcie (19%), ból stawów (19%), ból brzucha (18%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 67% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 0,7% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1268), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczolaka żołądka, GEJ lub gruczolaka przełyku, lub OSCC, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (51%), neuropatia obwodowa (39%), uczucie zmęczenia (39%), biegunka (33%), zmniejszenie łaknienia (33%), zaparcie (31%), wymioty (27%), zapalenie jamy ustnej (22%), ból brzucha (21%), wysypka (18%), gorączka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i hipalbuminemia (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 71% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczolaka żołądka, GEJ lub gruczolaka przełyku, lub OSCC. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%),

zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 7. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2094), niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (n = 1268) oraz niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (n = 320). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 7.: Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych		zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc ^a	zapalenie płuc
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość ^{b,i} , małopłytkowość ^b , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , niedokrwistość ^{b,i} , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , małopłytkowość ^b	niedokrwistość ^b , małopłytkowość ^b , leukopenia ^b , limfocytopenia ^b , neutropenia ^b
Często	eozynofilia	gorączka neutropeniczna ^a	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna	eozynofilia	
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość	nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często			reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Rzadko	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu litego ^f		

	W skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z kabozantynibem
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy		niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	nadczynności tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	cukrzycowa kwasica ketonowa	niewydolność nadnerczy, zapalenie tarczycy, niedoczynność przysadki, cukrzyca	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Rzadko	niedoczynność przytarczyc	zapalenie przysadki	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b	zmniejszenie łaknienia, hipoalbuminemia, hiperglikemia ^b , hipoglikemia ^b	zmniejszenie łaknienia, hipoglikemia ^b , hiperglikemia ^b , zmniejszenie masy ciała
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała	hipofosfatemia	odwodnienie
Niezbyt często	kwasica metaboliczna		
Rzadko		zespół rozpadu guza	
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza ^g		
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy	neuropatia obwodowa	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	polineuropatia obwodowa	parestezja, zawroty głowy, ból głowy	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporażna		autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zespół osłabienia mięśniowego
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mózgu	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Często			szumy uszne

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

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

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

Przedstawione w Tabeli 7. częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

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

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

^d Zgłoszone także z badań nieuwjętych w zbiorczej analizie danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program.

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

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

^g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

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

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

^j Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości

przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W Tabeli 8. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto w Tabeli 8. przedstawiono według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych przedstawiono w punkcie 4.4.

Tabela 8.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania [niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem]

	Niwolumab w monoterapii %	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią %	Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia				
Zapalenie płuc	1,4	2,5	2,1	2,5
Zapalenie jelita grubego	1,2	6	2,1	2,5
Zapalenie wątroby	1,1	5	1,0	4,1
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrynopatie	0,5	2,0	0,5	1,3
Skóra	0,8	1,0	1,1	2,2
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,1	0,3	2,3	0
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów^{a,b}				
Zapalenie płuc	65	59	59	56
Zapalenie jelita grubego	14	32	8	8
Zapalenie wątroby	21	37	8	23
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	22	27	9	9
Endokrynopatie	5	20	5	4,2
Skóra	3,3	8	6	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18	16	23	0

^a w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę

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

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,9% (145/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) i 0,4% (8/2094) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1–56,8). Zaburzenia ustąpiły u 119 pacjentów (82,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,3–149,3⁺).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 4,8% (61/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,4% (31/1268); 1,0% (13/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów. U dwóch pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,1 tygodnia (zakres: 1,6–96,9). Zaburzenia ustąpiły u 42 pacjentów (68,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: 0,3⁺–121,3⁺).

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

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 27,7% (580/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) i 0,1% (3/2094) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–48,9). Zaburzenia ustąpiły u 577 pacjentów (90,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,7 tygodnia (zakres: 0,1–159,4⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,4% (335/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,2% (104/1268); 3,5% (45/1268) i 0,5% (6/1268) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,1–93,6). Zaburzenia ustąpiły u 293 pacjentów (88,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,4 tygodnia (zakres: 0,1–117,6⁺).

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

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 8,0% (371/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 4,3% (200/4646) i 1,8% (82/4646)

pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,6% (74/4646) i 0,3% (15/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 10,6 tygodni (zakres: 0,1-132,0). Zaburzenia ustąpiły u 298 pacjentów (81,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,1-126,4⁺).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 19,2% (402/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) i 1,2% (25/2094) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0-36,6). Zaburzenia ustąpiły u 351 pacjentów (87,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,3 tygodnia (zakres: 0,1-175,9⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 20% (253/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,2% (78/1268), 2,9% (37/1268) i < 0,1% (1/1268) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,0 tygodnia (zakres: 0,1-84,1). Zaburzenia ustąpiły u 202 pacjentów (81,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,4 tygodnia (zakres: 0,4-150,6⁺).

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

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 6,1% (128/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) i 0,5% (10/2094) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 0,0-34,8). Zaburzenia ustąpiły u 97 pacjentów (75,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,3 tygodnia (zakres: 0,1-172,1⁺).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 8,8% (112/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,3% (42/1268); 1,0% (13/1268) i 0,2% (2/1268) pacjentów. U jednego pacjenta (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,7-60,7). Zaburzenia ustąpiły u 72 pacjentów (64,3%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1-191,1⁺).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem częstość występowania zapalenia nerek, zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego, niewydolności nerek, ostrego uszkodzenia nerek, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi lub zwiększonego stężenia mocznika we krwi wynosiła 10,0% (32/320). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (11/320) i 1,3% (4/320) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14,2 tygodnia

(zakres: 2,1-87,1 tygodnia). Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (58,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 0,6-90,9⁺ tygodnia).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 22,9% (479/2094). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,5% (261/2094) i 1,0% (21/2094) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 2,0% (42/2094) i 1,6% (33/2094) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (16/2094) i 0,5% (11/2094) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) i 0,2% (4/2094) pacjentów. Cukrzycę stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) i 0,1% (3/2094) pacjentów, a cukrzycową kwasicę ketonową stopnia 4. stwierdzono u < 0,1% (2/2094) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 201 pacjentów (40,7%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1⁺ tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 10,8% (137/1268). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. stwierdzono u 4,8% (61/1268). Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u < 0,1% (1/1268) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,2% (3/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) i < 0,1% (1/1268) pacjentów. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1. i piorunującą cukrzycę typu 1. (2 przypadki stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasicę ketonową (1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 13,0 tygodnia (zakres: 2,0-124,3). Zaburzenia ustąpiły u 63 pacjentów (40,9%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 221,6⁺ tygodnia.

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

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 30,0% (1396/4646). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 22,8% (1060/4646) pacjentów. Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,9% (274/4646) i 1,3% (62/4646) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,7 tygodnia (zakres: 0,1–

121,1). Zaburzenia ustąpiły u 896 pacjentów (64,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 20,1 tygodnia (0,1–192,7⁺).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,2% (968/2094). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) i < 0,1% (2/2094) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 671 pacjentów (69,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (0,1–268,7⁺). U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%).

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania wysypki wynosiła 24,1% (306/1268). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,4% (81/1268) i 2,4% (31/1268) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 6,6 tygodnia (zakres: 0,1–97,4). Zaburzenia ustąpiły u 205 pacjentów (67,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 13,6 tygodnia (zakres: 0,1–188,1⁺).

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

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

Reakcje na wlew

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,9% (103/2094). Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) i < 0,1% (1/2094) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12%.

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 9,8% (124/1268). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,7% (72/1268); 1,4% (18/1268) i 0,2% (3/1268) pacjentów.

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

Powikłania allogenicznego HSCT w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Podczas stosowania niwolumabu przed lub po allogenicznym HSCT notowano przypadki gwałtownie pojawiającej się GVHD (patrz punkt 4.4).

Na 62 ocenianych pacjentów z dwóch badań dotyczących chłoniaka Hodgkina, których poddano allogenicznemu HSCT po przerwaniu monoterapii niwolumabem, u 17/62 pacjentów (27,4%) odnotowano ostrą GVHD stopnia 3. lub 4. Hiperostrą GVHD, określoną jako ostra GVHD występująca w ciągu 14 dni od infuzji komórek macierzystych, odnotowano u czterech pacjentów (6%). Zespół gorączkowy wymagający zastosowania steroidów, bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej, odnotowano u sześciu pacjentów (12%) w ciągu pierwszych 6 tygodni po przeszczepieniu. Steroidy zastosowano u czterech pacjentów a trzech pacjentów odpowiedziało na podanie steroidów. Choroba wenookluzyjna wątroby wystąpiła u dwóch pacjentów, z których jeden zmarł z powodu

GVHD i niewydolności wielonarządowej. Dziewiętnastu z 62 pacjentów (30,6%) zmarło z powodu powikłań allogenicznego HSCT wykonanego po leczeniu niwolumabem. W przypadku tych 62 pacjentów mediana okresu obserwacji po kolejnym allogenicznym HSCT wynosiła 38,5 miesiąca (zakres: 0-68 miesięcy).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,9% niedokrwistości; 1,5% małopłytkowości; 2,3% leukopenii; 7,3% limfocytopenii; 3,4% neutropenii; 2,9% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 7,3% zwiększenie aktywności AspAT; 8,4% zwiększenie aktywności ALAT; 1,2% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 1,6% zwiększenie stężenia kreatyniny; 5,8% hiperglikemii; 8,4% zwiększenie aktywności amylazy; 16,7% zwiększenie aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 1,0% hiperkalcemii; 1,9% hiperkaliemii; 0,5% hipermagnezemii; 3,4% hipokalemii i 9,8% hiponatremii.

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

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 14,5% niedokrwistości; 5,4% małopłytkowości; 10,7% leukopenii; 14,0% limfocytopenii; 25,7% neutropenii; 2,4% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 3,6% zwiększenie aktywności AspAT; 2,7% zwiększenie aktywności ALAT; 1,9% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,2% zwiększenie stężenia kreatyniny; 4,6% zwiększenie aktywności amylazy; 5,6% zwiększenie aktywności lipazy; 0,5% hipernatremii; 7,8% hiponatremii; 1,6% hiperkaliemii; 6,4% hipokalemii; 0,9% hiperkalcemii; 1,8% hipokalcemii; 1,7% hipomagnezemii; 3,4% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii.

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

Immunogenność

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

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

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26,0% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 37,8% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni i 4,6% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła od 6,3% do 13,7%, a przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%.

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie) oceniano u 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat (w tym 53 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym z

zaawansowanym czerniakiem, w badaniu klinicznym CA209070. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej nie są dostępne.

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

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

W badaniu klinicznym CA209908 z udziałem 151 dzieci i młodzieży z pierwotnymi nowotworami złośliwymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wysokiego stopnia złośliwości nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1) w stosunku do danych dostępnych z badań u dorosłych w poszczególnych wskazaniach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z MPM, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (odpowiednio 54% i 28%).

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

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Czerniak

Leczenie zaawansowanego czerniaka

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z dakarbazyną (CA209066)

Bezpieczeństwo i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu fazy 3. (CA209066). W badaniu tym uczestniczyli dorośli pacjenci (w wieku 18 lat i starsi) z potwierdzonym, wcześniej nieleczonym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania, bez mutacji BRAF oraz ogólnym stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

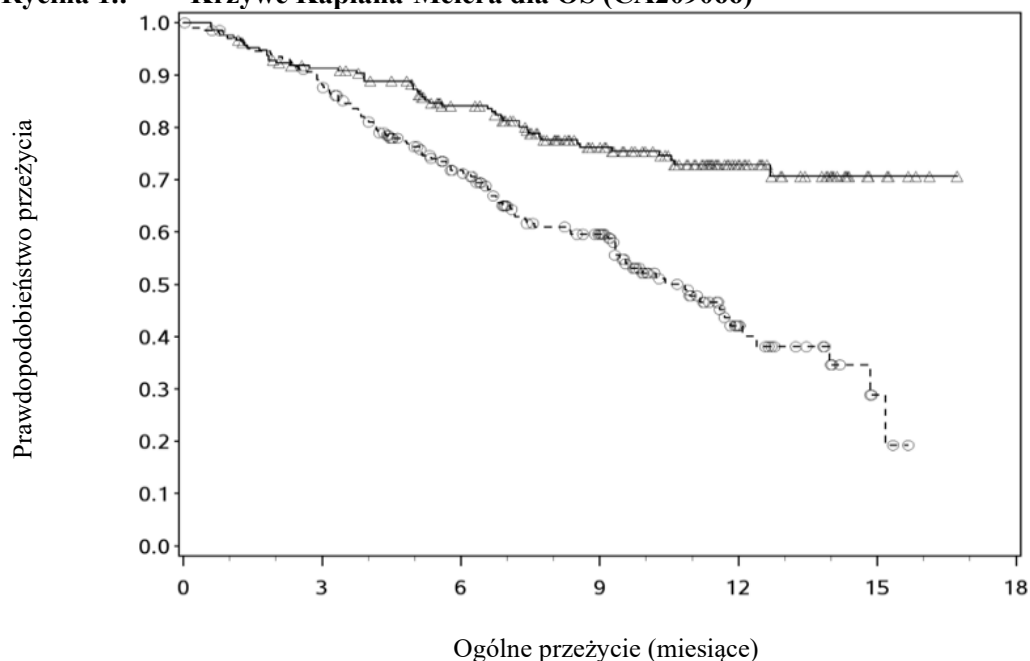
Zrandomizowano łącznie 418 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 210) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub dakarbazyny (n = 208) w dawce 1000 mg/m² co 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza oraz stadium M (M0/M1a/M1b albo M1c). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną i u których w ocenie badacza nie wystąpiły istotne działania niepożądane badanego leku. Oceny guza na podstawie

kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było OS. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były oceniany przez badacza PFS i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Charakterystyka wyjściowa była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 18-87), 59% stanowili mężczyźni, a 99,5% pacjentów było rasy białej. U większości pacjentów stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 (64%) lub 1 (34%). U 61% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. U 74% pacjentów występował czerniak skóry, a u 11% czerniak błony śluzowej; u 35% pacjentów występował czerniak PD-L1-dodatni ($\geq 5\%$ komórek guza z ekspresją błonową). Szesnaście procent pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie adiuwantowe; najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu adiuwantowym był interferon (9%). U 4% pacjentów występowały przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 37% pacjentów początkowa aktywność LDH przekraczała górną granicę normy w momencie włączenia do badania.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209066)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9.: Wyniki skuteczności (CA209066)

	niwolumab (n = 210)	dakarbazyna (n = 208)
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Współczynnik ryzyka		0,42
99,79% CI		(0,25; 0,73)
95% CI		(0,30; 0,60)
wartość p		< 0,0001
Mediana (95% CI)	Nieosiągnięta	10,8 (9,33; 12,09)
Wartość (95% CI)		
w 6 miesiącu	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
w 12 miesiącu	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Czas przeżycia bez progresji		
Zdarzenia	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Współczynnik ryzyka		0,43
95% CI		(0,34; 0,56)
wartość p		< 0,0001
Mediana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Wartość (95% CI)		
w 6 miesiącu	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
w 12 miesiącu	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Odpowiedź obiektywna		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Iloraz szans (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)
wartość p		<0,0001
Odpowiedź całkowita (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta (0 ⁺ –12,5 ⁺)	6,0 (1,1–10,0 ⁺)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,2–7,6)	2,1 (1,8–3,6)

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z chemioterapią (CA209037)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc., w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) oceniano w randomizowanym,

prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 (CA209037). W badaniu tym uczestniczyli pacjenci dorośli, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia ipilimumabem lub po zakończeniu takiego leczenia, a w przypadku występowania mutacji BRAF V600 – również progresję choroby w trakcie leczenia inhibitorem kinazy BRAF lub po zakończeniu takiego leczenia. Z badania wykluczeni byli pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych lub stwierdzonymi w przeszłości związanymi z ipilimumabem działaniami niepożądanymi wysokiego stopnia (stopnia 4. według kryteriów CTCAE w wersji 4.0), z wyjątkiem ustępujących nudności, uczucia zmęczenia, reakcji na wlew dożylny lub endokrynopatii.

Zrandomizowano łącznie 405 pacjentów do grupy niwolumabu (n = 272) podawanego dożylnie przez 60 minut w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub chemioterapii (n = 133). Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia obejmowała albo dakarbazynę (w dawce 1000 mg/m² co 3 tygodnie), albo karboplatinę (AUC 6 co 3 tygodnie) i paklitaksel (w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie). Randomizację stratyfikowano według statusu BRAF oraz statusu PD-L1 na komórkach guza i najlepszej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ipilimumabem.

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

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

W momencie końcowej analizy ORR przeanalizowano wyniki uzyskane od 120 pacjentów leczonych niwolumabem oraz od 47 pacjentów leczonych chemioterapią, których obserwowano przez okres co najmniej 6 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.: Najlepsza odpowiedź ogółem, czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi (CA209037)

	niwolumab (n = 120)	chemioterapia (n = 47)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (3,3%)	0
Odpowiedź częściowa (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)

	niwolumab (n = 120)	chemioterapia (n = 47)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	Nieosiągnięta	3,6 (Niedostępne)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

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

Zaktualizowana analiza (24-miesięczny okres obserwacji)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 1. mające na celu określenie dawki (MDX1106-03)

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

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209172)

Badanie CA209172 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z czerniakiem z przerzutami w III (nieoperacyjnym) lub IV stadium zaawansowania, po wcześniejszym leczeniu obejmującym przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 1008 leczonych pacjentów, 103 (10%) miało czerniaka gałki ocznej/błony naczyniowej, 66 (7%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 165 (16%) miało bezobjawowe, leczone lub nieleczone przerzuty do OUN, 13 (1,3%) miało leczone przerzuty do opon mózgowy-rdzeniowych, 25 (2%) miało chorobę autoimmunologiczną a u 84 (8%) wystąpiły działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.-4. związane z wcześniejszym leczeniem anty-CTLA-4. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W Tabeli 11. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie odsetka odpowiedzi ocenianego przez badacza w 12. tygodniu.

Tabela 11.: Odsetek odpowiedzi w 12. tygodniu - odpowiedź u wszystkich pacjentów poddawanych ocenie i w zależności od podgrupy (CA209172)

	Calkowity	Czerniak gałki ocznej/ błony naczyniowej	Stopień sprawności ECOG 2	Przerzuty do OUN	Choroba autoimmuno logiczna	Działanie niepożądane pochodzenia immunolo- gicznego stopnia 3.-4. związane z leczeniem anty-CTLA- 4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Odpowiedzi oceniano według kryteriów RECIST w wersji 1.1 dla 588/1008 (58,3%) pacjentów, którzy kontynuowali leczenie do 12. tygodnia i u których wykonano kolejne prześwietlenie w 12. tygodniu.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. lub niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. wobec ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209067). Różnice między obu grupami otrzymującymi niwolumab zostały ocenione opisowo. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania. Pacjenci musieli mieć ogólny stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Do badania włączono pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nieoperacyjnego lub z przerzutami czerniaka.

Wcześniejsze leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe było dozwolone, jeżeli zakończyło się co najmniej 6 tygodni przed randomizacją. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

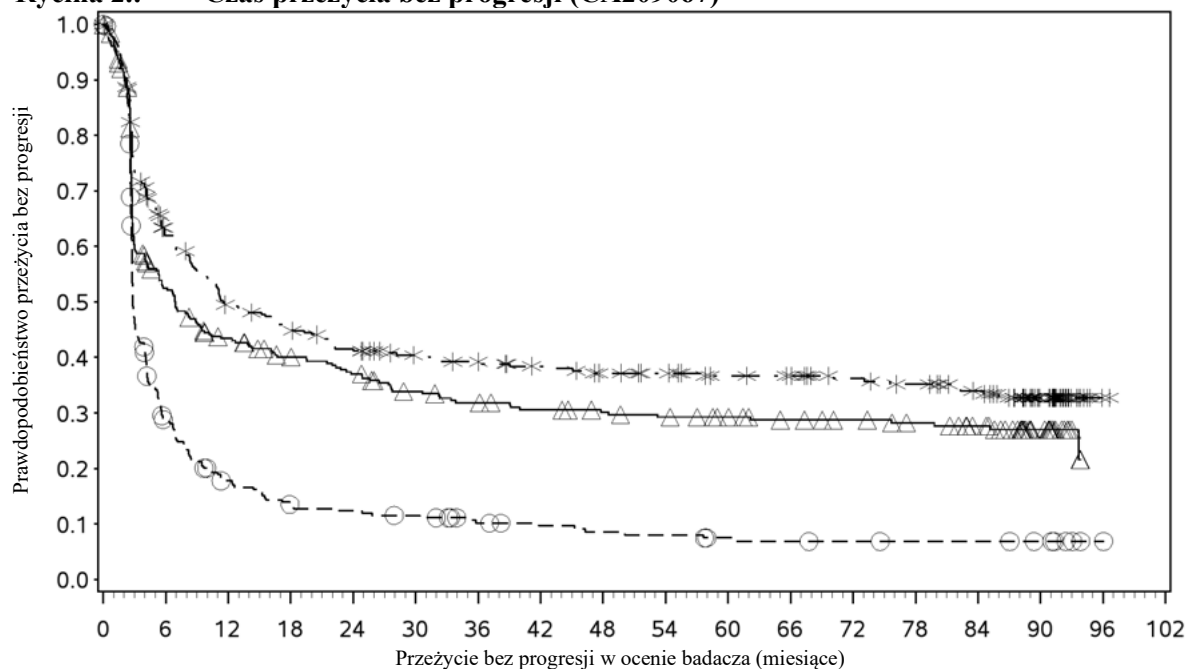
Zrandomizowano łącznie 945 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem ($n = 314$), niwolumabem w monoterapii ($n = 316$) lub ipilimumabem w monoterapii ($n = 315$). Pacjentom z grupy otrzymującej leczenie skojarzone podawano niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. przez 60 minut oraz ipilimumab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

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

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

Wyniki z analizy opisowej dotyczące PFS (z minimalnym okresem obserwacji 90 miesięcy) przedstawione są na Rycinie 2. (wszystkie populacje randomizowane), Rycinie 3. (punkt odcięcia 5% ekspresji PD-L1 na komórkach guza) i Rycinie 4. (punkt odcięcia 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Rycina 2.: Czas przeżycia bez progresji (CA209067)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

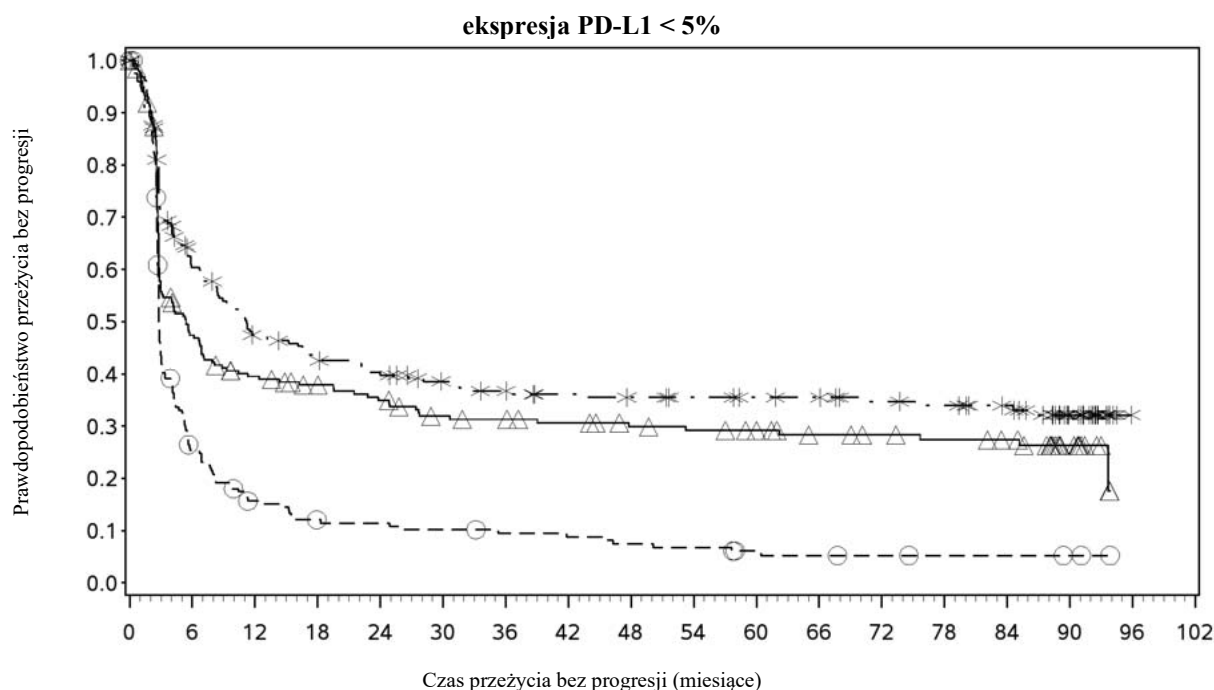
- *--- Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 189/314), mediana i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 49% (44, 55), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 36% (32, 42),
wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Niwolumab (zdarzenia: 208/316), mediana i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 42% (36, 47), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 29% (24, 35),
wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 27% (22, 33)
- Ipilimumab (zdarzenia: 261/315), mediana i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 18% (14, 23), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 8% (5, 12), wartość
PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 7% (4, 11)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Rycina 3.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067)

