

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб (nivolumab).

Един флакон 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.

Един флакон 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.

Един флакон 24 ml съдържа 240 mg ниволумаб.

Ниволумаб се произвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата съдържа 0,1 mmol (или 2,5 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици. Разтворът има pH приблизително 6,0 и осмолалитет около 340 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

OPDIVO е показан за лечение на авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб.

В сравнение с ниволумаб като монотерапия, повишаване на преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб е установено само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Адювантна терапия на меланом

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение при възрастни пациенти с меланом, със засягане на лимфни възли или метастатично заболяване, при които е извършена пълна резекция (вж. точка 5.1).

Недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC)

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб след предходна химиотерапия, при възрастни.

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

OPDIVO е показан за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином след предходна терапия при възрастни като монотерапия.

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/нисък риск (вж. точка 5.1).

Класически Ходжкинов лимфом (сHL)

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом след автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) и лечение с брентуксимаб ведотин.

Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN)

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на рекурентен или метастатичен сквамозноклетъчен карцином на главата и шията при възрастни с прогресия по време на или след платина-съдържаща терапия (вж. точка 5.1).

Уротелиален карцином

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен или метастатичен уротелиален карцином при възрастни след неуспешна платина-съдържаща терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар, специализиран в лечението на ракови заболявания.

Дозировка

OPDIVO като монотерапия

Препоръчителната доза OPDIVO е или 240 mg ниволумаб на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1), в зависимост от показанията, както е представено в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна доза и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ниволумаб като монотерапия

Показание*	Препоръчителна доза и продължителност на инфузията
Меланом	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Бъбречноклетъчен карцином	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Недребноклетъчен карцином на белия дроб	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
Класически Ходжкинов лимфом	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
Уротелиален карцином	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути

*Според показанията за монотерапия в точка 4.1.

Ако пациентите с меланом или RCC трябва да преминат от схема на прилагане 240 mg на всеки 2 седмици на схема на прилагане 480 mg на всеки 4 седмици, то първата доза 480 mg трябва да се приложи две седмици след последната доза 240 mg. Също така, ако пациентите трябва да преминат от схема на прилагане 480 mg на всеки 4 седмици на схема на прилагане 240 mg на всеки 2 седмици, то първата доза 240 mg трябва да се приложи четири седмици след последната доза 480 mg.

Адювантна терапия на меланом

Препоръчителната доза OPDIVO е 3 mg/kg ниволумаб, приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици.

При адювантна терапия, максималната продължителност на терапията с OPDIVO е 12 месеца.

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб

Меланом

Препоръчителната доза е 1 mg/kg ниволумаб в комбинация с 3 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага ниволумаб като монотерапия интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици, както е представено в Таблица 2. За фазата като монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се е използвала доза от 240 mg на всеки 2 седмици; или
- 6 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се е използвала доза от 480 mg на всеки 4 седмици.

Таблица 2: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	1 mg/kg за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Ипилимумаб	3 mg/kg за 90 минути	-

Бъбречноклетъчен карцином

Препоръчителната доза е 3 mg/kg ниволумаб в комбинация с 1 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага интравенозно ниволумаб като монотерапия с доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици, както е представено в Таблица 2. Във фазата на монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 240 mg на всеки 2 седмици; или
- 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, ако се прилага с доза 480 mg на всеки 4 седмици; или

Таблица 3: Препоръчителни дози и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	3 mg/kg за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Ипилимумаб	1 mg/kg за 30 минути	-

Лечението с OPDIVO като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб, трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост.

Наблюдавани са атипични отговори (напр., първоначално преходно увеличаване на размера на тумора или малки нови лезии в рамките на първите няколко месеца, последвано от свиване на тумора). При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително да се продължи лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб до потвърждаване на прогресията.

Не се препоръчва увеличаване или намаляване на дозата. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. В Таблица 4 са дадени указания за трайно прекратяване на терапията или пропускане на дози. Подробни указания за овладяване на имуносвързани нежелани реакции, са описани в точка 4.4.

Таблица 4: Препоръчвани модификации на лечението с OPDIVO или OPDIVO в комбинация с ипилимумаб

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан пневмонит	Пневмонит степен 2	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите, подобряване на рентгенографските промени и до приключване на кортикостероидната терапия
	Пневмонит степен 3 или 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан колит	Диария или колит степен 2	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	Диария или колит степен 3 - OPDIVO като монотерапия	Отлагане на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	- OPDIVO+ипилимумаб ^a	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан хепатит	Диария или колит степен 4	Трайно прекратяване на лечението
	Повишение степен 2 на аспартат аминотрансферазата (AST), аланин аминотрансферазата (ALT) или на общия билирубин	Отлагане на приложението на дозите до възстановяване на лабораторните стойности до изходните нива и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	Повишение степен 3 или 4 на AST, ALT или на общия билирубин	Трайно прекратяване на лечението
	Повишение степен 2 или 3 на креатинина	Отлагане на приложението на дозите докато стойността на креатинина се възстанови до изходно ниво и до приключване на кортикостероидната терапия
Имуносвързани ендокринопатии	Повишение степен 4 на креатинина	Трайно прекратяване на лечението
	Симптоматични хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит степен 2 или 3 Адренална недостатъчност степен 2 Диабет степен 3	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия (ако е необходима такава при симптоми на остро възпаление). Лечението може да бъде продължено при наличие на хормонозаместваща терапия ^b до изчезване на симптомите
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Хипофизит степен 4 Адренална недостатъчност степен 3 или 4 Диабет степен 4	Трайно прекратяване на лечението