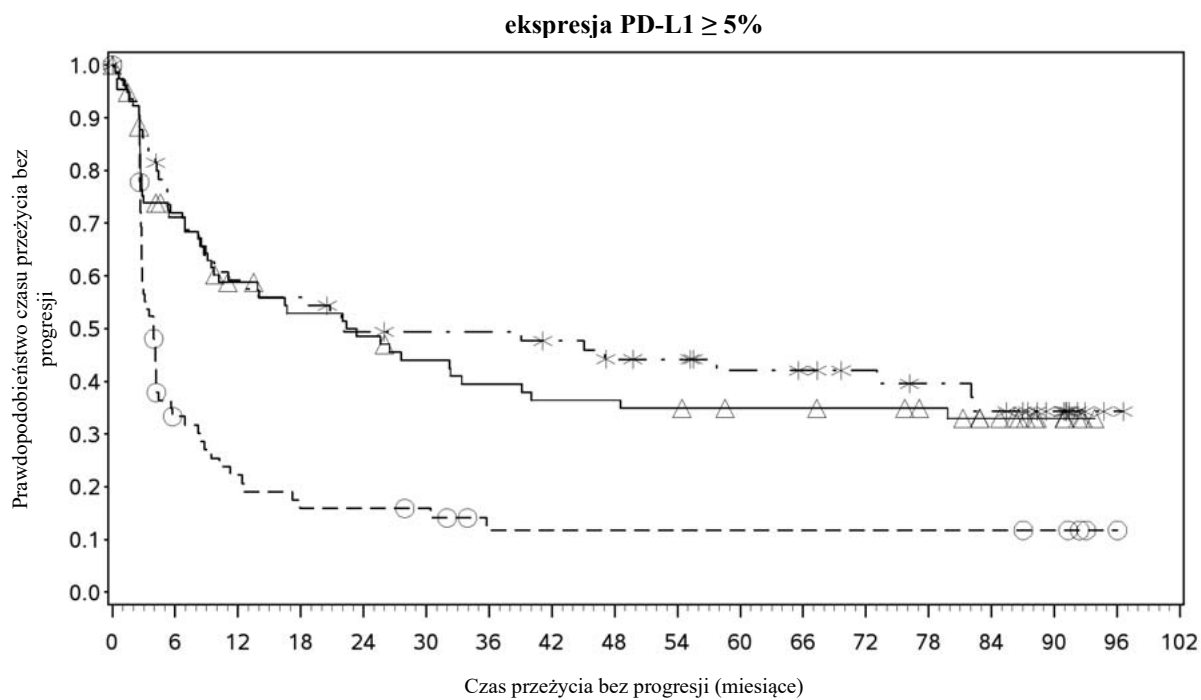


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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



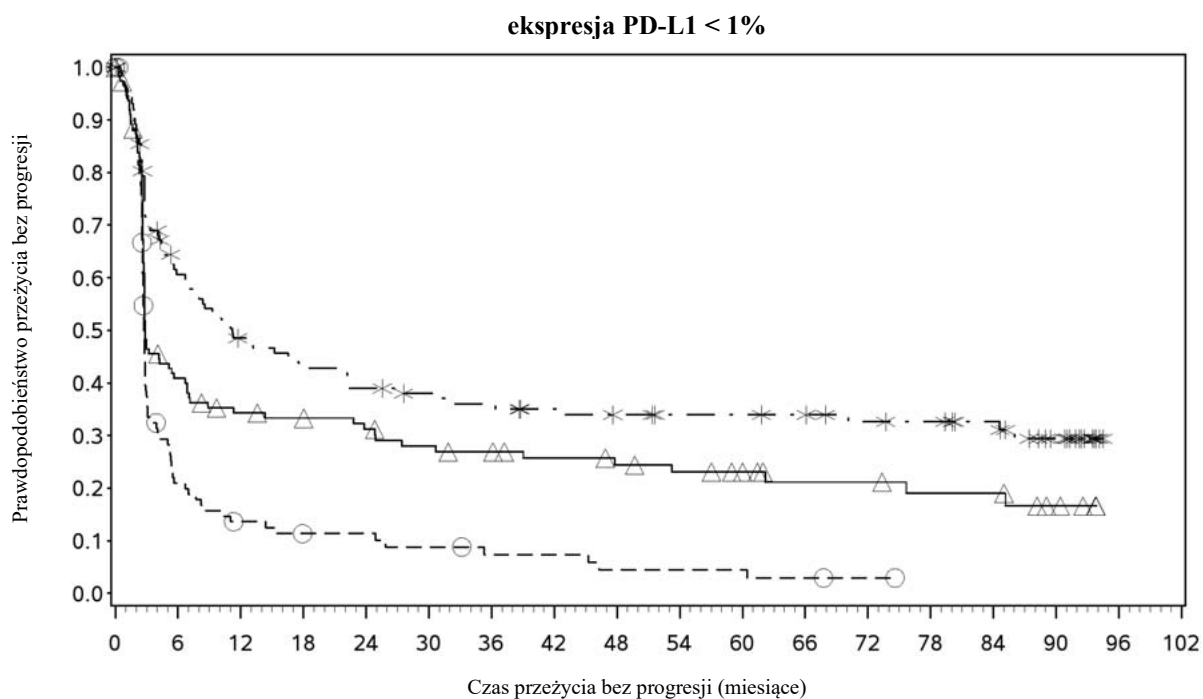
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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

Rycina 4.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

---*--- Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/123); mediana i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Niwolumab (zdarzenia: 85/117), mediana i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

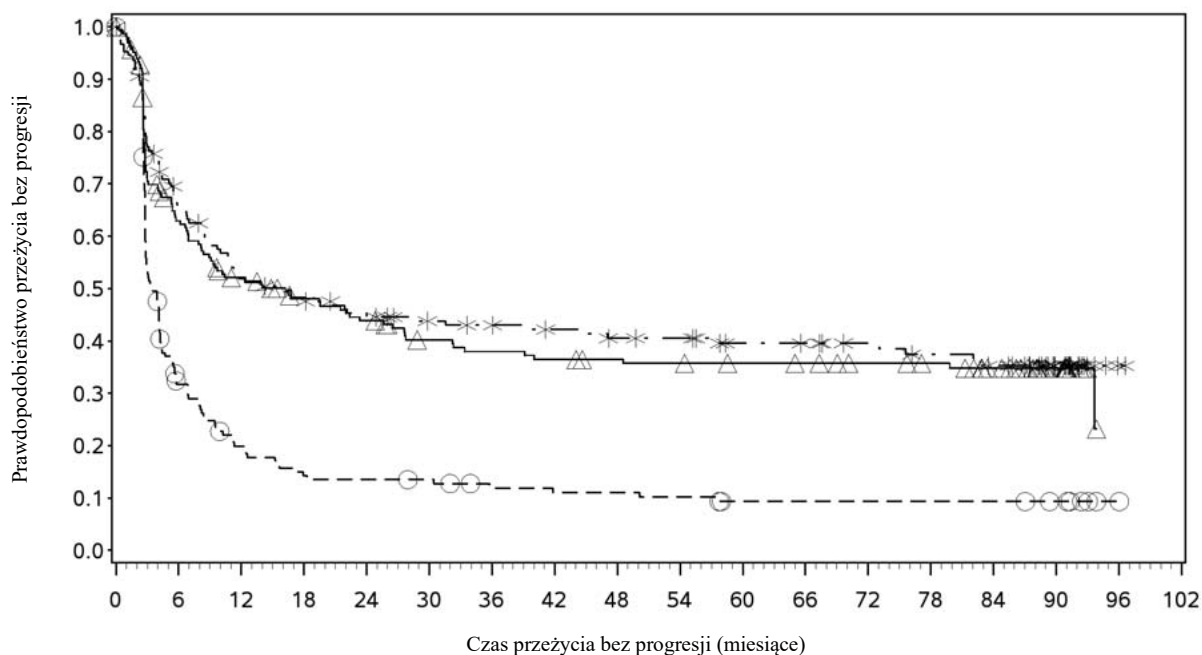
---○--- Ipilimumab (zdarzenia: 94/113), mediana i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

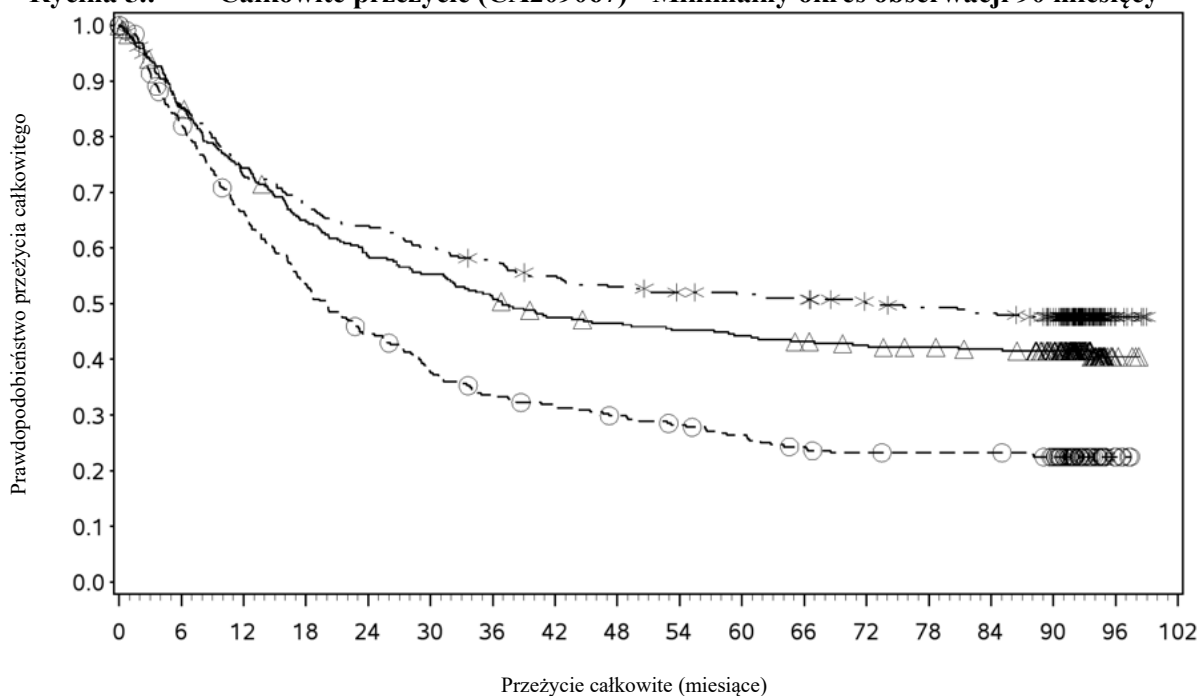
Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

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

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 90 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z pierwotną analizą. Wyniki OS z tej analizy przedstawiono na Rycinie 5. (wszyscy randomizowani pacjenci), Rycinie 6. i 7. (punkt odcięcia 5% i 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

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

Rycina 5.: Całkowite przeżycie (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

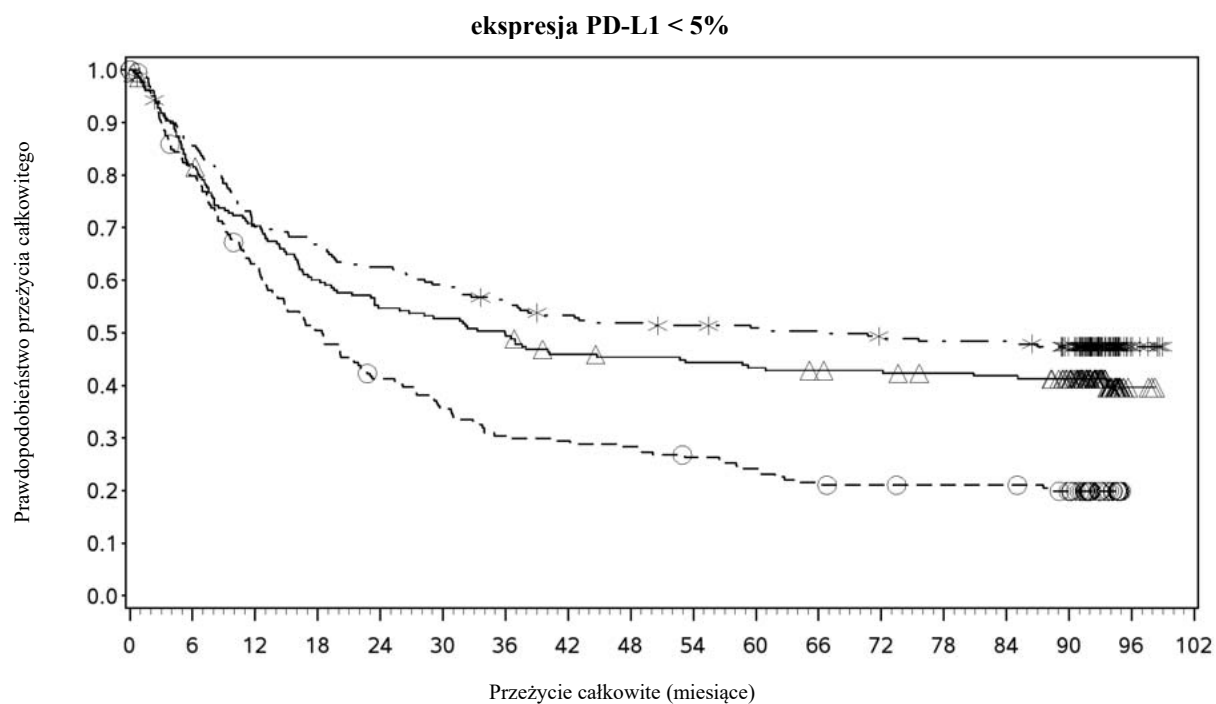
- *--- Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 162/314), mediana i 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 73% (68; 78), 24 miesiącu: 64% (59; 69), 36 miesiącu: 58% (52; 63),
60 miesiącu: 52% (46; 57) i 90 miesiącu: 48% (42; 53)
- △— Niwolumab (zdarzenia: 182/316), mediana i 95% CI: 36,93 miesiąca (28,25; 58,71)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 74% (69; 79), 24 miesiącu: 59% (53; 64), 36 miesiącu: 52% (46; 57),
60 miesiącu: 44% (39; 50) i 90 miesiącu: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (zdarzenia: 235/315), mediana i 95% CI: 19,94 miesiąca (16,85; 24,61)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 67% (61; 72), 24 miesiącu: 45% (39; 50), 36 miesiącu: 34% (29; 39),
60 miesiącu: 26% (22; 31) i 90 miesiącu: 22% (18; 27)

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

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

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Rycina 6.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

---*---
—△—
---○---

Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 109/210), mediana i 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)

Niwolumab (zdarzenia: 121/208), mediana i 95% CI: 35,94 miesiąca (23,06; 60,91)

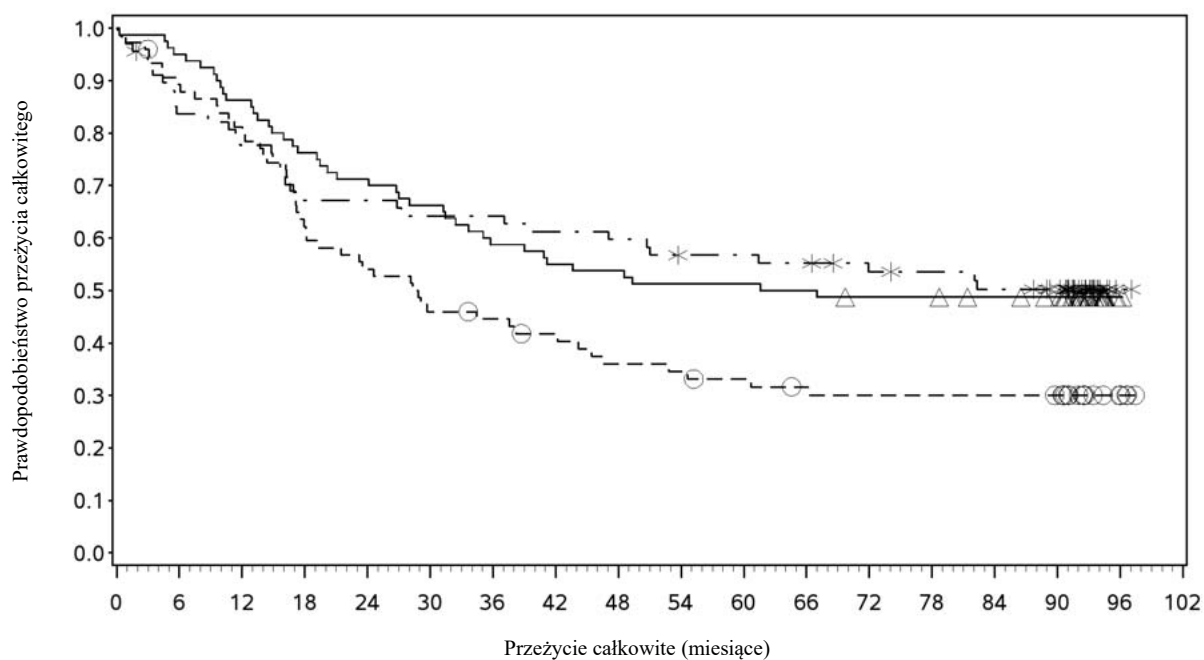
Ipilimumab (zdarzenia: 157/202), mediana i 95% CI: 18,40 miesiąca (13,70; 22,51)

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

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

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07);

ekspresja PD-L1 $\geq 5\%$



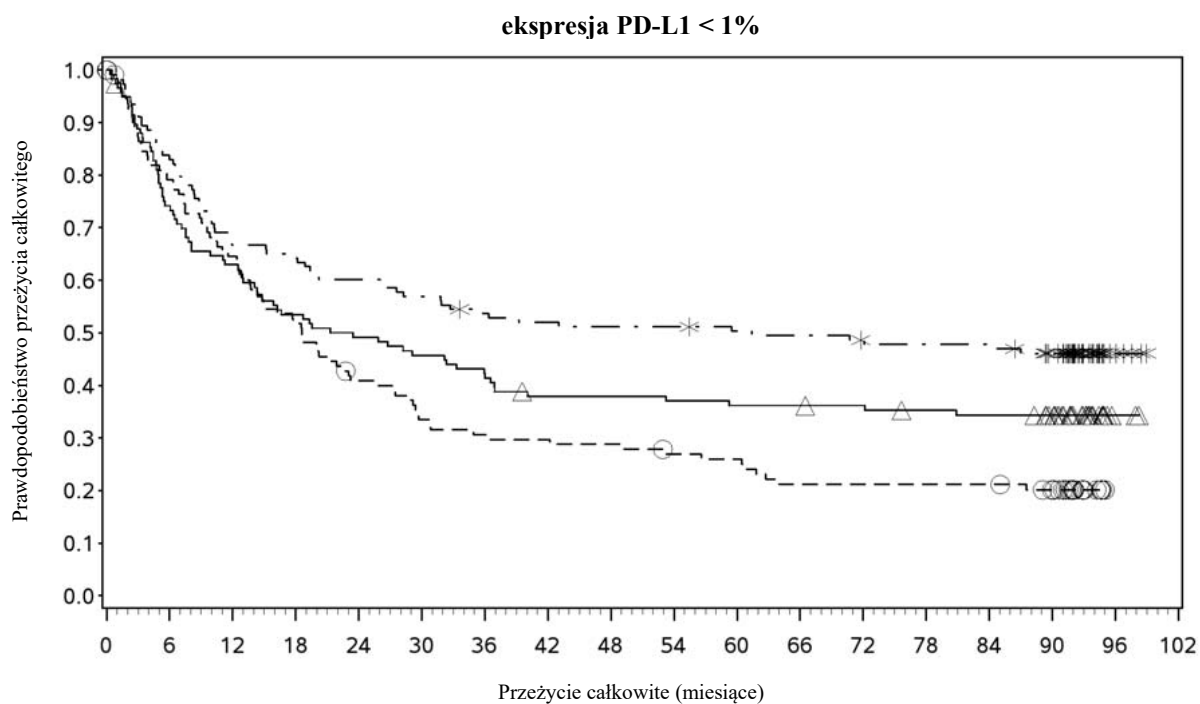
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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

Rycina 7.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

---*---

Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 66/123), mediana i 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)

—△—

Niwolumab (zdarzenia: 76/117), mediana i 95% CI: 23,46 miesiąca (13,01; 36,53)

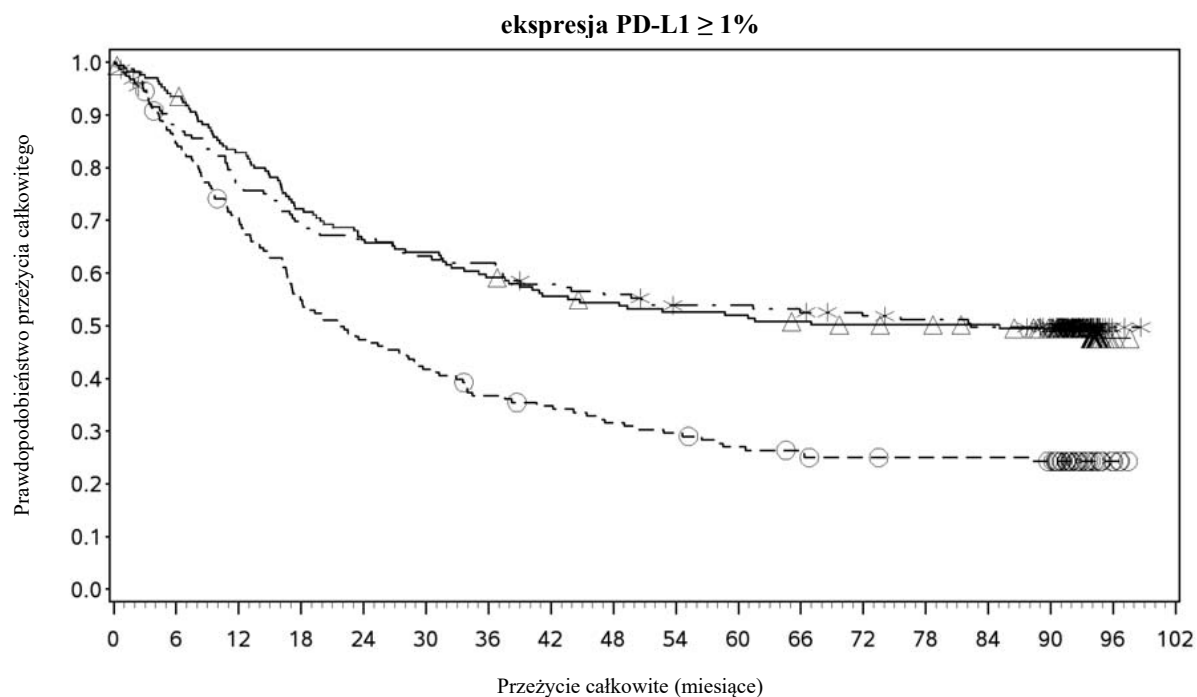
---○---

Ipilimumab (zdarzenia: 87/113), mediana i 95% CI: 18,56 miesiąca (13,67; 23,20)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76);

Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05);

Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99);



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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

Minimalny okres obserwacji do oceny ORR wynosił 90 miesięcy. Odpowiedzi zebrano w Tabeli 12.

Tabela 12.: Odpowiedź obiektywna (CA209067)

	niwolumab + ipilimumab (n = 314)	niwolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Odpowiedź obiektywna	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Iloraz szans (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Odpowiedź całkowita (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilizacja choroby (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (zakres), miesiące	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Odsetek ≥ 12 miesięcy trwania	68%	73%	44%
Odsetek ≥ 24 miesięcy trwania	58%	63%	30%
ORR (95% CI) w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
$\geq 5\%$	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
$\geq 1\%$	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

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

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

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano większą odpowiedź obiektywną niż dla ipilimumabu bez względu na stopień ekspresji PD-L1. Po 90 miesiącach obserwacji wartości ORR były większe dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z niwolumabem w monoterapii dla wszystkich poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza (Tabela 12.) z najlepszą odpowiedzią ogółu odpowiedzi całkowitej korelującą z poprawą współczynnika przeżycia.

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

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

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF:

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

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

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

Randomizowane badanie fazy 2. dotyczące leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz ipilimumabem (CA209069)

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

Leczenie uzupełniające czerniaka

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia niwolumabem w porównaniu do placebo (CA20976K)

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

wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (≥ 10 mg prednizonu na dobę lub odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi, a także pacjentów leczonych wcześniej z powodu czerniaka z wyjątkiem pacjentów po leczeniu chirurgicznym.

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

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

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 7,8 miesiąca), w przypadku niwolumabu w porównaniu z placebo wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS (minimalny okres obserwacji 15,6 miesiąca), w przypadku niwolumabu wykazano stałą poprawę RFS z HR wynoszącym 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. Wyniki analizy z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca podsumowano w Tabeli 13. i na Rycinie 8.

Tabela 13.: Wyniki skuteczności (CA20976K)

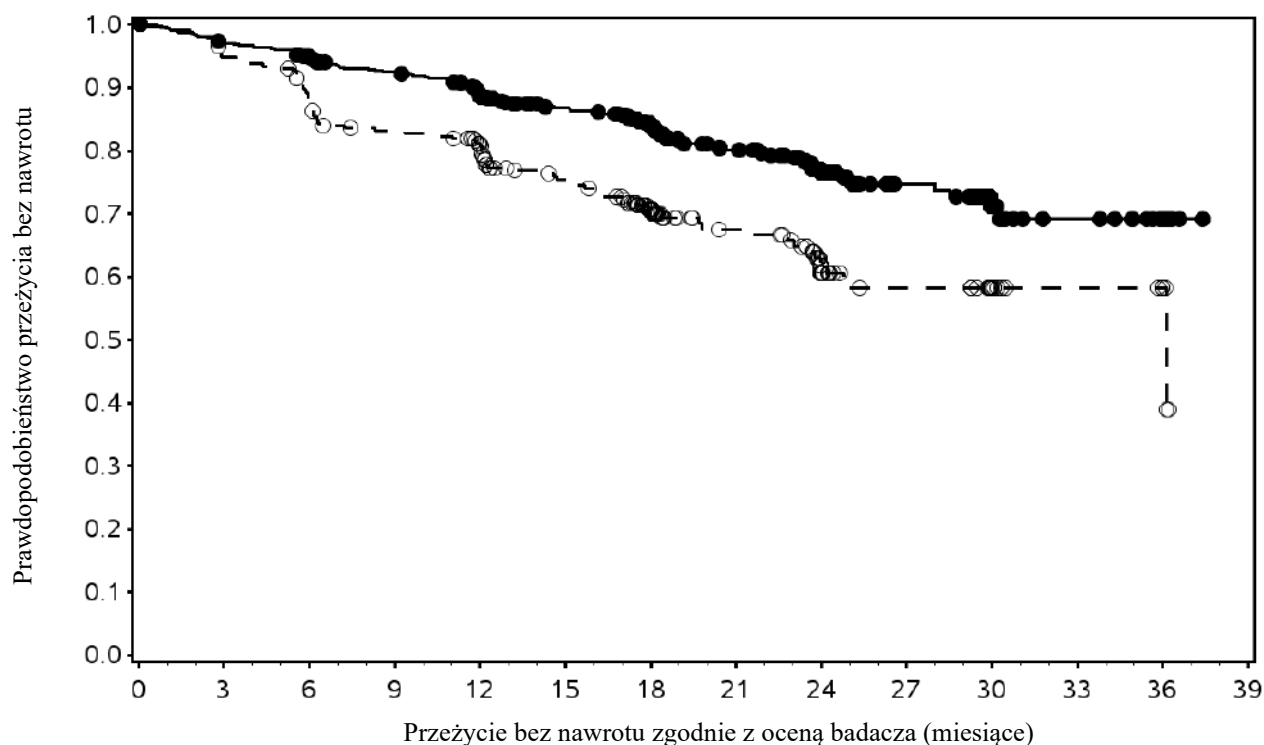
	niwolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 15,6 miesiąca		
Przeżycie bez nawrotu		
Zdarzenia	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Współczynnik ryzyka ^a		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Mediana (95% CI) miesiące	NR	36,14 (24,77; NR)
Wartość (95% CI) w 12. miesiącu ^b	88,8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

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

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

Rycina 8.: Przeżycie bez nawrotu (CA20976K)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

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

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

Eksploracyjne analizy RFS według ekspresji PD-L1 wykazały HR dla niwolumabu w porównaniu z placebo o wartości 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) u pacjentów (N = 167) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) u pacjentów (N = 135) z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ i 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) u pacjentów (N = 488) z nieokreśloną/niezgłoszoną/nieosiągalną do oceny ekspresją PD-L1.

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

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

randomizacją) i chorzy leczeni wcześniej przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 (w tym ipilimumabem lub dowolnym innym przeciwciałem lub lekiem działającym na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktu kontrolnego) byli wykluczeni z badania.

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

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

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 18 miesięcy), w przypadku niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem wykazano statystycznie istotną poprawę RFS z HR wynoszącym 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; $p < 0,0001$ na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang). W uaktualnionej, opisowej analizie RFS, z minimalnym okresem obserwacji 24 miesiące, potwierdzono poprawę RFS z HR wynoszącym 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) a dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe. Wyniki skuteczności z trwającego co najmniej 36 miesięcy okresu obserwacji (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa RFS) i 48 miesięcy (uprzednio zdefiniowana analiza końcowa OS) przedstawiono w Tabeli 14. oraz na Rycinie 9. i 10. (wszyscy randomizowani pacjenci).

Tabela 14.: Wyniki skuteczności (CA209238)

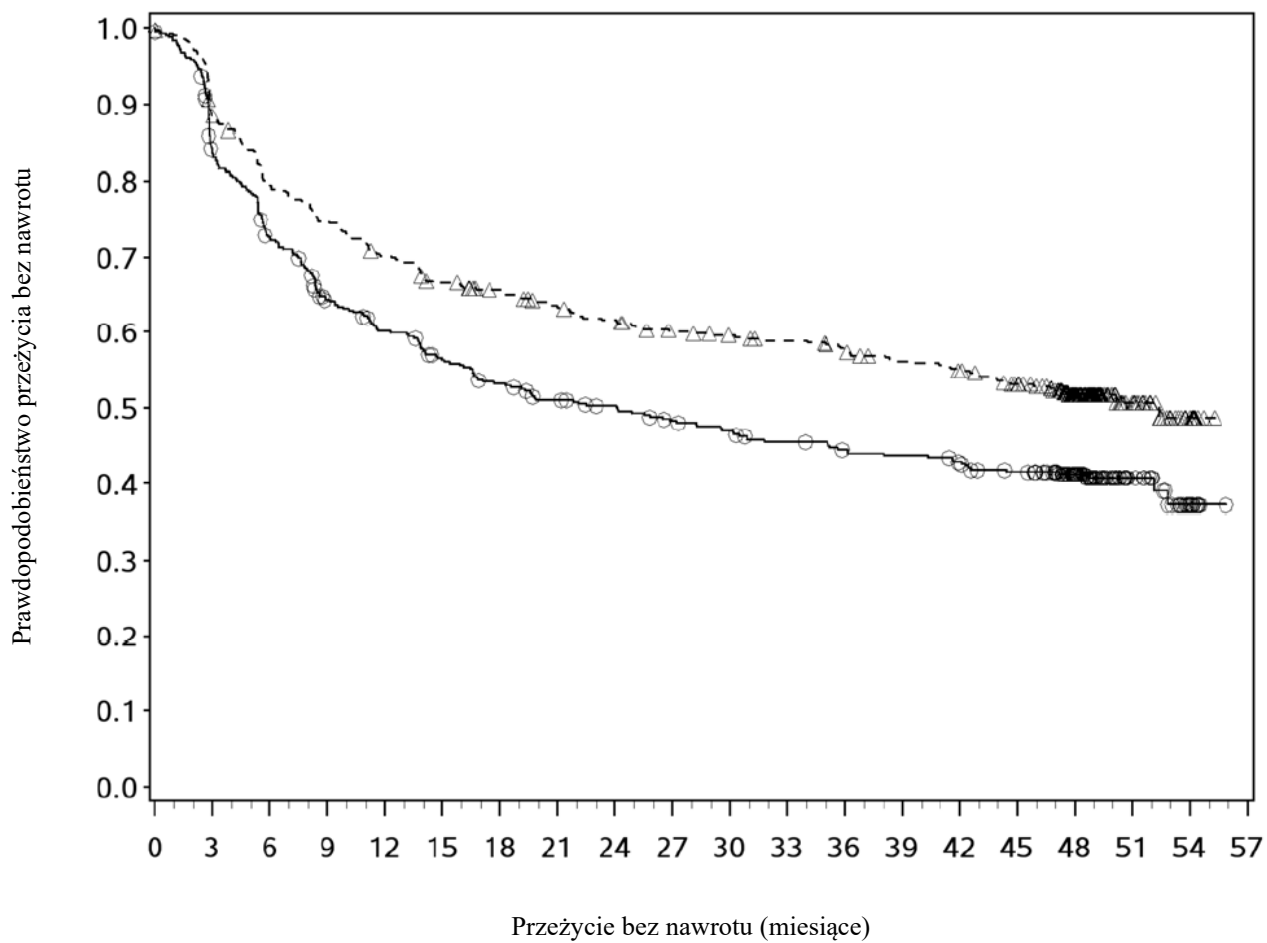
	niwolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Uprzednio zdefiniowana analiza końcowa		
Przeżycie bez nawrotu z minimalnym okresem obserwacji 36 miesięcy		
Zdarzenia	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Współczynnik ryzyka ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
wartość p		$p < 0,0001$
Mediana (95% CI) miesiące	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

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

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

W trwającym co najmniej 36 miesięcy okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę RFS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg mc. Korzyści dotyczące RFS wykazano w sposób spójny w podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wg ekspresji PD-L1 na komórkach guza, statusu mutacji BRAF i stopnia zaawansowania choroby. W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji przedstawionym na Rycinie 9. badanie stale wykazywało poprawę RFS u pacjentów z grupy niwolumabu w porównaniu z grupą ipilimumabu. Korzyść dotycząca RFS była długotrwała we wszystkich podgrupach pacjentów.

Rycina 9.: Przeżycie bez nawrotu (CA209238)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab

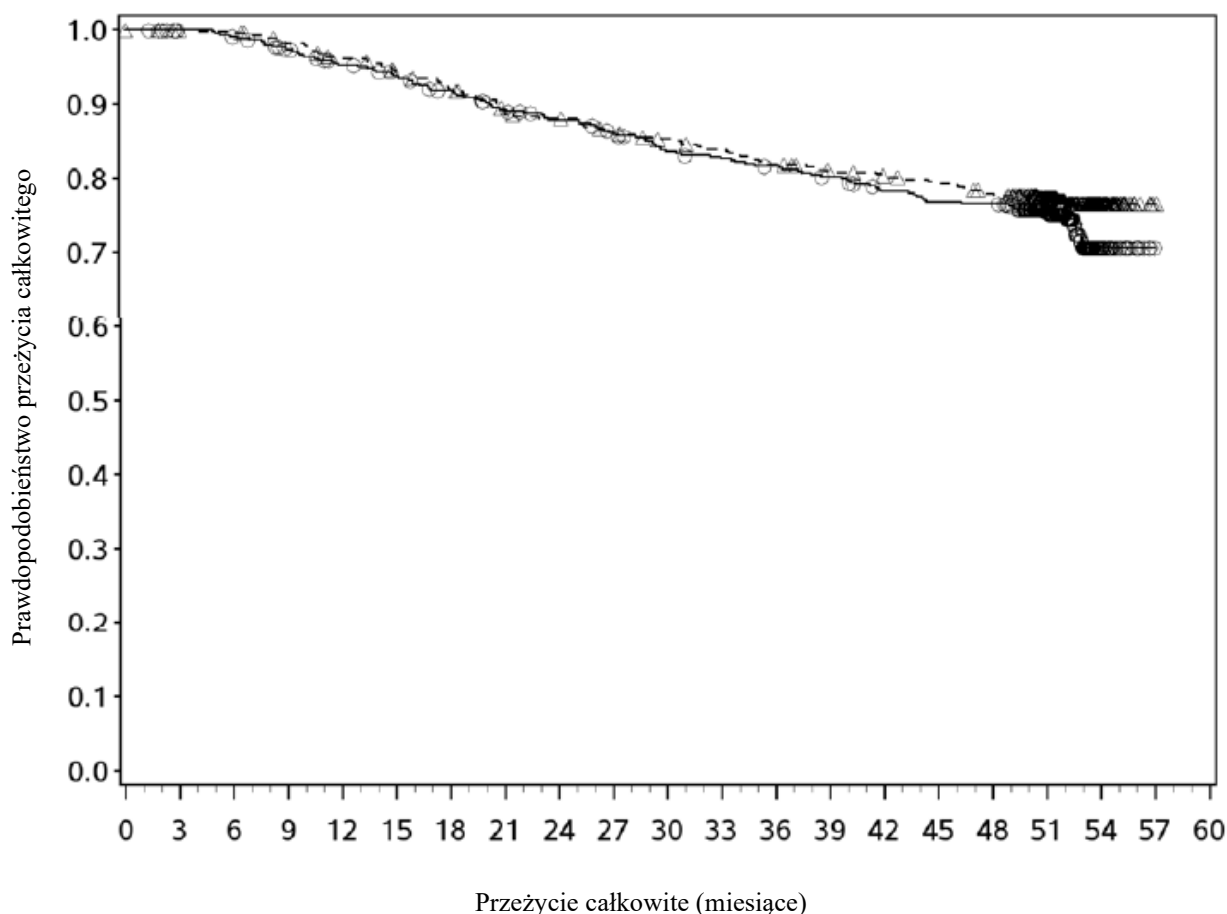
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Niwolumab —○— Ipilimumab

Rycina 10.: Przeżycie całkowite (CA209238)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab

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

Ipilimumab

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

---△--- Niwolumab —○— Ipilimumab

W trwającym co najmniej 48 miesięcy okresie obserwacji, przedstawionym na Rycinie 10., mediana OS nie została osiągnięta w żadnej grupie (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; wartość p: 0,3148). Dane dotyczące przeżycia całkowitego są zaburzone efektami działania kolejnych skutecznych terapii przeciwnowotworowych. Kolejną terapię ogólnoustrojową otrzymało odpowiednio 33% i 42% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciała anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) otrzymało odpowiednio 23% i 34% pacjentów w grupie niwolumabu i w grupie ipilimumabu.

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

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CA209816)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawanych przez 3 cykle oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209816). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, z mierzalną chorobą (według kryteriów RECIST w wersji 1.1), z potwierdzonym histologicznie, operacyjnym NDRP w stadium IB (≥ 4 cm), II lub IIIA [zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC (ang. *Union for International Cancer Control*)].

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

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

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

Zrandomizowano łącznie 358 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny ($n = 179$) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny ($n = 179$). Pacjenci z grupy niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 360 mg podawanej dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Pacjenci z grupy chemioterapii otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie aż do 3 cykli. Zależnie od decyzji badacza, chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała paklitaksel 175 mg/m² pc. lub 200 mg/m² pc. i karboplatinę AUC 5 lub AUC 6 (dowolna histologia); pemetreksed 500 mg/m² pc. i cisplatinę 75 mg/m² pc. (typ histologiczny niepłaskonabłonkowy); albo gemcytabinę 1000 mg/m² pc. lub 1250 mg/m² pc. i cisplatinę 75 mg/m² pc. (typ histologiczny płaskonabłonkowy). W grupie otrzymującej chemioterapię dwie dodatkowe opcje schematu leczenia obejmowały winorelbinę 25 mg/m² pc. lub 30 mg/m² pc. i cisplatinę 75 mg/m² pc.; albo docetaksel 60 mg/m² pc. lub 75 mg/m² pc. i cisplatinę 75 mg/m² pc. (dowolna histologia).

Oceny guza dokonano na początku badania, w ciągu 14 dni od zabiegu chirurgicznego, co 12 tygodni po zabiegu chirurgicznym przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i co roku przez 5 lat, aż do

nawrotu lub progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) na podstawie oceny BICR oraz odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. *pathological complete response rate*, pCR) na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded-independent pathology review*, BIPR). OS był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności, a eksploracyjne punkty końcowe obejmowały wykonalność zabiegu chirurgicznego.

Charakterystyka wyjściowa w populacji ITT była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 34-84 lata); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 7% miało ≥ 75 lat; 50% pacjentów było Azjatami, a 47% przedstawicielami rasy białej, 71% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (67%) lub 1 (33%); 50% pacjentów miało ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$, a 43% PD-L1 $< 1\%$, 5% pacjentów miało stadium zaawansowania choroby IB, 17% miało stadium zaawansowania IIA, 13% miało stadium zaawansowania IIB, a 64% stadium zaawansowania IIIA; u 51% występował typ histologiczny płaskonabłonkowy, a u 49% typ histologiczny niepłaskonabłonkowy; 89% paliło tytoń obecnie lub w przeszłości. Ostateczny zabieg chirurgiczny przeprowadzono u 83% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 75% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię. Układowe leczenie uzupełniające zastosowano u 14,8% pacjentów z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 25% pacjentów z grupy otrzymującej chemioterapię.

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

Analiza eksploracyjna podgrup według ekspresji PD-L1 i stopnia zaawansowania choroby

Kluczowe wyniki skuteczności w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i stopniem zaawansowania choroby II-IIIa na podstawie analizy eksploracyjnej z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIa* (CA209816)

	niwolumab + chemioterapia (n = 81)	chemioterapia (n = 86)
Czas przeżycia wolny od zdarzeń wg BICR		
Zdarzenia	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	0,49 (0,29; 0,83)	
Mediana (miesiące) ^b (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna wg BICR		
Odpowiedzi (95% CI) ^c	26 (32,1%) (22,2; 43,4)	2 (2,3%) (0,3; 8,1)
Różnica w pCR (95% CI) ^d	29,8% (19,0, 40,7)	

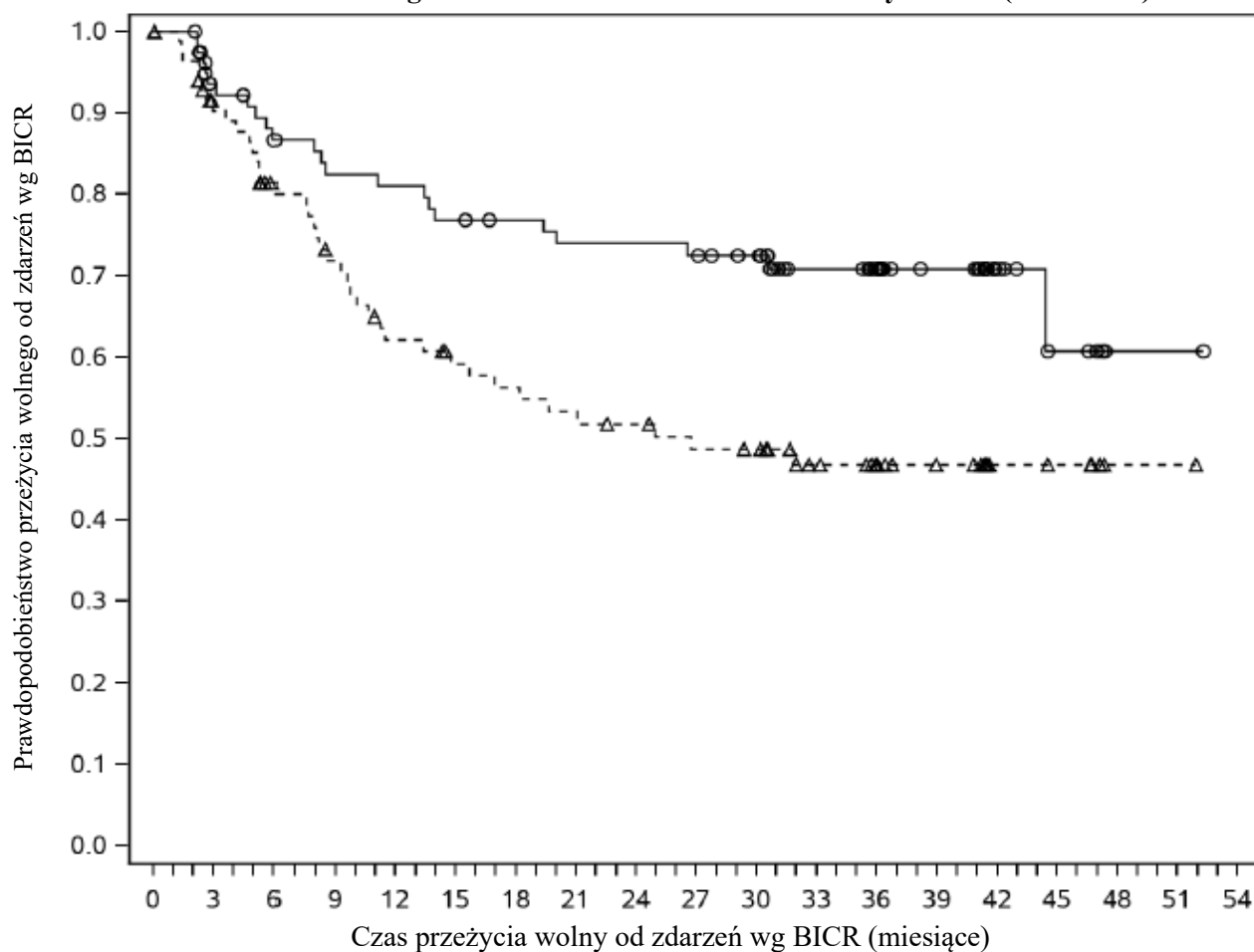
^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

- ^b Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
^c Na podstawie metody Cloppera-Pearsona.
^d Dwustronny przedział ufności 95% dla nieważonej różnicy obliczono stosując metodę Newcomba.
^{*} Wydanie 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC.

Minimalny okres obserwacji EFS wynosił 32,9 miesiąca, dane dostępne na dzień: 6 września 2022 r.
Dane pCR dostępne na dzień: 28 lipca 2020 r.

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

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



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chemioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

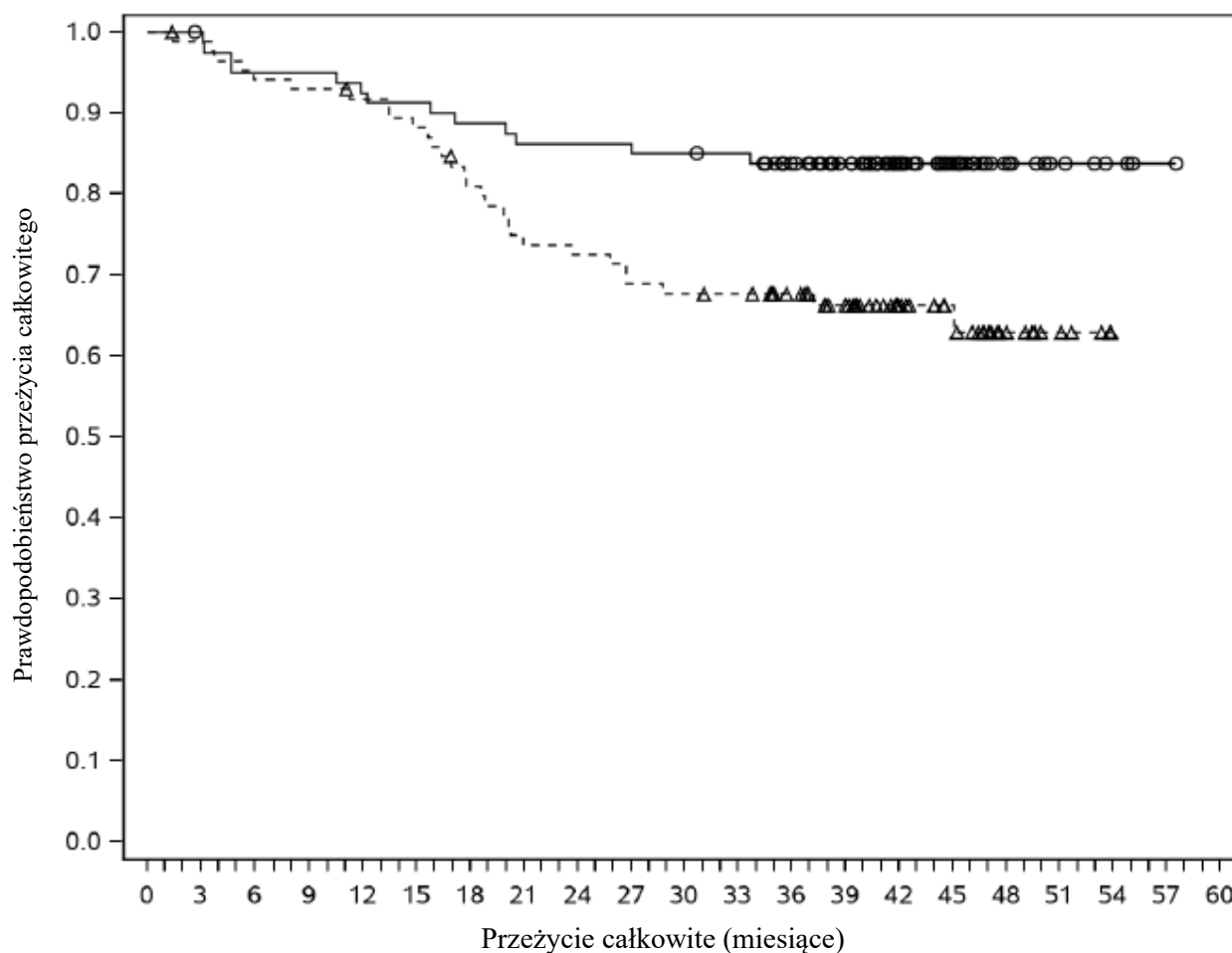
—○— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 22/81), mediana i 95% CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemioterapia (zdarzenia: 39/86), mediana i 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

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

W czasie aktualizacji analizy EFS przeprowadzono uprzednio zdefiniowaną analizę okresową OS (minimalny okres obserwacji 32,9 miesiąca). W eksploracyjnej analizie opisowej HR dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIa wynosił 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza i stadium zaawansowania choroby II-IIIa, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca, przedstawiono na Rycinie 12.

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



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Chemioterapia

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 13/81), mediana i 95% CI: NR

---△--- Chemioterapia (zdarzenia: 29/86), mediana i 95% CI: NR

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 06 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

Pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

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

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

Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i translokacjami w genie ALK, aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, nowotworowym zapaleniem opon mózgowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną oraz schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej. Do badania kwalifikowali się pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy na co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną < 10 mg prednizonu na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) oraz płci (mężczyźni vs kobiety).

Zrandomizowano łącznie 719 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ($n = 361$) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny ($n = 358$). Pacjentom z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawano dożylnie niwolumab w dawce 360 mg w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut co 6 tygodni podawanym dożylnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie przez 2 cykle. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle; pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP mieli ponadto możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała karboplatinę (AUC 5 lub 6) i pemetreksed 500 mg/m² pc.; lub cisplatinę 75 mg/m² pc. i pemetreksed 500 mg/m² pc. u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, albo karboplatinę (AUC 6) i paklitaksel 200 mg/m² pc. w przypadku płaskonabłonkowego NDRP.

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

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

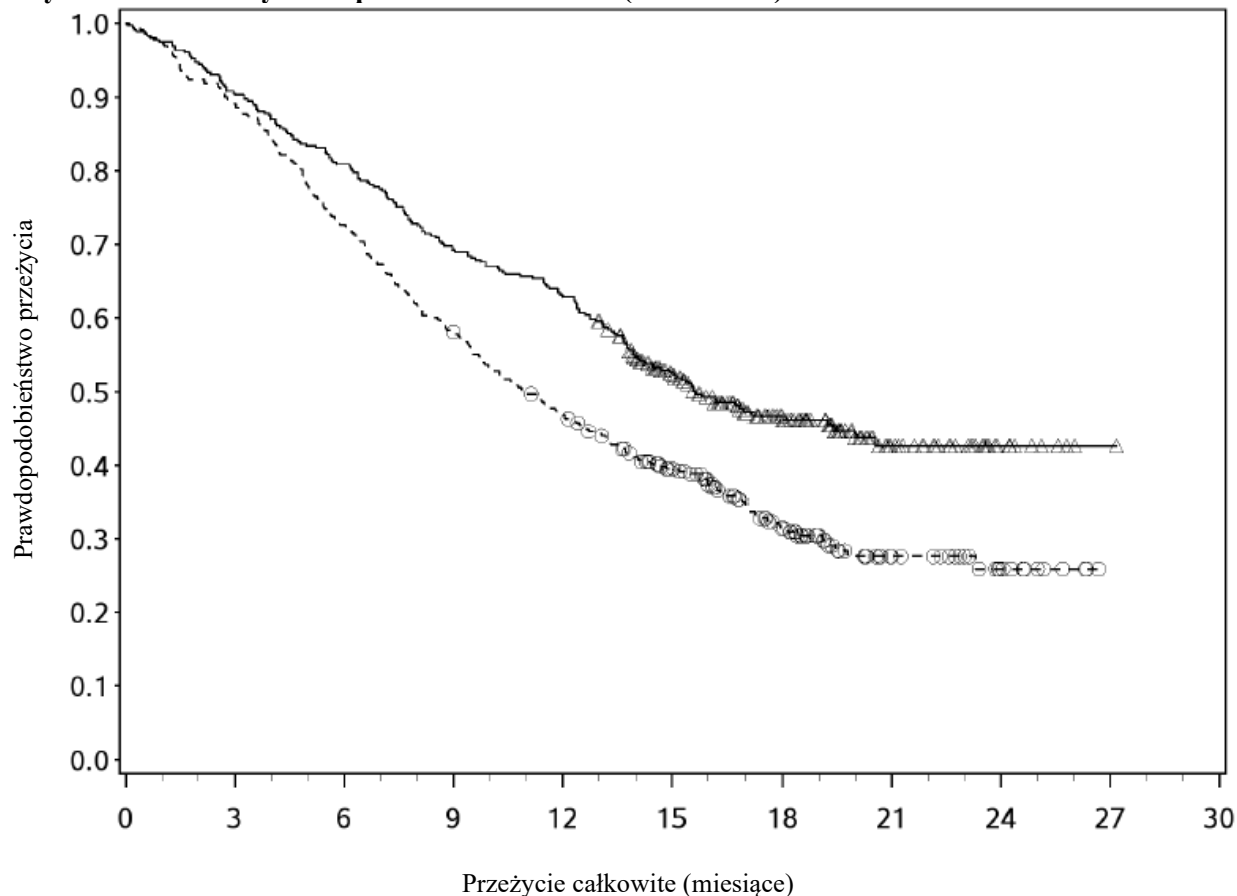
W badaniu CA2099LA pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowymi punktami końcowymi były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi według oceny BICR.

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

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na Rycinie 13. (uaktualniona analiza OS z minimalnym czasem obserwacji 12,7 miesiąca) oraz w Tabeli 16. (analiza pierwotna z minimalnym czasem obserwacji 8,1 miesiąca).

Uaktualnioną analizę skuteczności wykonano, gdy minimalny czas obserwacji dla każdego z pacjentów wynosił 12,7 miesiąca Rycina 13.). W momencie analizy współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) a dla PFS 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Rycina 13.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA2099LA)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chemioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

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

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

Tabela 16.: Wyniki skuteczności (CA2099LA)

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

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

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0329.

^c W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0252.

^d Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.

^e Odsetek z odpowiedzią całkowitą lub częściową; przedział ufności CI według metody Cloppera i Pearsona.

^f W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,025.

^g Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

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

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

W Tabeli 17. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 17.: Wyniki skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA2099LA)

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

^a Współczynnik ryzyka na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

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

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

Leczenie NDRP po wcześniejszej chemioterapii Plaskonabłonkowy NDRP

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab z docetakselem (CA209017)

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

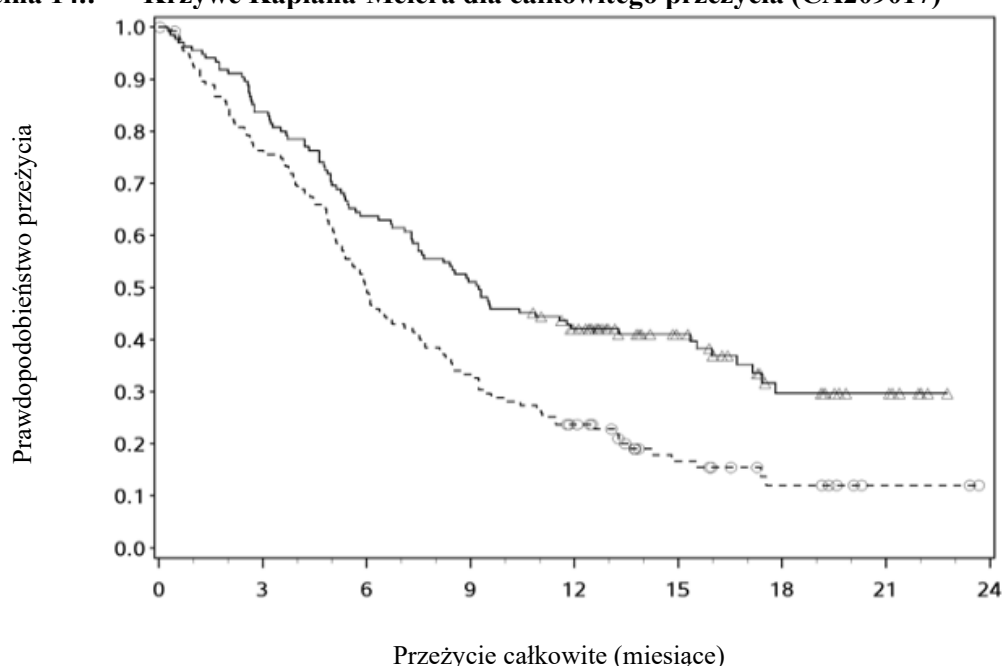
Zrandomizowano łącznie 272 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab (n = 135) w 60 minutowym wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej docetaksel (n = 137) w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza na

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

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

Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia przedstawiono na Rycinie 14.

Rycina 14.: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (CA209017)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaksel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 86/135), mediana i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Docetaksel (zdarzenia: 113/137), mediana i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

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

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

95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR = 1,76; 95%-CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% vs 16,7%). Ze względu na małą liczebność próby nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z tych danych.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.: Wyniki skuteczności (CA209017)

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

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

^a Sześciu pacjentów (4%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.
^{“+”} Oznacza obserwację cenzorowaną.

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

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209063)

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

Badanie fazy 2. prowadzone w pojedynczej grupie (CA209171)

Badanie CA209171 było, prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii u pacjentów z wcześniej leczonym, zaawansowanym lub z przerzutami płaskonabłonkowym NDRP. Bezpieczeństwo stosowania było pierwszorzędowym punktem końcowym a skuteczność drugorzędowym punktem końcowym. Spośród 811 pacjentów, 103 (13%) osiągnęło wynik 2 w skali sprawności ECOG, 686 (85%) miało < 75 lat a 125 (15%) miało ≥ 75 lat. U wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzono nowych działań niepożądanych a ogólny profil bezpieczeństwa niwolumabu był podobny w podgrupach. W Tabeli 19. poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie ORR ocenianego przez badacza.

Tabela 19.: ORR na podstawie odpowiedzi pacjenów poddawanych ocenie – całkowity i w zależności od podgrupy (CA209171)

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

^a obejmuje potwierdzoną i niepotwierdzoną odpowiedź, prześwietlenia były obowiązkowe jedynie w tygodniu 8./9. oraz tygodniu 52.

^b CR+PR, przedział ufności na podstawie metody Clopper'a i Pearson'a

Niepłaskonabłonkowy NDRP

Randomizowane badanie 3. fazy porównujące niwolumab z docetakselem (CA209057)

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

582 pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 292) lub docetakselem w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie (n = 290). Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza wykonywano stosując kryteria RECIST w wersji 1.1. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR oraz PFS. Dodatkowe zaplanowane analizy podgrup przeprowadzono w

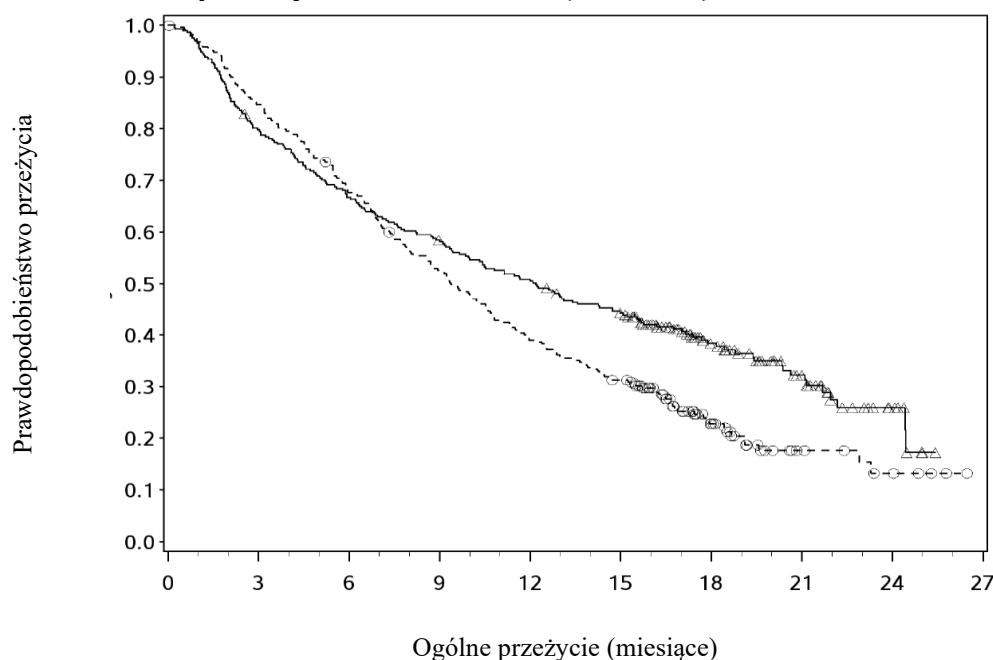
celu oceny skuteczności ekspresji PD-L1 na wcześniej określonym poziomie 1%, 5% i 10%. Ocena na podstawie poszczególnych przedziałów ekspresji PD-L1 nie była ujęta w planowanej wcześniej analizie ze względu na małą wielkość próbek w przedziałach.

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

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

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego przedstawiono na Rycinie 15.

Rycina 15.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209057)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab 3 mg/kg mc.

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaksel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 190/292), mediana i 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaksel (zdarzenia: 223/290), mediana i 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z docetakselem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 413 zdarzeń (93% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy). Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20.: Wyniki skuteczności (CA209057)

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

	niwolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Analiza zaktualizowana		
Najkrótszy okres obserwacji: 24,2 miesiąca		
Calkowite przeżycie^c		
Zdarzenia	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)		0,75 (0,63; 0,91)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	19,2% (14,8; 24,2)	12,4% (8,8; 16,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Czas przeżycia bez progresji		
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Analiza zaktualizowana		
Najkrótszy okres obserwacji: 62,7 miesiąca		
Calkowite przeżycie^d		
Zdarzenia	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Czas przeżycia bez progresji		
Wartość (95% CI) w 60 miesiącu	7,5 (4,5; 11,4)	Wszyscy pacjenci mieli albo progresję, byli cenzorowani lub zostali utraceni z obserwacji.

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

^b Wartość p na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego według poprzedniego leczenia

^c podtrzymującego oraz linii leczenia; odpowiadający jej poziom wartości granicznej O'Brien-Fleming wynosi 0,0408.

^d Szesnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.

^e Siedemnastu pacjentów (6%) randomizowanych do grupy docetakselu zostało przeniesionych w dowolnym momencie do grupy leczonej niwolumabem.

“+” Oznacza obserwację cenzorowaną.

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

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa leczona docetakselem, podczas gdy przeżycie było podobne w obu grupach u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza lub jej brakiem. Rosnąca ekspresja PD-L1 wiązała się z

wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie. W porównaniu z całością populacji mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była większa w przypadku niwolumabu niż docetakselu u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1 (18,3 miesiąca vs 5,6 miesiąca) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 (16,0 miesiąca vs 5,6 miesiąca).

Tabela 21. zawiera podsumowanie wyników odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Tabela 21.: Odsetek odpowiedzi obiektywnych i całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209057)

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

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

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

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

Złośliwy międzybłoniak płucnej

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią (CA209743)

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

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

Zrandomizowano łącznie 605 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 303) lub chemioterapią (n = 302). Pacjentom z grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem podawano niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni przez okres do 2 lat. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano do 6 cykli chemioterapii (każdy cykl trwał 21 dni). Chemioterapia obejmowała cisplatynę 75 mg/m² pc. i pemetreksed 500 mg/m² pc. lub karboplatinę AUC 5 i pemetreksed 500 mg/m² pc.

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

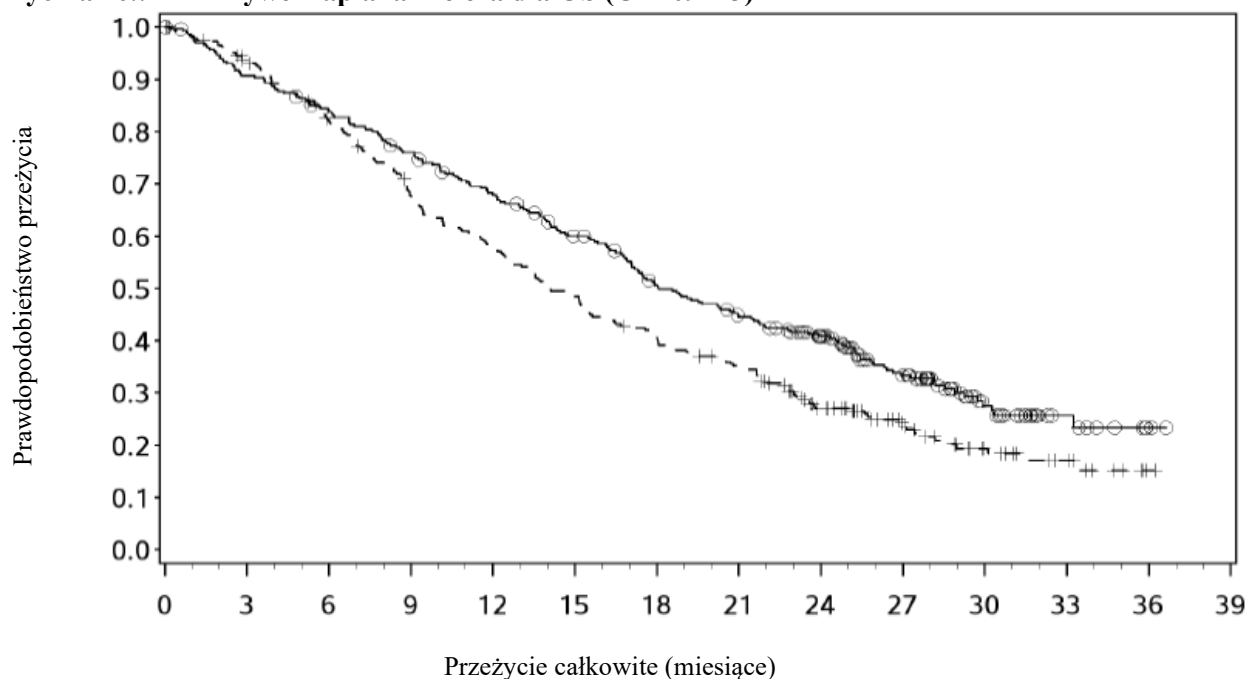
Charakterystyka wyjściowa w badaniu CA209743 była zasadniczo podobna we wszystkich grupach badanych. Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 25-89 lat), 72% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 26% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (85%) i mężczyźni (77%). Wyjściowy stan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

W badaniu CA209743 pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) według zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla międzybłoniaka płucnej. W Tabeli 21. przedstawiono analizę opisową dla tych drugorzędowych punktów końcowych.

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

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na Rycinie 16. oraz w Tabeli 22.

Rycina 16.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA209743)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Chemioterapia

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

---○--- Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 200/303), mediana i 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Chemioterapia (zdarzenia: 219/302), mediana i 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabela 22.: Wyniki skuteczności (CA209743)

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

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

^a Stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0345.

^c Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.

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

W Tabeli 23. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według histologii we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 23.: Wyniki skuteczności według histologii (CA209743)

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

^a Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona

^c Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera

W Tabeli 24. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według wyjściowej ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 24.: Wyniki skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209743)

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

^a Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera.

^c Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona.

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

Rak nerkowokomórkowy

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w monoterapii z ewerolimusem (CA209025)

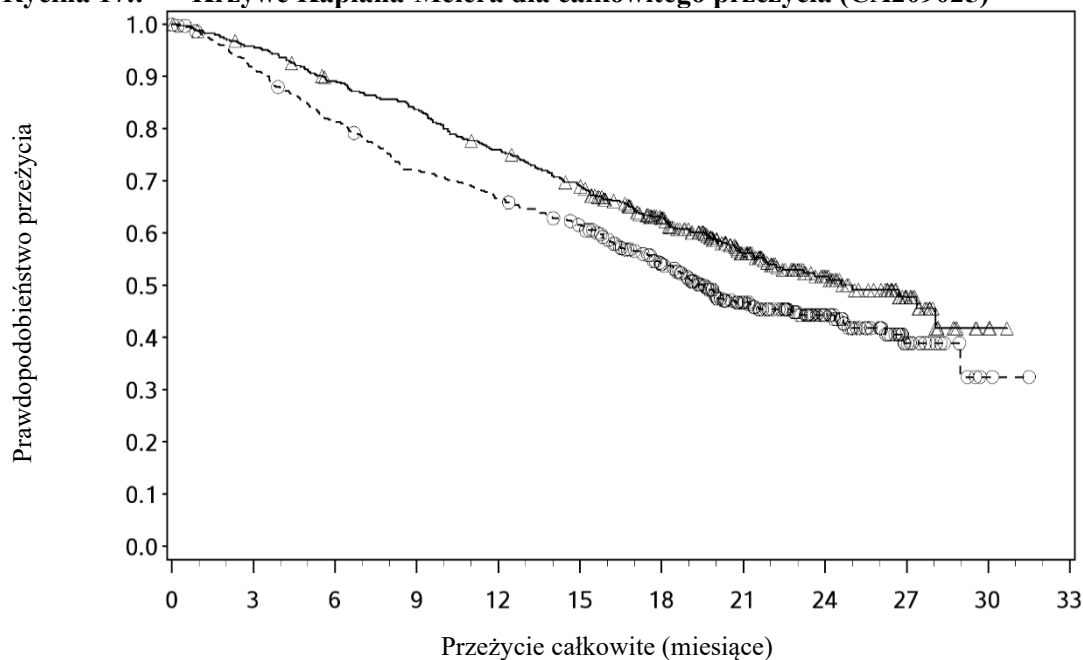
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii zaawansowanego RCC z komponentem jasnokomórkowym oceniono w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą otwartej próby (CA209025). Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano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

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

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo zrównoważona między grupami. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-88 lat); 40% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 9% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75%) i przedstawiciele rasy białej (88%), reprezentowane były wszystkie grupy ryzyka Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); 34% i 66% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego rzędu odpowiednio 70–80% oraz 90–100%. Większość pacjentów (72%) leczono uprzednio przy użyciu jednej terapii przeciwnowotworowej. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 2,6 roku w grupie z niwolumabem i ewerolimusem. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 0-29,6⁺ miesiąca) u pacjentów leczonych niwolumabem oraz 3,7 miesiąca (zakres: 6 dni-25,7⁺ miesiąca) u pacjentów leczonych ewerolimusem. Podawanie niwolumabu kontynuowano po wystąpieniu progresji u 44% pacjentów.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na Rycinie 17.

Rycina 17.: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (CA209025)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Ewerolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Niwolumab 3 mg/kg mc. (zdarzenia: 183/410), mediana i 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)

---○--- Ewerolimus 10 mg (zdarzenia: 215/411), mediana i 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego u pacjentów randomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z grupą leczoną ewerolimusem w zaplanowanej analizie etapowej przeprowadzonej po zaobserwowaniu 398 zdarzeń (70% zdarzeń przewidzianych do ostatecznej analizy) (Tabela 25. i Rycina 17.). Poprawę przeżycia całkowitego obserwowano bez względu na poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25.: Wyniki skuteczności (CA209025)

	niwolumab (n = 410)	ewerolimus (n = 411)
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	183 (45%)	215 (52%)
Współczynnik ryzyka	0,73	
98,52% CI	(0,57; 0,93)	
wartość p	0,0018	
Mediana (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Wartość (95% CI)		
w 6 miesiącu	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
w 12 miesiącu	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)

	niwolumab (n = 410)	ewerolimus (n = 411)
Odpowiedź obiektywna	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Iloraz szans (95% CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
wartość p	< 0,0001	
 Odpowiedź całkowita (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Odpowiedź częściowa (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Stabilizacja choroby (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Czas przeżycia bez progresji		
Zdarzenia	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Współczynnik ryzyka	0,88	
95% CI	(0,75; 1,03)	
wartość p	0,1135	
Mediana (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

NE = nieoznaczalne

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

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

Badanie fazy 3b/4. dotyczące bezpieczeństwa (CA209374)

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209214). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym. Do populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności należeli pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem z co najmniej 1 z 6 rokowniczych czynników ryzyka według kryteriów IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (okres od wstępnego rozpoznania raka nerkowokomórkowego do randomizacji trwający mniej niż rok, stan sprawności w skali Karnofsky'ego <80%, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowany poziom wapnia powyżej 10 mg/dl, liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy oraz bezwzględna liczba neutrofili powyżej górnej granicy normy). Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego <70% oraz pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badania. Pacjentów stratyfikowano według kryteriów rokowniczych IMDC oraz regionu.

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

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

Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem przedstawiono w Tabeli 26. (analiza pierwotna przy minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca i przy minimalnym okresie obserwacji 60 miesięcy) i na Rycinie 18. (minimalny okres obserwacji 60 miesięcy). Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 60 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z analizą pierwotną.

Tabela 26.: Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214)

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

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

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

^b Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznego rang.

^c Wartość p porównano z poziomem alfa 0,002 w celu określenia istotności statystycznej.

^d Różnica skorygowana na warstwę.

^e Na podstawie stratyfikowanego testu DerSimonian i Laird.

^f Wartość p porównano z poziomem alfa 0,001 w celu określenia istotności statystycznej.

^g Oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.

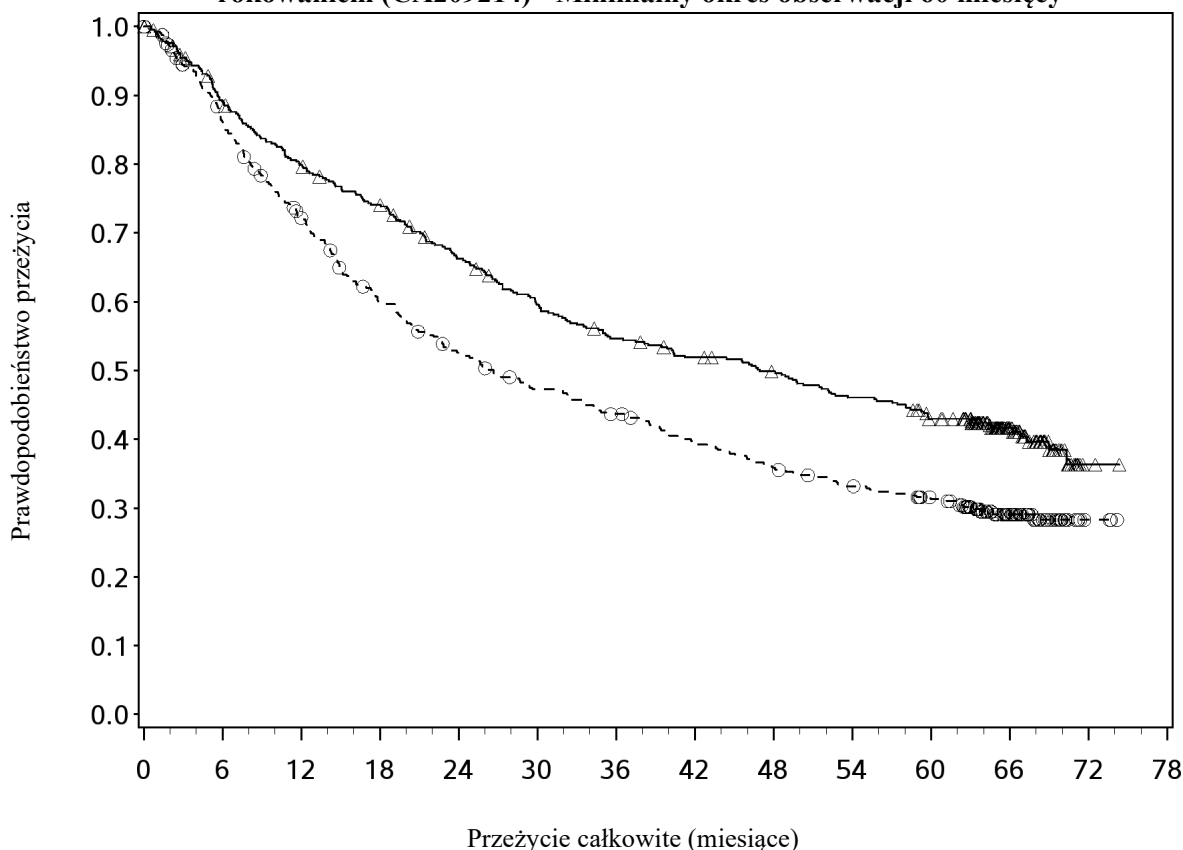
^h Wartość p porównano z poziomem alfa 0,009 w celu określenia istotności statystycznej.

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

NE = nieoznaczalne

* Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 26 lutego 2021.

Rycina 18.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214) - Minimalny okres obserwacji 60 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitynib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 242/425), mediana i 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitynib (zdarzenia: 282/422), mediana i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

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

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

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

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

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem z sunitynibem (CA2099ER)

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

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

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

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla PFS, OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu do grupy sunitynibu. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (minimalny czas obserwacji 10,6 miesiąca; mediana czasu obserwacji 18,1 miesiąca) przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27.: Wyniki skuteczności (CA2099ER)

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

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi

Miesiące (zakres)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)
-------------------	-----------------	-----------------

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu i kabozantynibu dzielony przez sunitynib.

^b Test logarytmicznych rang stratyfikowany względem wyniku w skali rokowniczej IMDC (0, 1-2, 3-6), stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ wobec $< 1\%$ lub nieokreślony) i regionu (Stany Zjednoczone/Kanada/Europa Zach./Europa Płn., reszta świata) według informacji w IRT.

^c Dwustronne wartości p na podstawie stratyfikowanego regularnego testu logarytmicznych rang.

^d Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.

^e Próg istotności statystycznej wartości p $< 0,0111$.

^f CI metodą Cloppera-Pearsona.

^g Różnica w odsetkach odpowiedzi obiektywnych z poprawką na warstwy stratyfikacji (niwolumab + kabozantynib - sunitynib) metodą DerSimoniana i Lairda.

^h Dwustronna wartość p na podstawie testu CMH.

NE = nie do oszacowania

Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 26.). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

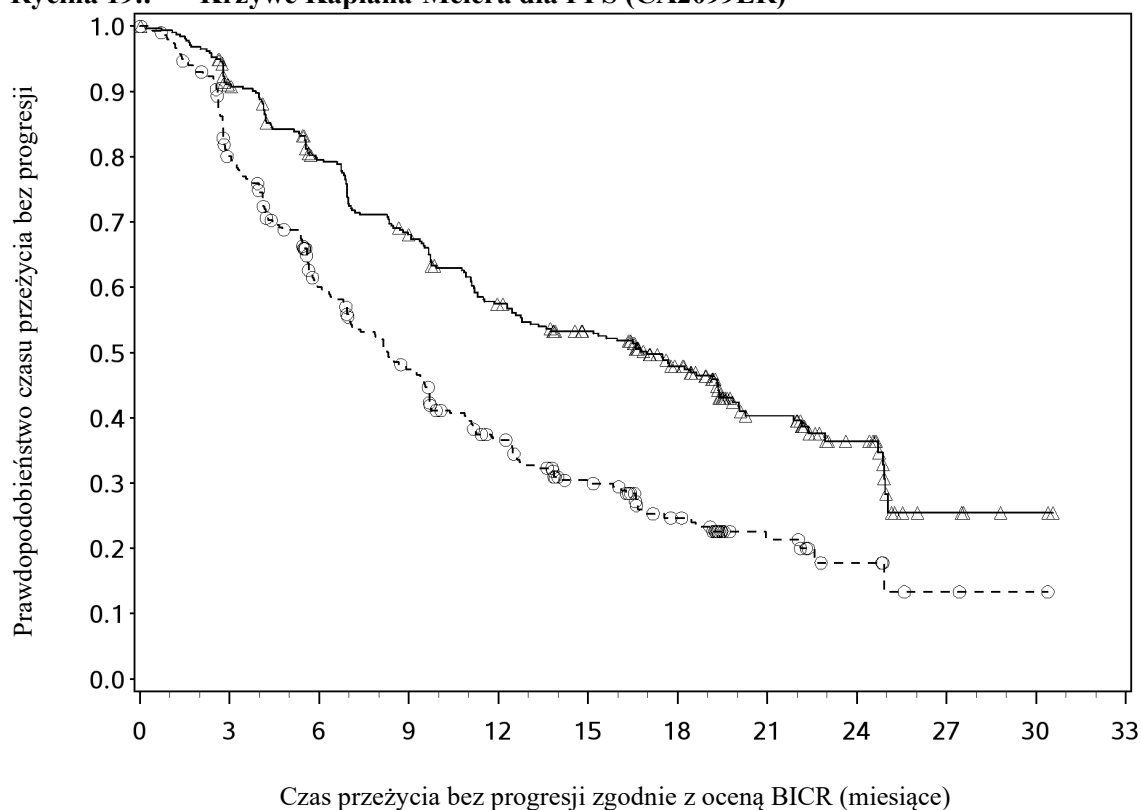
Przewagę PFS w grupie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od kategorii rokowniczej IMDC. Mediana PFS w grupie z korzystnym rokowaniem nie została osiągnięta dla niwolumabu w skojarzeniu kabozantynibem a dla sunitynibu wyniosła 12,81 miesiąca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

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

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

Kolejną analizę PFS i OS wykonano po osiągnięciu przez wszystkich pacjentów minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 16,0 miesięcy i mediany czasu obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca (patrz Ryciny 19. i 20.). Współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności (PFS i OS) w podgrupach wyróżnionych według kategorii rokowniczych IMDC i stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza potwierdziły wcześniejsze wyniki. W zaktualizowanej analizie mediana PFS została osiągnięta w grupie z korzystnym rokowaniem.

Rycina 19.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (CA2099ER)

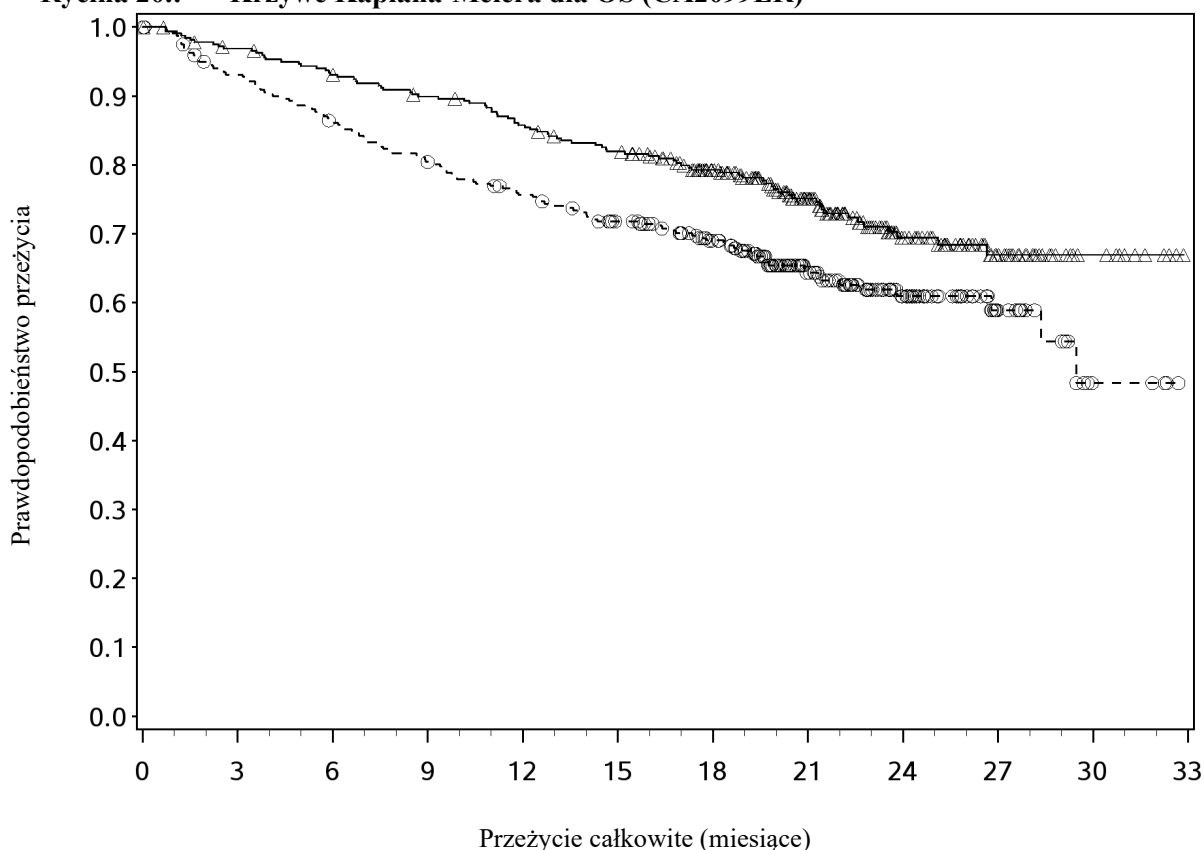


Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

Rycina 20.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA2099ER)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitynib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 86/323), mediana i 95% CI: NA

---○--- Sunitynib (zdarzenia: 116/328), mediana i 95% CI: 29,47 (28,35; NA)

Klasyczny chłoniak Hodgkina

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

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

CA209039 jest wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 1b, z wielokrotnymi dawkami wzrastającymi niwolumabu, stosowanego u pacjentów z nawrotowymi/opornymi nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego. Do badania włączono

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

Połączono dane uzyskane od 80 pacjentów kohorty B w badaniu CA209205 oraz 15 pacjentów z badania CA209039 otrzymujących brentuksymab z wedotyną po ASCT. Przedstawiono również dane uzyskane od 100 pacjentów kohorty C w badaniu CA209205, u których stosowano brentuksymab z wedotyną przed ASCT i (lub) po ASCT. Charakterystyka wyjściowa populacji była podobna w obu badaniach i kohortach (patrz Tabela 28. poniżej).

Tabela 28.: Charakterystyka wyjściowa pacjentów kohorty B, kohorty C w badaniu CA209205 i CA209039

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

^a U 18/80 (22,5%) pacjentów kohorty B w badaniu CA209205 w stanie wyjściowym występowały objawy B.

^b U 25/100 (25%) pacjentów kohorty C w badaniu CA209205 w stanie wyjściowym występowały objawy B.

Skuteczność w obu badaniach oceniana była przez tą samą IRRC. Wyniki przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 29.: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym/opornym klasycznym chłoniakiem Hodgkina

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

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

^a „+” oznacza obserwację cenzorowaną.

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

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

NE = nieoznaczalne

Uaktualnione wyniki dotyczące bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji kohorty B (minimalny okres obserwacji 68,7 miesiąca) i kohorty C (minimalny okres obserwacji 61,9 miesiąca) w badaniu CA209205 przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30.: Zaktualizowane wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina z dłuższego okresu obserwacji w badaniu CA209205

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

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

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

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

^b Określone dla pacjentów z CR lub PR.

NE = nieoznaczalne

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

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

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

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

Trzystu sześćdziesięciu jeden pacjentów zrandomizowano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie (n = 240) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów leczenia wybranych przez badacza: cetuksymab w dawce nasycającej 400 mg/m² pc., a następnie 250 mg/m² pc. (n = 15) co tydzień lub metotreksat w dawce od 40 do 60 mg/m² pc. co tydzień (n = 52), lub docetaksel w dawce od 30 do 40 mg/m² pc. co tydzień (n = 54). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego leczenia cetuksymabem. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano 9 tygodni po randomizacji, a następnie co 6 tygodni. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na

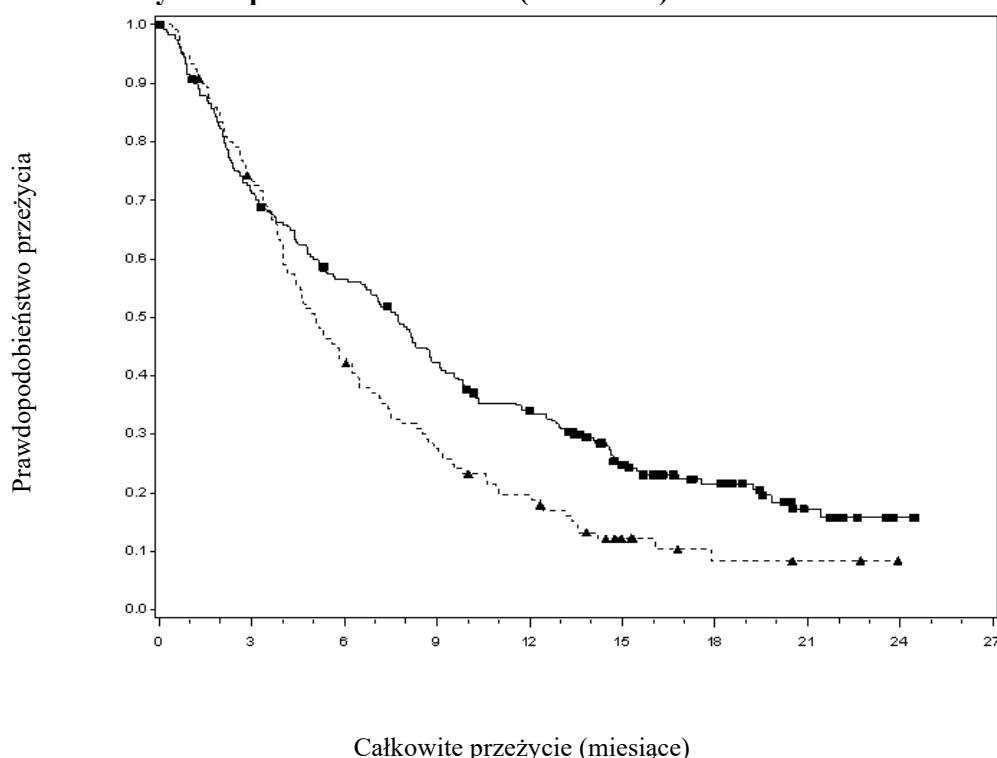
podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności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

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

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

W trwającym co najmniej 11,4 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na Rycinie 21. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 31.

Rycina 21.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA209141)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

Tabela 31.: Wyniki skuteczności (CA209141)

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

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.

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

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

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

Pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach guza według wszystkich ustalonych poziomów ekspresji w grupie niwolumabu cechowali się wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy przeżycia niż grupa otrzymująca leczenie wybrane przez badacza. Skala korzyści dotyczących OS była spójna dla poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ (patrz Tabela 32.).

Tabela 32.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209141)

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

W eksploracyjnej analizie post hoc z użyciem niezwalidowanego testu przeanalizowano zarówno poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, jak i poziom ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych związanych z guzem (ang. tumor-associated immune cell, TAIC) w odniesieniu do skali efektu leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza. Analiza ta wykazała, że nie tylko poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza, ale również poziom ekspresji PD-L1 w TAIC wydaje się być związany z korzyściami z leczenia niwolumabem w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza (patrz Tabela 33.). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach oraz eksploracyjną charakterystykę tej analizy nie można wyciągać ostatecznych wniosków z tych danych.

Tabela 33.: Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza i TAIC (CA209141)

	Mediana OS ^a (miesiące)		Mediana PFS ^a (miesiące)		ORR (%)	
	HR ^b (95% CI)		HR ^b (95% CI)		(95% CI) ^c	
	Niwolumab	wybór badacza	niwolumab	wybór badacza	niwolumab	wybór badacza
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC występujące licznie^d (61 niwolumab, 47 wybór badacza)	9,10 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 mała liczba^d (27 niwolumab, 14 wybór badacza)	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 występujące licznie^d (43 niwolumab, 25 wybór badacza)	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 mała liczba^d (27 niwolumab, 10 wybór badacza)	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 i PFS oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.

^b Współczynnik ryzyka w poszczególnych podgrupach określono na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z leczeniem jako jedyną współmienną.

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

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

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

Rak urotelialny

Leczenie zaawansowanego raka urotelialnego

Badanie fazy 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209275)

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

Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby.

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

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

Tabela 34.: Wyniki skuteczności (CA209275)^a

	niwolumab (n = 270)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	54 (20,0%) (15,4; 25,3)
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (3,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	46 (17,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	60 (22,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi ^b Miesiące (zakres)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi Miesiące (zakres)	1,9 (1,6; 7,2)
Czas przeżycia bez progresji Zdarzenia (%)	216 (80)
Mediana (95% CI) miesiące	2,0 (1,9; 2,6)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	26,1 (20,9; 31,5)
Całkowite przeżycie ^c Zdarzenia (%)	154 (57)
Mediana (95% CI) miesiące	8,6 (6,05; 11,27)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	41,0 (34,8; 47,1)
Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza	
	< 1% ≥ 1%
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	16% (10,3, 22,7) n = 146 25% (17,7, 33,6) n = 124
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące (zakres)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺) Nieosiągnięta (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Czas przeżycia bez progresji Mediana (95% CI) miesiące	1,9 (1,8; 2,0) 3,6 (1,9; 3,7)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	22,0 (15,6; 29,2) 30,8 (22,7; 39,3)
Całkowite przeżycie Mediana (95% CI) miesiące	5,9 (4,37; 8,08) 11,6 (9,10; NE)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	34,0 (26,1; 42,1) 49,2 (39,6; 58,1)

“+” oznacza obserwacje cenzorowane.

^a mediana czasu obserwacji: 11,5 miesiąca

^b Dane niestabilne ze względu na ograniczony czas trwania odpowiedzi.

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

NE = nieoznaczalne

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

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

Badanie CA209032 było wielokohortowym badaniem fazy 1. i 2., prowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym kohortę 78 pacjentów (w tym 18 pacjentów, którzy w ramach schematu krzyżowanego planowo otrzymali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc.) spełniających podobne kryteria włączenia jak uczestnicy badania CA209275, leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. z powodu raka urotelialnego. Po minimalnym okresie obserwacji trwającym 9 miesięcy oceniony przez badacza potwierdzony ORR

wynosił 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 4,4–16,6⁺ miesiąca). Mediana OS wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 7,26; 16,16), a szacunkowe wartości OS wynosiły 69,2% (CI: 57,7; 78,2) w 6 miesiącu i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) w 12 miesiącu.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące leczenia uzupełniającego niwolumabem w porównaniu do placebo (CA209274)

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

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

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

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

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

Wyniki skuteczności z tej uaktualnionej analizy opisowej przedstawiono w Tabeli 35. oraz na Rycinie 22.

Tabela 35.: Wyniki skuteczności u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza (CA209274)

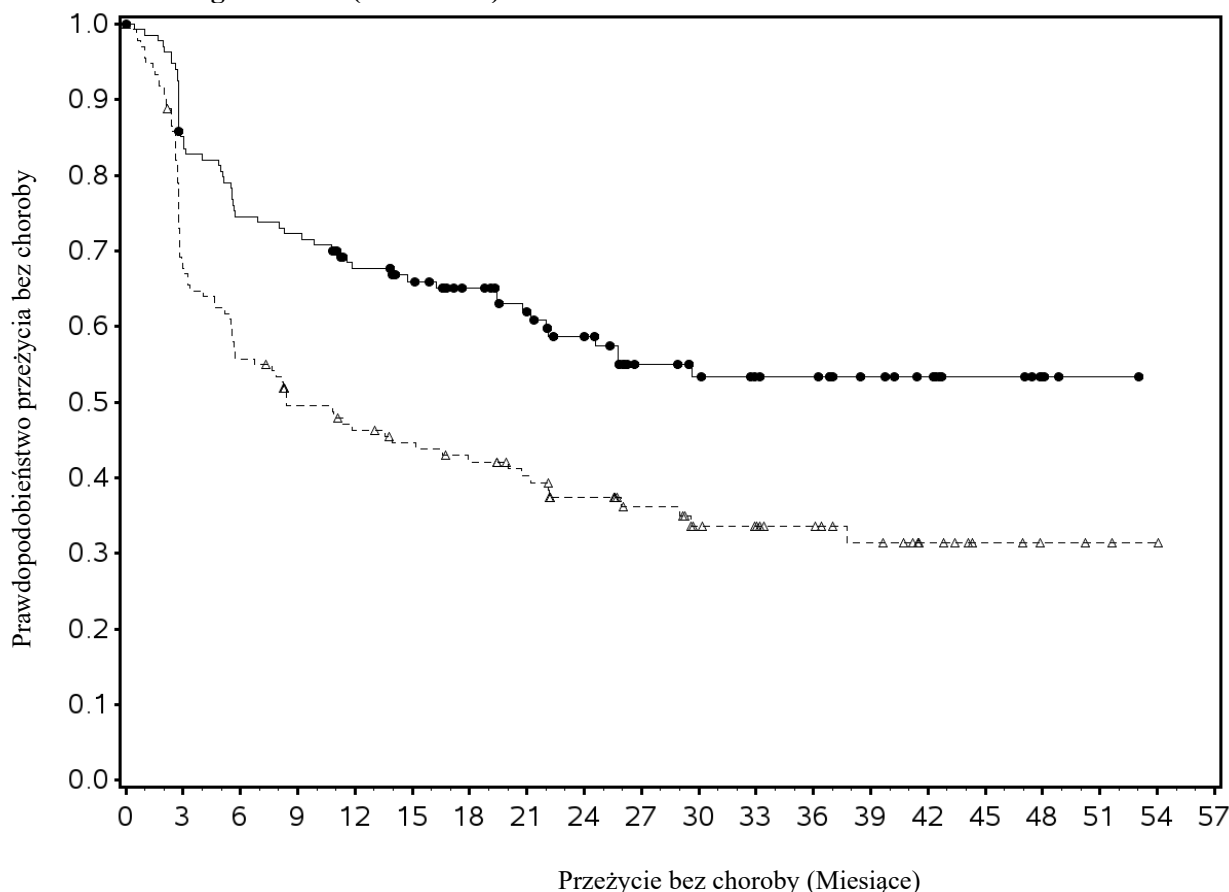
	niwolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Przeżycie bez choroby	Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca	
Zdarzenia (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95% CI) (miesiące) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	74,5 (66,2; 81,1)	55,7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

NR: nieosiągnięta, NE: nie do oszacowania.

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

^b Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

Rycina 22.: Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ (CA209274)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

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

Minimalny okres obserwacji 11,4 miesiąca

Na podstawie wcześniejszego leczenia neoadiuwantowego cisplatyną pacjentów przeprowadzonouprzednio zdefiniowaną, eksploracyjną analizę opisową podgrup.

W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, którzy otrzymali wcześniej cisplatynę w leczeniu neoadiuwantowym ($n = 118$), HR dla DFS wynosił 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) z medianą DFS nieosiągniętą i wynoszącą 8,41 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo. W podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, którzy nie otrzymali wcześniej cisplatyny w leczeniu neoadiuwantowym ($n = 164$), HR dla DFS wynosił 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) z medianą DFS wynoszącą 29,67 i 11,37 miesiąca odpowiednio w ramionach niwolumabu i placebo.

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

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

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

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

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

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

W Tabeli 36. przedstawiono wyniki skuteczności (minimalny okres obserwacji 46,9 miesiąca; mediana okresu obserwacji 51,1 miesiąca).

Tabela 36.: Wyniki skuteczności (CA209142)*

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

* zgodnie z oceną badacza

“+” oznacza obserwację cenzorowaną.

NR = nie osiągnięta

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

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

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące monoterapii niwolumabem u wcześniej leczonych pacjentów (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg w monoterapii zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku (OSCC) oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu fazy 3. (ONO-4538-24/CA209473). Badaniem objęto dorosłych pacjentów (w wieku 20 lat i starszych), którzy byli oporni lub nietolerowali przynajmniej jednego schematu leczenia skojarzonego opartego na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1. Pacjenci, którzy byli oporni lub nietolerowali leczenia taksanami, mieli objawowe lub wymagające leczenia przerzuty do mózgu, mieli czynną chorobę autoimmunologiczną, choroby wymagające immunosupresji układowej, oraz pacjenci widocznym naciekaniem guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), byli wyłączeni z badania.

Czterystu dziewiętnastu pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do leczenia niwolumabem w dawce 240 mg podawanym dożylnie przez 30 minut co 2 tygodnie (n = 210) lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na taksanach, wybrany przez badacza: docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (n = 65), lub paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. podawany dożylnie co tydzień przez 6 tygodni po których następowała jednotygodniowa przerwa (n = 144). Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji (Japonia vs reszta świata), liczby narządów z przerzutami (≤ 1 vs ≥ 2) i ekspresji PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ lub nieoznaczone). Leczenie kontynuowano do progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni przez jeden rok, a następnie co 12 tygodni. Leczenie po wstępnym stwierdzeniu przez badacza progresji dopuszczano u pacjentów otrzymujących niwolumab, którzy nie mieli szybkiego postępu choroby, jeśli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne, leczenie było tolerowane, pacjenci mieli stabilny stan sprawności i dla których leczenie wykraczające poza progresję nie opóźniłoby nieuchronnej interwencji w celu zapobieżenia poważnym powikłaniom związanym z postępem choroby (np. przerzutom do mózgu). Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był OS. Główne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały oceniany przez badacza ORR i PFS. Przeprowadzono też dodatkowe zaplanowane analizy podgrup w celu oceny skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza na określonym wcześniej poziomie 1%. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 33-87 lat); 53% pacjentów miało ≥ 65 lat, 10% miało ≥ 75 lat, 87% stanowili mężczyźni, 96% pacjentów było przedstawicielami rasy żółtej, a 4% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (50%) lub 1 (50%).

W trwającym co najmniej 17,6 miesiąca okresie obserwacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią opartą na taksanach. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 37. i na Rycinie 23.

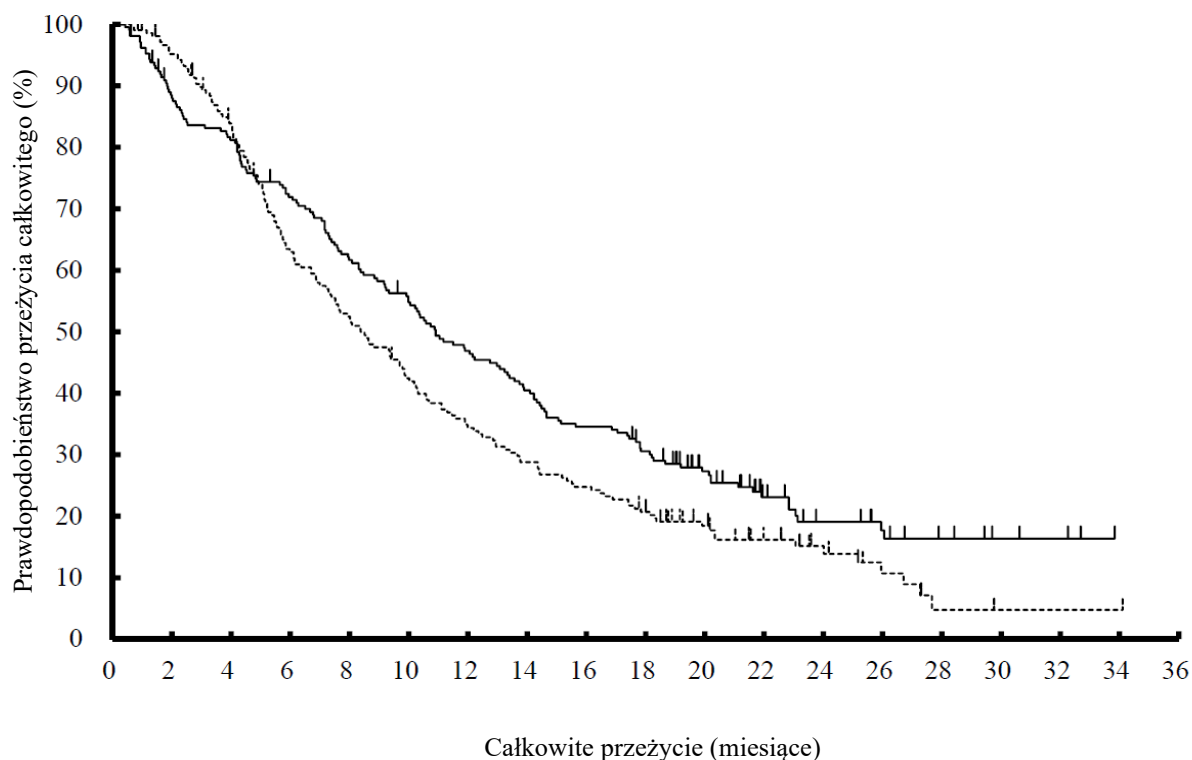
Zanotowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 2,5 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem (32/210; 15,2%) w porównaniu z grupą chemioterapii (15/209; 7,2%). Nie udało się zidentyfikować żadnego konkretnego czynnika(ów) związanego z przedwczesnymi zgonami.

Tabela 37.: Wyniki skuteczności (ONO-4538-24/CA209473)

	niwolumab (n = 210)	wybór badacza (n = 209)
Całkowite przeżycie^a		
Zdarzenia	160 (76%)	173 (83%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
wartość p ^c	0,0189	
Mediana (95% CI) (miesiące)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Odpowiedź całkowita	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Odpowiedź częściowa	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilizacja choroby	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) (miesiące)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Czas przeżycia bez progresji^a		
Zdarzenia	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (95% CI) (miesiące)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Na podstawie analizy ITT.^b Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.^c Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang.^d Na podstawie analizy zbioru możliwych do oceny odpowiedzi (ang. Response Evaluable Set, RES), n=171 w grupie niwolumabu i n=158 w grupie wyboru badacza.^e Nieistotne, wartość p 0,6323.

Rycina 23.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (ONO-4538-24/CA209473)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab

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

Wybór badacza

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

———— Niwolumab - - - - - Wybór badacza

Wśród 419 pacjentów 48% miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Pozostałe 52% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza $< 1\%$. W podgrupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza współczynnik ryzyka (HR) dla OS wynosił 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 8,1 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię opartą na taksanie wybranym przez badacza. W podgrupie OSCC bez ekspresją PD-L1 na komórkach guza HR dla OS wynosił 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) z medianą przeżycia wynoszącą odpowiednio 10,9 i 9,3 miesiąca dla grupy niwolumabu i grupy otrzymującej chemioterapię.

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

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

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

Zrandomizowano łącznie 970 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem ($n = 325$), niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią ($n = 321$) lub chemioterapię ($n = 324$). Spośród nich, 473 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, 158 pacjentów w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 157 pacjentów w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni, a pacjenci w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie w 1. i 15. dniu, fluorouracyl 800 mg/m² pc. na dobę dożylnie w 1. dniu i aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Pacjenci w ramieniu chemioterapii otrzymywali fluorouracyl 800 mg/m² pc. na dobę dożylnie w 1. dniu aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem, u których przerwano stosowanie terapii skojarzonej z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z chemioterapią, u których przerwano stosowanie fluorouracylu i (lub) cisplatyny, dozwolone było podawanie pozostałych składników schematu leczenia.

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

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii

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

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 13,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 38.

Tabela 38.: Wyniki skuteczności u pacjentów PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza (CA209648)

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

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

^a Fluorouracyl i cisplatyna.

^b Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^c Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang.

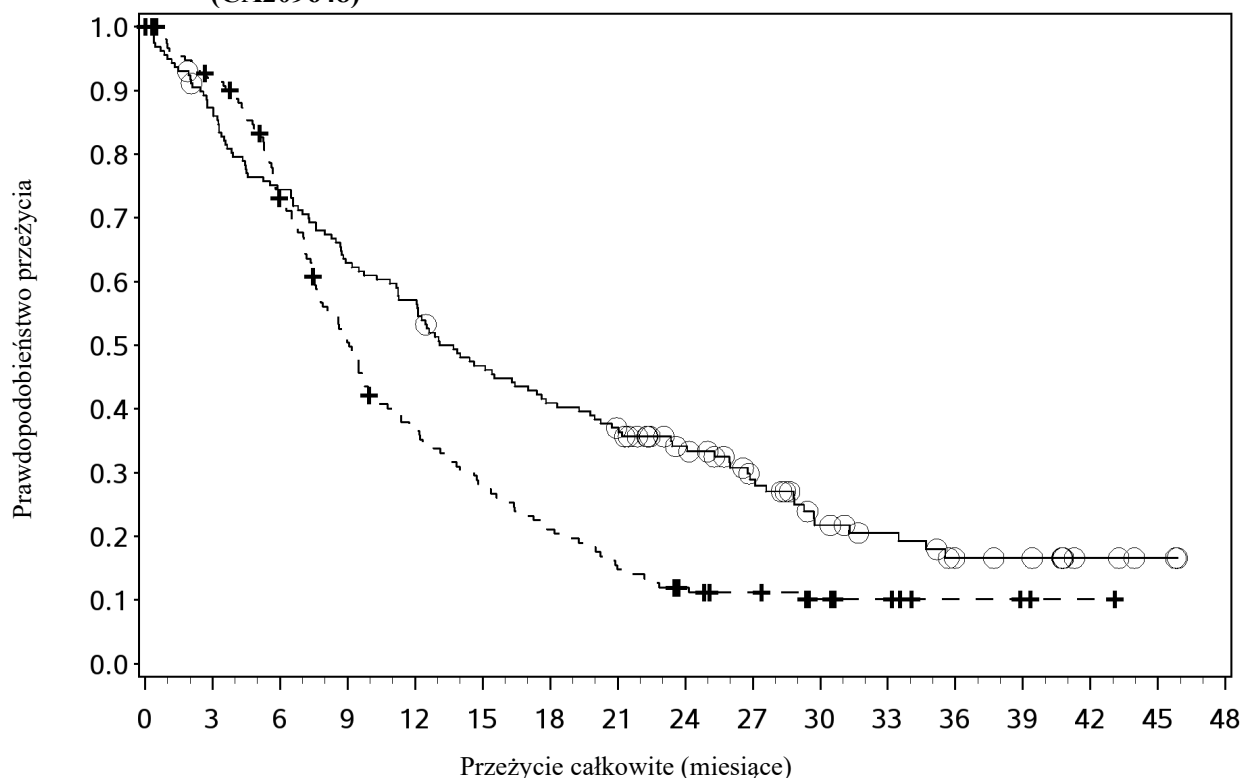
^d Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.

^e Według oceny BICR.

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

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na Rycinie 24.

Rycina 24.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Chemioterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (zdarzenia: 119/158), mediana i 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Nivolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii

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

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 12,9 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 39.

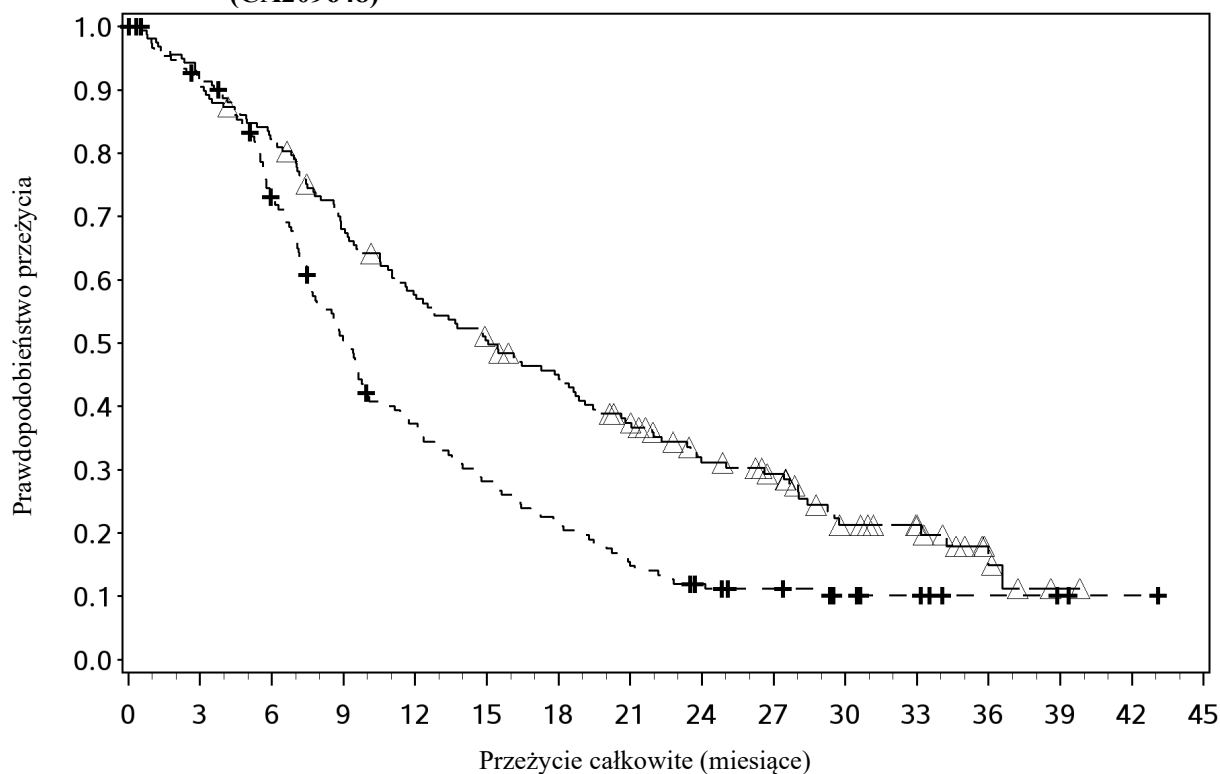
Tabela 39.: Wyniki skuteczności u pacjentów z PD-L1 \geq 1% na komórkach guza (CA209648)

	niwolumab + chemioterapia (n = 158)	chemioterapia^a (n = 157)
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Współczynnik ryzyka (99,5% CI) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
Wartość p ^c	<0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Przeżycie bez progresji^e		
Zdarzenia	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Współczynnik ryzyka (98,5% CI) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
Wartość p ^c	0,0023	
Mediana (95% CI) (miesiące) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)^e		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Odpowiedź całkowita	26 (16,5)	8 (5,1)
Odpowiedź częściowa	58 (36,7)	23 (14,6)
Czas trwania odpowiedzi^e		
Mediana (95% CI) (miesiące) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Zakres	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

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

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Mediana OS wynosiła 15,05 miesiąca (95% CI: 11,93; 18,63) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 9,07 miesiąca (95% CI: 7,69; 10,02) dla chemioterapii (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Mediana PFS wynosiła 6,93 miesiąca (95% CI: 5,68; 8,35) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 4,44 miesiąca (95% CI: 2,89; 5,82) dla chemioterapii (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). Wartość ORR wynosiła 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) dla chemioterapii. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na Rycinach 25. i 26.

Rycina 25.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Nivolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

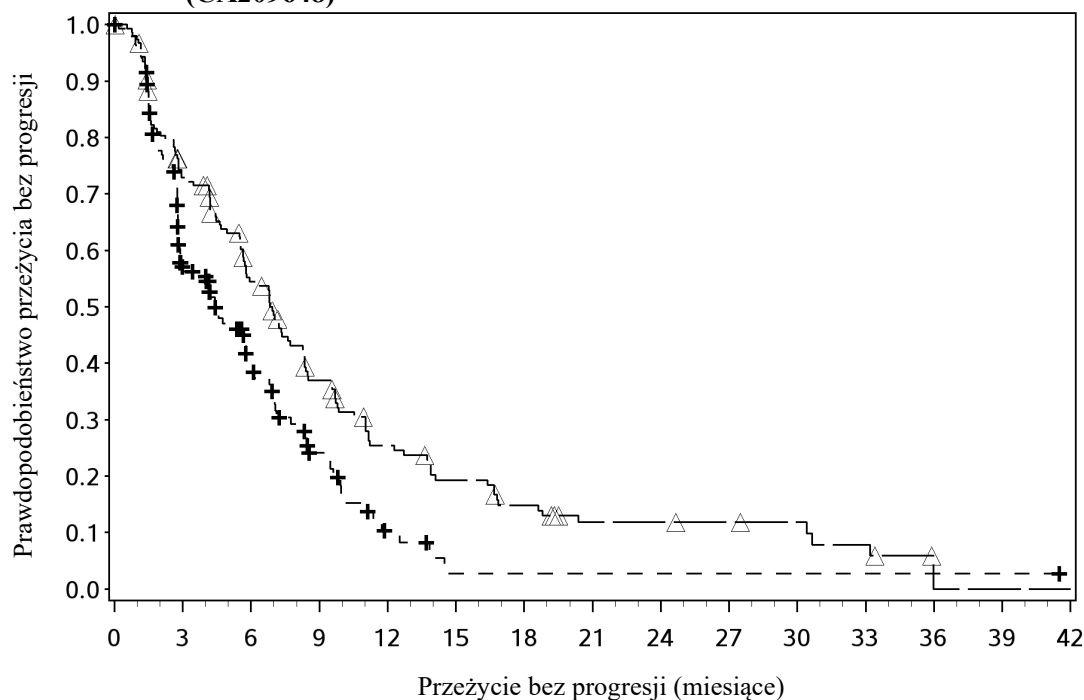
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chemioterapia (zdarzenia: 118/158), mediana i 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Rycina 26.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

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

---△--- Niwolumab + Chemioterapia (zdarzenia: 123/158), mediana i 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Chemioterapia (zdarzenia: 101/157), mediana i 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209577). Do badania włączono dorosłych pacjentów, którzy otrzymali CRT, a następnie poddani byli całkowitej resekcji raka w ciągu 16 tygodni przed randomizacją, z chorobą resztkową potwierdzoną przez badacza, z co najmniej ypN1 lub ypT1. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , którzy nie otrzymali jednoczesnej CRT przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Zrandomizowano w stosunku 2:1 łącznie 794 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg ($n = 532$) lub placebo ($n = 262$). Niwolumab podawano pacjentom dożylnie w ciągu 30 minut co 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie 480 mg podawane w infuzji w ciągu 30 minut co 4 tygodnie, począwszy od 17. tygodnia. Placebo podawano pacjentom w ciągu 30 minut w tym samym schemacie dawkowania co niwolumab. Randomizacja była stratyfikowana według statusu PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ lub status nieokreślony albo nie do oszacowania), stanu węzłów chłonnych ze zmianami nowotworowymi (pozytywny $\geq ypN1$ vs ujemny ypN0) oraz histologii (płaskonabłonkowy vs gruczolakorak). Leczenie kontynuowano do nawrotu choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 1 roku całkowitego czasu trwania leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez choroby (ang. disease-free survival, DFS) oceniane przez badacza, zdefiniowane jako czas między datą randomizacji

a datą pierwszego nawrotu (miejscowego, regionalnego lub oddalonego od pierwotnego miejsca resekcji) albo zgon z dowolnej przyczyny, cokolwiek wystąpiło wcześniej. U pacjentów poddawanych leczeniu wykonywano badania obrazowe w kierunku wznowy co 12 tygodni przez 2 lata i minimum jedno obrazowanie co 6 do 12 miesięcy przez okres 3 do 5 lat.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w dwóch grupach. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 26-86 lat), 36% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 5% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (82%) i mężczyźni (85%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (58%) lub 1 (42%).

W pierwotnej, uprzednio zdefiniowanej analizie okresowej (minimalny okres obserwacji 6,2 miesiąca a mediana 24,4 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS u pacjentów zrandomizowanych do niwolumabu w porównaniu z placebo. Mediana DFS oceniana przez badacza wynosiła 22,41 miesiąca (95% CI: 16,62; 34,00) dla niwolumabu w porównaniu z 11,04 miesiąca (95% CI: 8,34; 14,32) dla placebo, HR wynosił 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), wartość $p < 0,0003$. Główna analiza DFS obejmowała cenzorowanie dla nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki dotyczące DFS z cenzorowaniem dla nowego leczenia przeciwnowotworowego lub bez były spójne. W uaktualnionej analizie opisowej DFS z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy i medianą okresu obserwacji 32,2 miesiące potwierdzono poprawę DFS. Wyniki skuteczności z tej wtórnej analizy opisowej przedstawiono w Tabeli 40. oraz na Rycinie 27.

Tabela 40.: Wyniki skuteczności (CA209577)

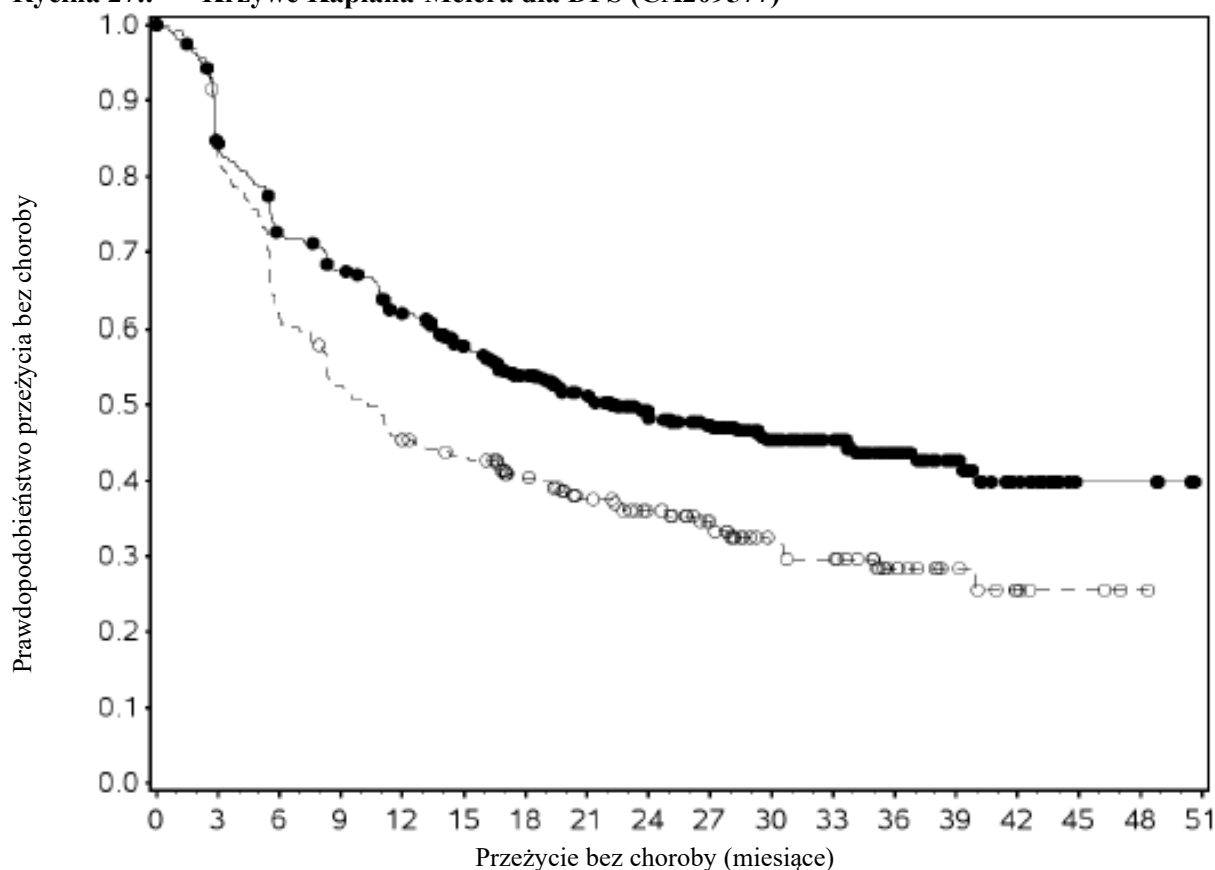
	niwolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Przeżycie bez choroby^a z minimalnym okresem obserwacji 14 miesięcy^c		
Zdarzenia (%)	268 (50)	171 (65)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Wartość (95% CI) w 24 miesiącu	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Na podstawie wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

^b Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^c Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021.

Rycina 27.: Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS (CA209577)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Niwolumab (zdarzenia: 268/532), mediana i 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (zdarzenia: 171/262), mediana i 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 18 lutego 2021, minimalny okres obserwacji 14 miesięcy

Korzyść dotyczącą DFS obserwowano niezależnie od histologii i ekspresji PD-L1.

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią (dawka i schemat podawania niwolumabu wybrany w zależności od stosowanego schematu chemioterapii, patrz poniżej) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209649). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starsi) z uprzednio nieleczonym, zaawansowanym lub z przerzutami gruczołakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku, bez wcześniejszego leczenia układowego (w tym inhibitorami HER2), z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano przy pomocy testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Status PD-L1 na komórkach guza z CPS oceniano u pacjentów retrospektywnie przy pomocy próbek pochodzących z guza, wybarwionych pozytywnie dla PD-L1, używanych przy randomizacji. Pacjenci ze znaną, dodatnią ekspresją HER-2 na komórkach guza, wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 , nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub czynną, znaną albo spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Ogółem 643 pacjentów z nieokreślonym statusem HER2 (40,3% populacji badania) zostało włączonych do badania. Randomizacja była

stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ lub status nieokreślony), regionu (Azja vs USA vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i schematu chemioterapii. Chemioterapia obejmowała FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) lub CapeOX (kapecytabina i oksaliplatyna).

Zrandomizowano łącznie 1581 pacjentów do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię. Spośród nich, 955 pacjentów miało PD-L1 z CPS ≥ 5 ; 473 w ramieniu niwolumabu z chemioterapią oraz 482 w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu niwolumabu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z FOLFOX (oksaliplatyna 85 mg/m² pc., leukoworyna 400 mg/m² pc. i fluorouracyl 400 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu oraz fluorouracyl 1200 mg/m² pc. w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny na dobę lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi w 1. i 2. dniu) co 2 tygodnie lub niwolumab w dawce 360 mg w infuzji dożylniej w ciągu 30 minut w skojarzeniu z CapeOX (oksaliplatyna 130 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu i kapecytabina 1000 mg/m² pc. doustnie dwa razy na dobę w dniach 1.-14.) co 3 tygodnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy tylko dla niwolumabu. U pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab z chemioterapią i u których przerwano stosowania chemioterapii, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii w dawce 240 mg co 2 tygodnie, 360 mg co 3 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie aż do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ocen guza dokonywano co 6 tygodni do 48 tygodnia łącznie, a następnie co 12 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 18-90 lat), 11% pacjentów miało ≥ 75 lat, 71% pacjentów stanowili mężczyźni, 25% pacjentów stanowili Azjaci a 69% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (42%) lub 1 (58%). Lokalizacja nowotworu była następująca: żołądek (70%), GEJ (18%) i przełyk (12%).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dotyczącym skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS oceniane u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 stwierdzonym za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Dalsze punkty końcowe obejmowały ORR (BICR) u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 oraz u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W uprzednio zdefiniowanej analizie głównej z minimalnym okresem obserwacji 12,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 . Mediana OS wynosiła 14,4 miesiąca (95% CI: 13,1; 16,2) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 11,1 miesiąca (95% CI: 10,0; 12,1) dla chemioterapii (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; wartość p <0,0001). Mediana PFS wynosiła 7,69 miesiąca (95% CI: 7,03; 9,17) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 6,05 miesiąca (95% CI: 5,55; 6,90) dla chemioterapii (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; wartość p <0,0001). Odsetek ORR wynosił 60% (95% CI: 55; 65) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do 45% (95% CI: 40; 50) dla chemioterapii.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 19,4 miesiąca wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą główną. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 41. oraz na Rycinach 28. i 29.

Tabela 41.: Wyniki skuteczności PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	chemioterapia (n = 482)
Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca ^a		
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	344 (73%)	397 (82%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95% CI) (miesiące) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	niwolumab + chemioterapia (n = 473)	chemioterapia (n = 482)
Przeżycie bez progresji^d		
Zdarzenia	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95% CI) (miesiące) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych, n^{d,e}		
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Odpowiedź całkowita	12,2%	6,7%
Odpowiedź częściowa	47,9%	38,5%
Czas trwania odpowiedzi^{d,e}		
Mediana (95% CI) (miesiące) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 4 stycznia 2021.

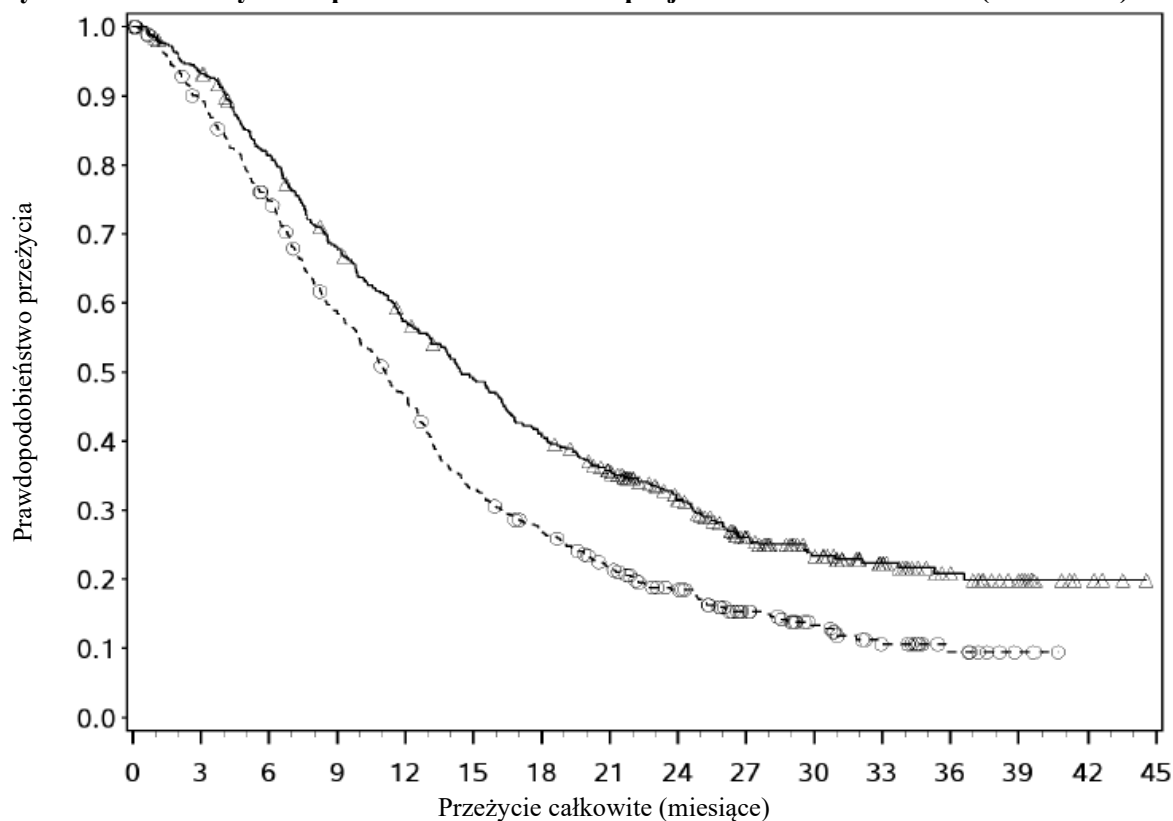
^b Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^c Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.

^d Potwierdzone przez BICR.

^e Na podstawie pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania.

Rycina 28.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

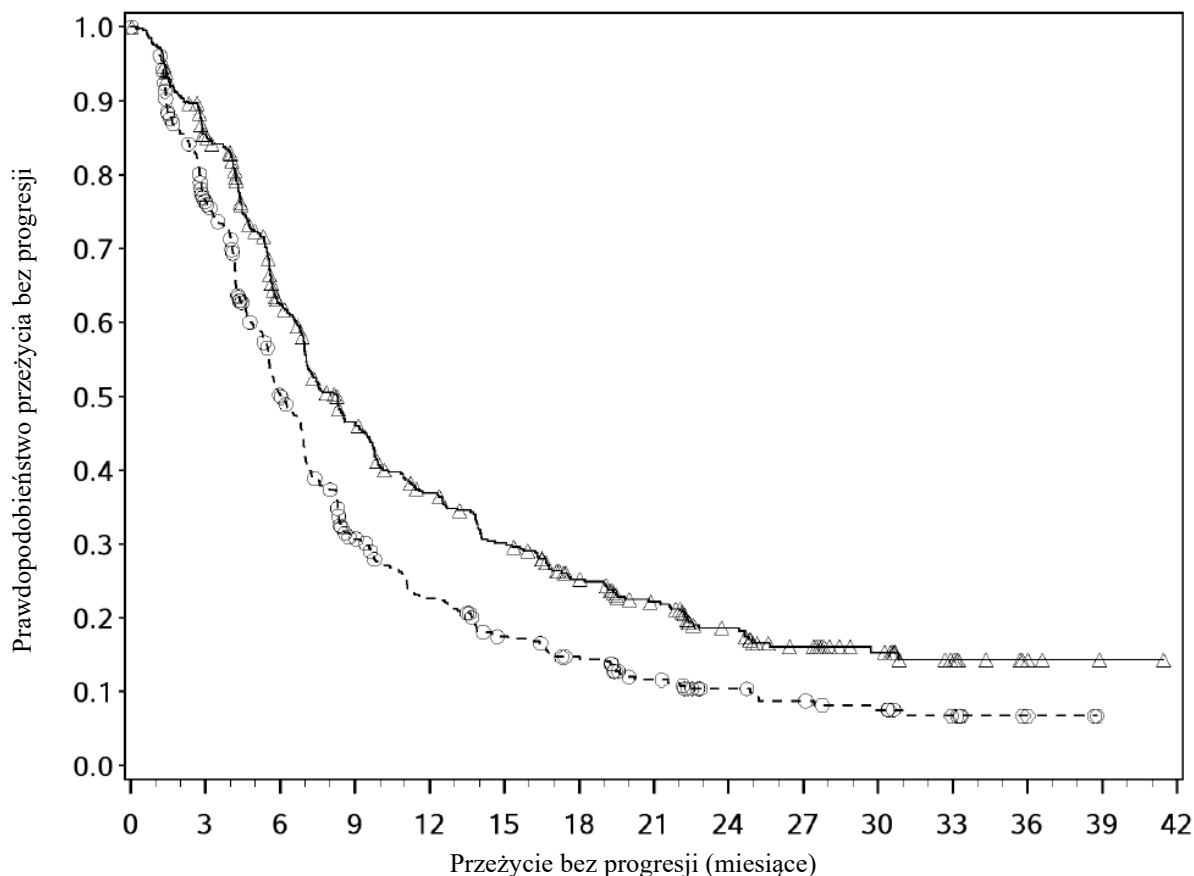
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 344/473), mediana i 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Rycina 29.: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + chemioterapia

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

Chemioterapia

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

—△— Niwolumab + chemioterapia (zdarzenia: 342/473), mediana i 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Chemioterapia (zdarzenia: 397/482), mediana i 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimalny okres obserwacji 19,4 miesiąca

Dzieci i młodzież

Badanie fazy 1./2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209070)

Badanie CA209070 było prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym, potwierdzającym dawkę i rozszerzającym dawkę badaniem fazy 1./2., w którym stosowano niwolumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem u dzieci i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym nerwiakiem zarodkowym, kostniakomięsakiem, mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym, mięsakiem Ewinga, zaawansowanym czerniakiem, cHL i chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Spośród 126 leczonych pacjentów 97 to dzieci i młodzież w wieku od 12 miesięcy do < 18 lat. Spośród 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, 64 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc., podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie), a 33 było leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. podawany dożylnie w ciągu 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanym dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie). Pacjenci otrzymywali albo niwolumab w monoterapii przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 89), albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 24). Głównymi pierwszorzędownymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i aktywność przeciwnowotworowa oceniane na podstawie opisowych ORR i OS.

Spośród 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii było 60 pacjentów z możliwością do oceny odpowiedzi (czerniak n = 1, guzy łagodne n = 47 i guzy hematologiczne n = 12). U 48 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z czerniakiem lub guzami łagodnymi, z możliwością do oceny odpowiedzi, nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. U 12 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami hematologicznymi, z możliwością do oceny odpowiedzi, ORR wynosił 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), w tym uzyskano 1 całkowitą odpowiedź w przypadku cHL i 2 częściowe odpowiedzi, jedną w przypadku cHL i jedną w przypadku NHL. W analizach opisowych u 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii mediana OS wyniosła 6,67 miesiąca (95% CI: 5,98; NA); 6,14 miesiąca (95% CI: 5,39; 24,67) u pacjentów z czerniakiem lub guzami łagodnymi, i nie została osiągnięta u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

U 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, z możliwością do oceny odpowiedzi, leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wyłącznie guzy łagodne inne niż czerniak), nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. W analizie opisowej u 33 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, mediana OS wyniosła 8,25 miesiąca (95% CI: 5,45; 16,95).

Badanie fazy Ib/2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209908)

Badanie CA209908 było otwartym badaniem klinicznym fazy Ib/2 z sekwencyjnymi grupami pacjentów, dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u dzieci i młodzieży oraz u młodych dorosłych pacjentów z pierwotnymi nowotworami złośliwymi OUN wysokiego stopnia złośliwości, w tym rozlanym glejakiem pnia mózgu (ang. diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), glejakiem wysokiego stopnia złośliwości, rdzeniakiem płodowym, wyściółczakiem i innymi nawracającymi podtypami nowotworów złośliwych OUN wysokiego stopnia złośliwości (np. szyszyniak zarodkowy, atypowy nowotwór potworniakowo/pałeczkowaty i guzy embrionalne OUN). Spośród 151 dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) włączonych do badania, 77 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) a 74 było leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. po nim ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc., co 3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS w kohorcie DIPG oraz PFS oceniany przez badacza, na podstawie kryteriów RANO (ang. Radiologic Assessment in Neuro-Oncology, RANO), dla wszystkich innych typów nowotworów. Mediana OS w kohorcie DIPG wynosiła 10,97 miesiąca (80% CI: 9,92; 12,16) u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii i 10,50 miesiąca (80% CI: 9,10; 12,32) u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W przypadku wszystkich innych badanych typów nowotworów OUN u dzieci i młodzieży mediana PFS była w zakresie od 1,23 do 2,35 miesiąca u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii oraz od 1,45 do 3,09 miesiąca u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W badaniu nie obserwowano odpowiedzi obiektywnych z wyjątkiem jednego pacjenta z wyściółczakiem leczonego niwolumabem w monoterapii, który miał częściową odpowiedź. Wyniki dotyczące OS, PFS i ORR obserwowane w badaniu CA209908 nie wskazują na korzyść istotną klinicznie ponad to, czego można spodziewać się w tych populacjach pacjentów.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań niwolumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów z SCCHN, otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka i leczenie uzupełniające OC lub GEJC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji. Dane uzyskane od pacjentów z cHL w wieku 65 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji. Dane uzyskane od pacjentów z MPM wskazują, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w

wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (odpowiednio 54% i 28%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Niwolumab w monoterapii

Farmakokinetyka (PK) niwolumabu jest liniowa w zakresie dawek od 0,1 do 10 mg/kg mc. Średnia geometryczna klirensu (CL), okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji oraz średnia ekspozycja w stanie stacjonarnym po podaniu 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie wynosiły odpowiednio 7,9 ml/h; 25,0 dni i 86,6 µg/ml, na podstawie populacyjnej analizy PK.

Klirens niwolumabu u pacjentów z cHL był około 32% mniejszy niż w NDRP. U pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające czerniaka wyjściowy CL niwolumabu był około 40% mniejszy, a w stanie stacjonarnym CL był około 20% mniejszy niż w zaawansowanym czerniaku. Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa, zmniejszenia CL nie miały znaczenia klinicznego.

Nie opisano szlaków metabolicznych niwolumabu. Oczekuje się, że niwolumab będzie rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych w taki sam sposób jak endogenne IgG.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Kiedy niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. klirens niwolumabu zwiększał się o 29% a CL ipilimumabu zwiększał się o 9%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne. Kiedy niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. CL niwolumabu zwiększał się o 1% a CL ipilimumabu zmniejszał się o 1,5%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

W leczeniu skojarzonym z ipilimumabem CL niwolumabu zwiększał się o 20% w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, a CL ipilimumabu zwiększał się o 5,7% w obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi. Zmiany te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Kiedy niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie podawano w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii, CL niwolumabu zmniejszał się o około 10%, a CL ipilimumabu zwiększał się o około 22%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

Szczególne populacje

Analiza populacyjna PK nie wykazała różnic w CL niwolumabu w zależności od wieku, płci, rasy, rodzaju guza łitego, wielkości guza lub zaburzeń czynności wątroby. Chociaż stan sprawności w skali ECOG, wyjściowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR), stężenie albumin, masa ciała i łagodne zaburzenie czynności wątroby miały wpływ na CL niwolumabu, wpływ ten nie był istotny klinicznie.

Dzieci i młodzież

W przypadku monoterapii niwolumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała co najmniej 50 kg, będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce. U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała poniżej 50 kg zaleca się dawkowanie w zależności od masy ciała.

W przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab i ipilimumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi ($GFR < 90$ i ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), umiarkowanymi ($GFR < 60$ i ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) lub ciężkimi ($GFR < 30$ i ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) w

analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane uzyskane od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN lub aktywność AspAT $>$ GGN, zgodnie z definicją zaburzeń czynności wątroby określoną przez Narodowy Instytut Onkologiczny; $n = 92$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT \leq GGN; $n = 804$) w analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Nie badano niwolumabu u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach mysich ciąży wykazano, że zablokowanie sygnalizacji PD-L1 jest związane z przerwaniem tolerancji wobec płodu oraz ze wzrostem ryzyka utraty płodu. Wpływ niwolumabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy oceniano u małp, które otrzymywały niwolumab dwa razy w tygodniu, od czasu rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze ciąży do chwili porodu, po ekspozycji 8 lub 35 razy większej niż obserwowana po zastosowaniu dawki klinicznej 3 mg/kg mc. niwolumabu (na podstawie AUC). Zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka utraconych płodów oraz zwiększoną śmiertelność noworodków, rozpoczynając od trzeciego trymestru.

Pozostałe potomstwo samic leczonych niwolumabem przeżywało do zaplanowanego terminu porodu, bez objawów klinicznych związanych z leczeniem, zaburzeń normalnego rozwoju, wpływu na masę narządów, a także bez jakichkolwiek makroskopowych i mikroskopowych zmian patologicznych. Wyniki oceny wskaźników wzrostu, jak również parametrów teratogennych, neurobehawioralnych, immunologicznych i dotyczących patologii klinicznej w okresie 6 miesięcy po urodzeniu były porównywalne z grupą kontrolną. Jednak na podstawie mechanizmu działania można przewidywać, że narażenie płodu na niwolumab może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń pochodzenia immunologicznego lub zmian normalnej odpowiedzi immunologicznej, a u myszy pozbawionych PD-1 zaobserwowano zaburzenia pochodzenia immunologicznego.

Nie badano wpływu niwolumabu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek
Mannitol (E421)
Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności farmaceutycznej, omawianego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tej samej linii dożylniej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka:

3 lata

Po przygotowaniu infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	Stabilność chemiczna i fizyczna produktu	
	Przechowywanie w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła	Przechowywanie w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) i z dostępem światła w pomieszczeniu
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekroczyć 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub 8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania) w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). W czasie przygotowywania infuzji należy zapewnić warunki aseptyczne (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarta fiołka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4 ml koncentratu w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

10 ml koncentratu w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

12 ml koncentratu w fiołce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i niebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

24 ml koncentratu w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i czerwonym, matowym zamknięciem z uszczelnieniem typu “flip-off” (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie i podanie

Obliczenie dawki

Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

Niwolumab w monoterapii

Dawka przepisana pacjentowi dorosłemu, w zależności od wskazania, to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające) u młodzieży. Dawka przepisana dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 50 kg, to 240 mg albo 480 mg. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg przepisana dawka podawana jest w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana.

- Całkowita dawka niwolumabu w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- Objętość koncentratu OPDIVO potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka niwolumabu w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w MPM

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w OSCC

Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w operacyjnym NDRP

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w OSCC

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w gruczolaku żołądka, GEJ lub przełyku

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg lub 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg niwolumabu bez względu na masę ciała pacjenta.

Przygotowanie wlewu

W czasie przygotowania wlewu należy zachować warunki aseptyczne.

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki; lub
- po rozcieńczeniu zgodnie z poniższą instrukcją:
 - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml
 - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. U pacjentów ważących mniej niż 40 kg, całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.

Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:

- roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
- roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1:

- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem. Fiolkę należy wyrzucić, jeżeli roztwór jest mętny, zmienił kolor lub zawiera cząstki inne niż kilka cząstek półprzezroczystych lub białych.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2:

- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).
- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

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

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 lub 60 minut w zależności od dawki.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować pojemniki z PCV i poliolefinowe, butelki szklane, zestawy infuzyjne z PCV i wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki przewod infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Usuwanie

Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
USA

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire 03801
USA

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Korea

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt OPDIVO jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci/opiekunowie, którzy mogą zlecać i stosować ten produkt, mają dostęp lub otrzymają kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

- **Karta ostrzeżeń dla pacjenta** będzie zawierać następujące podstawowe informacje:
- Leczenie produktem OPDIVO może zwiększać ryzyko wystąpienia:
 - zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
 - zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego
 - endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
 - działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
 - inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe zagrożenia bezpieczeństwa i kiedy należy zasięgnąć porady pracownika opieki zdrowotnej
- Dane kontaktowe osoby zlecającej produkt OPDIVO
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
1. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszej oceny wpływu ipilimumabu na skuteczności i toksyczność skojarzonego schematu stosowania niwolumabu z ipilimumabem, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i złożyć wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania niwolumabu z ipilimumabem wobec monoterapii niwolumabem u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i z właściwym spektrum poziomu ekspresji PD-L1. Badanie należy przeprowadzić zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	31 października 2024 r.
2. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z drugiej analizy okresowej oraz końcową analizę OS dla badania fazy 3. CA209577.	Do 30 września 2024 r.

3. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu neoadiuwantowym dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z końcowej analizy OS dla badania fazy 3. CA209816.	Do 30 czerwca 2025 r.
4. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z 2. analizy IA (ang. interim analysis, IA) oraz końcową analizę OS dla badania fazy 3. CA209274 w populacji z PD-L1 $\geq 1\%$.	Do 31 grudnia 2027 r.
5. Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności niwolumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, podmiot odpowiedzialny powinien złożyć dane dotyczące OS z pierwszej analizy okresowej dla badania fazy 3. CA20976K.	Do 31 marca 2029 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu.
Każda fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu.
Każda fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.
Każda fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/001 fiolka 40 mg
EU/1/15/1014/002 fiolka 100 mg
EU/1/15/1014/003 fiolka 240 mg
EU/1/15/1014/004 fiolka 120 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat jałowy
niwolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu.
Każda fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu.
Każda fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat jałowy

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie iv.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1014/003 fiolka 240 mg

EU/1/15/1014/004 fiolka 120 mg

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat jałowy
niwolumab
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. SPOSÓB PODAWANIA

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" w czasie leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO
3. Jak stosować lek OPDIVO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OPDIVO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OPDIVO i w jakim celu się go stosuje

OPDIVO jest lekiem stosowanym w leczeniu:

- zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej
- czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitym usunięciu (leczenie po operacji nazywane jest leczeniem uzupełniającym)
- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) u dorosłych
- niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) przed resekcją u dorosłych (leczenie przed zabiegiem chirurgicznym jest nazywane terapią neoadiuwantową)
- złośliwego międzybłoniaka opłucnej (rodzaj nowotworu, który atakuje błonę pokrywającą płuca) u dorosłych
- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rodzaj nowotworu nerki) u dorosłych
- klasycznego chłoniaka Hodgkina, który nawrócił po poprzednich terapiach lub nie odpowiedział na poprzednie terapie, w tym autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (przczepienie własnych komórek krwiotwórczych pacjenta) u dorosłych
- zaawansowanego raka głowy i szyi u dorosłych
- zaawansowanego raka urotelialnego (rak pęcherza lub rak dróg moczowych) u dorosłych
- raka urotelialnego po całkowitej resekcji u dorosłych
- zaawansowanego raka jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) u dorosłych
- zaawansowanego raka przełyku u dorosłych
- raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z chorobą resztkową po chemioradioterapii, a następnie operacji
- zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (rak żołądka lub przełyku) u dorosłych.

Substancją czynną jest niwolumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało zaprojektowane aby rozpoznawać i przyłączać się do specyficznych, określonych substancji w organizmie.

Niwolumab przyłącza się do docelowego białka zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), które może wyłączyć aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu odpornościowego i stanowiących naturalną ochronę organizmu). Przyłączając się do PD-1, niwolumab blokuje jego działanie i zapobiega wyłączeniu limfocytów T. Pomaga to zwiększyć ich

aktywność przeciwko komórkom czerniaka, raka płuc, nerki, komórkom nowotworowym układu limfatycznego, raka głowy i szyi, pęcherza, okrężnicy, odbytnicy, żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

OPDIVO może być podawane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jest ważne, aby pacjent przeczytał także ulotki tych leków. W przypadku pytań, dotyczących tych leków, należy porozumieć się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OPDIVO

Kiedy nie stosować leku OPDIVO

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na niwolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku OPDIVO należy omówić to z lekarzem, ponieważ leczenie może powodować:

- **Problemy dotyczące serca**, takie jak: zmiany rytmu lub częstości bicia serca, lub nieprawidłowy rytm serca.
- **Problemy dotyczące płuc**, takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).
- **Biegunkę** (wodniste, luźne lub miękkie stolce) bądź jakiegokolwiek objawy **zapalenia jelit** (zapalenia jelita grubego), takie jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.
- **Zapalenie wątroby**. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zapalenia wątroby mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczkę), bóle w nadbrzuszu po prawej stronie lub męczliwość.
- **Zapalenie nerek lub inne problemy z nerkami**. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszoną objętość moczu.
- **Problemy z gruczołami wytwarzającymi hormony** (w tym przysadką, tarczycą, przytarczycami i nadnerczami), które mogą wpływać na funkcjonowanie tych gruczołów. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zaburzeń funkcjonowania tych gruczołów mogą obejmować uczucie zmęczenia (nadmierną męczliwość), zmiany masy ciała lub bóle głowy, zmniejszone stężenie wapnia we krwi i zaburzenia widzenia.
- **Cukrzycę**, w tym ciężkie, czasami zagrażające życiu zaburzenie wywołane obecnością ciał ketonowych we krwi spowodowane cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa). Objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzebę częstszego oddawania moczu, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z koncentracją, słodki lub owocowy zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, albo nietypowy lub słodki zapach moczu, złe samopoczucie lub chorobę, ból brzucha i głęboki lub szybki oddech.
- **Zapalenie skóry**, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (znanych jako toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy ciężkich reakcji skórnych mogą obejmować wysypkę, świąd i złuszczenie skóry (które może mieć przebieg śmiertelny).
- **Zapalenie mięśni**, takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni szkieletowych i rhabdomyoliza (sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból klatki piersiowej lub uczucie ciężkiego zmęczenia.
- **Odrzucenie przeszczepionego narządu litego.**
- **Chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.**
- **Limfohistiocytozę hemofagocytarną**. Jest to rzadka choroba, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo, skądinąd prawidłowych, komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększenie wątroby lub śledziony, wysypkę skórą, powiększenie węzłów chłonnych, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia dotyczące serca.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może

- zlecić podawanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów,
- wstrzymać podanie kolejnej dawki leku OPDIVO,
- lub całkowicie zaprzestać stosowania leku OPDIVO.

Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania krwi**.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku OPDIVO, jeśli:

- u pacjenta występuje **choroba autoimmunologiczna** (stan, w którym organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występuje **czerniak oka**;
- pacjent otrzymywał wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i wystąpiły **poważne działania niepożądane** spowodowane podaniem tego leku;
- pacjent dowiedział się, że jego **nowotwór zajął mózg**;
- pacjent przebył w przeszłości **zapalenie płuc**;
- pacjent przyjmował **leki hamujące czynność układu odpornościowego**.

Powikłania przeszczepienia komórek macierzystych, w którym zastosowano komórki macierzyste od dawcy (allogeniczne) po leczeniu lekiem OPDIVO. Te powikłania mogą być ciężkie i mogą prowadzić do zgonu. Jeżeli u pacjenta zostanie wykonane przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych, lekarz będzie go obserwować w celu wykrycia objawów ewentualnych powikłań.

Dzieci i młodzież

Leku OPDIVO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem.

Lek OPDIVO a inne leki

Przed otrzymaniem leku OPDIVO należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki hamujące układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku OPDIVO. Jednak gdy pacjent otrzymuje już lek OPDIVO, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia i nie ma to wpływu na działanie tego leku.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, gdy planuje mieć dziecko lub karmi piersią, **powinna powiedzieć o tym lekarzowi.**

Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku OPDIVO, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Skutki stosowania leku OPDIVO u kobiet w ciąży nie są znane, ale istnieje możliwość, że substancja czynna, niwolumab, może mieć niekorzystny wpływ na nienarodzone dziecko.

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować **skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem OPDIVO i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku OPDIVO.
- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku OPDIVO należy **poinformować o tym swojego lekarza.**

Nie wiadomo, czy lek OPDIVO przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. **Należy zapytać lekarza**, czy można karmić piersią podczas leczenia lekiem OPDIVO lub po zakończeniu tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek OPDIVO lub OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; należy jednak zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, dopóki pacjent nie upewni się, że lek OPDIVO nie powoduje u niego niekorzystnych działań.

Lek OPDIVO zawiera sól

Przed podaniem leku OPDIVO, **należy powiedzieć lekarzowi**, że pacjent jest na diecie niskosodowej (o ograniczonej zawartości soli). Lek zawiera 2,5 mg sodu (głównego składnika soli stosowanej do gotowania/soli kuchennej) w każdym ml koncentratu. Lek OPDIVO zawiera 10 mg sodu w fiolce zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Pacjent znajdzie podstawowe informacje zawarte w tej ulotce dla pacjenta również w "Karcie ostrzeżeń dla pacjenta", którą otrzyma od lekarza prowadzącego. Jest ważne aby pacjent miał ze sobą "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" w czasie leczenia i pokazał ją swojemu opiekunowi.

3. Jak stosować lek OPDIVO

Stosowana dawka leku OPDIVO

W przypadku podawania tylko leku OPDIVO zalecana dawka, w zależności od wskazania, wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania tylko leku OPDIVO w leczeniu raka skóry u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg zalecana dawka wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie albo 6 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 1 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO (faza jednolekowa) wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg, albo 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie lub 6 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 4 tygodnie u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii lek OPDIVO będzie podawany w skojarzeniu z ipilimumabem; zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 360 mg co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerki zalecana dawka leku OPDIVO wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie.

Przed podaniem, w zależności od dawki, odpowiednia ilość leku OPDIVO będzie rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiołki leku OPDIVO.

Jak podawać lek OPDIVO

Lek OPDIVO będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek OPDIVO będzie podawany w postaci infuzji (wlewu) do żyły (dożylnie) przez okres 30 lub 60 minut, co 2 tygodnie lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent. Lekarz będzie kontynuował podawanie leku OPDIVO tak długo, dopóki pacjent będzie odnosił korzyści z jego stosowania lub dopóki pacjent będzie tolerował leczenie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka skóry, zaawansowanego raka nerki lub zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie lek będzie podawany w infuzji przez okres 30 lub 60 minut, co 2 tygodnie lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2 lub 3 tygodnie w zależności od dawki podawanej pacjentowi.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie lub co 2 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem infuzja będzie podawana przez okres 30 minut lub 60 minut, co 2 tygodnie lub 4 tygodnie, w zależności od dawki, którą otrzymuje pacjent.

Pominięcie zastosowania leku OPDIVO

Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek OPDIVO. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę, należy zapytać lekarza, kiedy zostanie zaplanowane podanie następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku OPDIVO

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem OPDIVO bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia lub stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

W przypadku podawania leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, najpierw podawany będzie lek OPDIVO, a następnie inne leki.

Należy zapoznać się z ulotkami dla tych innych leków, aby zrozumieć zastosowanie tych leków. W przypadku pytań ich dotyczących, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia leku OPDIVO.

Dla samego leku OPDIVO zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)
- Ból głowy
- Dusznność, kaszel
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd
- Ból mięśni, kości (ból mięśniowo-szkieletowy) i stawów
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli
- Reakcje związane z infuzją leku, reakcja alergiczna (w tym reakcja alergiczna zagrażająca życiu)
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała), obrzęk tarczycy
- Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia)
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), zawroty głowy
- Niewyraźne widzenie, suchość oczu
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), suchość w ustach
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Zapalenie stawów
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk (opuchnięcie)

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek
- Przewlekłe choroby związane z rozrostem komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej w płucach (sarkoidoza)
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, cukrzyca
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi (kwasica metaboliczna)
- Uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego)
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia), zmiany rytmu lub częstości bicia serca
- Obecność płynu w płucach
- Zapalenie trzustki, zapalenie żółądka
- Zapalenie wątroby, zablokowanie przewodów żółciowych (zastój żółci)
- Choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczeniem (łuszczyca), choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli)
- Zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy)

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- Chwilowe i przemijające niezakaźne zapalenie błon ochronnych otaczających mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- Choroba powodująca zapalenie lub powiększenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa), osłabienie czynności przytarczyc

- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo), utrata osłonek wokół nerwów (demyelinizacja), stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie mózgu
- Choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Owrzodzenie jelita cienkiego
- Ciężkie i możliwe śmiertelne złuszczenie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- Choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjögrena), ból mięśni, tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni (rabdomioliza)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości (nie można oszacować w oparciu o dostępne dane):

- Choroba (zwana limfohistocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu łitego
- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy lub inne choroby liszajowe)

Dla leku OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi zaobserwowano następujące działania niepożądane (częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od otrzymanego połączenia leków przeciwnowotworowych):

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- Niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała), nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała)
- Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zwiększenie (hiperglikemia) lub zmniejszenie (hipoglikemia) stężenia cukru we krwi
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg), ból głowy, zawroty głowy, zmiany odczuwania smaku
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Skrócony oddech (duszność), kaszel, nieprawidłowe brzmienie głosu (dysfonia)
- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), niestrawność (dyspepsja)
- Wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd, ból dłoni lub podeszew stóp: wysypka lub zaczerwienienie skóry, mrowienie i tkliwość przechodząca w symetryczne zaczerwienienie, obrzęk i ból, głównie dłoni i podeszwy stopy (zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej)
- Ból stawów, ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy), skurcz mięśni
- Nadmiar białka w moczu
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka, obrzęk (opuchnięcie)

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli, zapalenie oka (zapalenie spojówek)
- Zwiększenie liczby pewnych typów białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych z pojawieniem się gorączki
- Reakcja alergiczna, reakcje związane z infuzją leku
- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, cukrzyca
- Odwodnienie, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi
- Wrażenia czuciowe jak drętwienie i mrowienie (parestezja)
- Słyszenie uporczywego dźwięku w uchu, gdy nie ma dźwięku (szumy uszne)
- Niewyraźne widzenie, suchość oka
- Szybkie bicie serca, nieprawidłowy rytm serca, choroba zapalna naczyń krwionośnych
- Tworzenie się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (zakrzepica)
- Zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc, zakrzepy krwi, krwawienie z nosa
- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, hemoroidy (guzki krwawnicze)
- Zapalenie wątroby
- Przebarwienia skóry (w tym bielactwo), zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów, zmiana zabarwienia włosów, pokrzywka (swędząca wysypka), przebarwienie skóry lub nietypowe ciemnienie (hiperpigmentacja skóry), suchość skóry
- Zapalenie stawów, słabość mięśni, ból mięśni
- Niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze
- Ogólne złe samopoczucie

Niezbyst częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- Zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Zwiększenie stężenia kwasów we krwi
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia); opadanie stopy (porażenie nerwu strzałkowego); zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego); słabość mięśni i męczliwość bez zaniku (miastenia lub zespół miasteniczny)
- Zapalenie mózgu
- Zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie)
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca, wolny rytm serca, zapalenie mięśnia sercowego
- Perforacja jelit, zapalenie dwunastnicy, pieczenie lub ból języka (glossodynia)
- Ciężkie i możliwe śmiertelne złuszczenie się skóry (zespół Stevensa-Johnsona), choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczeniem (łuszczyca), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy)
- Tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, sztywność mięśni i stawów, zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy), uszkodzenie kości szczęki, nieprawidłowy otwór między dwiema częściami ciała, takimi jak: narząd lub naczynie krwionośne a inną strukturą (przetoka)
- Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- Nieinfekcyjne, przemijające i odwracalne zapalenie błony ochronnej otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)

- Przewlekła choroba związana z gromadzeniem się komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej płucach (sarkoidoza)
- Osłabienie czynności przytarczyc
- Grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- Choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady)
- Zapalenie nerwów
- Ciężkie i możliwe śmiertelne złuszczenie się skóry (toksyczna nekroliza naskórka), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (liszaj twardzinowy lub inne choroby liszajowe)
- Przewlekła choroba stawów (spondyloartropatia), choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak: łzy i ślina (zespół Sjogrena), skurcz mięśni (rabdomioliza)

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Choroba (zwana limfohistiocytozą hemofagocytarną), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu łitego
- Zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia)

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań

Lek OPDIVO sam lub w skojarzeniu może powodować zmiany w wynikach badań zleczanych przez lekarza. Należą do nich:

- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi; zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi)
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi)
- Zwiększona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie wapnia i potasu
- Zwiększone lub zmniejszone stężenie magnezu lub sodu we krwi
- Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego
- Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi
- Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OPDIVO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OPDIVO

- Substancją czynną jest niwolumab.

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu.

Każda fiolka zawiera 40 mg (w 4 ml), 100 mg (w 10 ml), 120 mg (w 12 ml) lub 240 mg (w 24 ml) niwolumabu.

- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek (patrz punkt 2 „OPDIVO zawiera sól”), mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbit 80 (E433), sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek OPDIVO i co zawiera opakowanie

OPDIVO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem, który może zawierać niewielkie jasne cząstki.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę po 4 ml, 1 fiolkę po 10 ml, 1 fiolkę po 12 ml lub 1 fiolkę po 24 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku OPDIVO

Produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, a w szczególności z zachowaniem zasad aseptyki.

Obliczenie dawki

Aby podać pacjentowi pełną dawkę, może być potrzebna więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu OPDIVO.

Niwolumab w monoterapii

Dawka przepisana dorosłym, w zależności od wskazania, to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające) u młodzieży. Przepisana dawka dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała co najmniej 50 kg to 240 mg albo 480 mg. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg przepisana dawka podawana jest w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana.

- **Całkowita dawka niwolumabu** w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- **Objętość koncentratu OPDIVO** potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka niwolumabu w mg, podzielona przez 10 (moc koncentratu OPDIVO wynosi 10 mg/ml).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Przepisaną pacjentowi **dawkę** podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana (patrz informacje powyżej).

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem w złośliwym międzybłoniaku opłucnej

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem w zaawansowanym raku przełyku

Dawka przepisana pacjentowi może być na podstawie masy ciała (3 mg/kg mc.) lub wynosić 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w operacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu chemioterapią w zaawansowanym raku przełyku

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu chemioterapią w gruczolakoraku żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg lub 240 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu ipilimumabem i chemioterapią

Dawka przepisana pacjentowi to 360 mg bez względu na masę ciała pacjenta.

Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Dawka przepisana pacjentowi to 240 mg lub 480 mg niwolumabu bez względu na masę ciała pacjenta.

Przygotowanie wlewu

W czasie przygotowania wlewu **należy zachować warunki aseptyczne.**

OPDIVO można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- **bez rozcieńczania**, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki;
- lub
- **po rozcieńczeniu** zgodnie z poniższą instrukcją:
 - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 1 do 10 mg/ml
 - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. U pacjentów ważących mniej niż 40 kg, całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.
- Koncentrat OPDIVO można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:
 - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
 - roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

KROK 1

- Sprawdzić koncentrat OPDIVO w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Koncentrat OPDIVO jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego płynem. Fiolkę należy wyrzucić, jeżeli roztwór jest mętny, zmienił kolor lub zawiera cząstki inne niż kilka cząstek półprzezroczystych lub białych.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu OPDIVO przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2

- Przenieść koncentrat do jałowej, pustej butelki szklanej lub worka do podania dożylnego (z PCV lub poliolefiny).
- W razie potrzeby rozcieńczyć wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

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

Produkt leczniczy OPDIVO należy podawać w infuzji **dożylniej trwającej 30 lub 60 minut w zależności od dawki i wskazania**.

Produktu leczniczego OPDIVO nie należy podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi i poprzez ten sam przewód infuzyjny. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Należy użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu OPDIVO można stosować:

- Pojemniki z PCV
- Pojemniki poliolefinowe
- Butelki szklane
- Zestawy infuzyjne z PCV
- Wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Po podaniu dawki niwolumabu przewód infuzyjny należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiolka

OPDIVO należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku OPDIVO nie należy zamrażać. Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej do 25°C, w pomieszczeniu z dostępem światła przez okres do 48 godzin.

Nie stosować leku OPDIVO po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

OPDIVO roztwór do infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	Stabilność chemiczna i fizyczna produktu	
	Przechowywanie w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła	Przechowywanie w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) i z dostępem światła w pomieszczeniu
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekroczyć 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C lub 8 godzin (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania) w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). W czasie przygotowywania infuzji należy zapewnić warunki aseptyczne.

Usuwanie

Nie należy przechowywać ewentualnej niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.