Таблица 4: Препоръчвани модификации на лечението с OPDIVO или OPDIVO в комбинация с ипилимумаб

Имуносвързани кожни нежелани реакции	Обрив степен 3	Отлагане на прилагането на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	Обрив степен 4	Трайно прекратяване на лечението
	Синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	Трайно прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3 (първа проява)	Отлагане на прилагането на дозите
	Степен 3 миокардит	Трайно прекратяване на лечението
	Степен 4 или рекурентна степен 3; персистираща степен 2 или 3 независимо от промени в лечението; невъзможност да се намали дозата на кортикостероида преднизон до 10 mg на ден или на негов еквивалент	Трайно прекратяване на лечението

Бележка: Степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния институт по ракови заболяване, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4)).

^a Трайно прекратете терапията при поява на диария или колит степен 3, по време на приложението на втората фаза от терапията (ниволумаб като монотерапия) след комбиниранията терапия.

^b Препоръки за употребата на хормонзаместваща терапия са дадени в точка 4.4.

Трайно прекратяване на лечението с OPDIVO или OPDIVO в комбинация с ипилимумаб при:

- нежелани реакции степен 4 или повтарящи се нежелани реакции степен 3;
- персистиращи нежелани реакции степен 2 или 3 въпреки кортикостероидната терапия.

На пациентите, лекувани с OPDIVO, трябва да се предостави сигнална карта на пациента, както и да бъдат информирани относно рисковете от употребата на OPDIVO (вж. също листовка за пациента).

В случаите на комбинирано приложение на OPDIVO с ипилимумаб, при отлагане на приложението на единия от двата продукта, приложението на втория също трябва да се отложи. Ако, след отлагане, приложението бъде продължено, лечението с комбинацията или с OPDIVO като монотерапия може да бъде възобновено след оценка на отделния пациент.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на OPDIVO при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Данните от пациенти на 75 или повече години с NSCLC, SCCHN, адювантна терапия при меланом и първа линия при RCC са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация (вж. точки 4.8 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (PK) резултати при тази популация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните от

пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация.

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните резултати при тази популация, не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Данните от пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тези популации. OPDIVO трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5 \times$ до $3 \times$ горната граница на нормата (ГГН) и всяко отклонение в стойността на AST) или тежко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 3 \times$ ГГН и всяко отклонение в стойността на AST).

Начин на приложение

OPDIVO е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като интравенозна инфузия за период от 30 или 60 минути, в зависимост от дозата (вж. Таблици 1, 2 и 3). Инфузията трябва да се прилага чрез стерилен, апирогенен in-line филтър с ниско протеинно свързване, с размер на порите 0,2-1,2 μm .

OPDIVO не трябва да се прилага като интравенозна или болус инжекция.

Общата необходима доза OPDIVO може да се приложи директно като 10 mg/ml разтвор или да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор (вж. точка 6.6).

Когато се прилага в комбинация с ипилимумаб, първо трябва да се прилага OPDIVO и след това, в същият ден, ипилимумаб. За всяка инфузия трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри.

За указания относно приготвяне и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да започнете комбинирано приложение на ниволумаб с ипилимумаб, вижте кратката характеристика на ипилимумаб. Имуносвързани нежелани реакции се проявяват с по-висока честота, когато ниволумаб се прилага в комбинация с ипилимумаб, в сравнение с ниволумаб като монотерапия. Повечето имуносвързани нежелани реакции са овладяни или отшумяват с подходящо лечение, включващо модификации в лечението и включване на кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Сърдечни и белодробни събития включително белодробна емболия също са съобщавани при комбинирана терапия.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за сърдечни и белодробни нежелани реакции продължително време, както и за клинични признаци, симптоми и промени в лабораторните показатели, които са индикация за електролитни нарушения и дехидратация преди и периодично по време на лечението. Лечението с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се прекрати при поява на животозастрашаващи или повтарящи се тежки сърдечни и белодробни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат под продължително наблюдение (до 5 месеца след последната доза), тъй като е възможно да настъпи нежелана реакция, свързана с ниволумаб или ниволумаб

в комбинация с ипилимумаб, във всеки момент по време на или след прекратяване на лечението с ниволумаб.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. Ако за лечение на нежелана реакция се използва имunosупресия с кортикостероиди е необходимо при подобрене да се започне постепенно намаляване на дозата в продължение най-малко на 1 месец. Бързото намаляване на дозата може да доведе до влошаване или повторна поява на нежеланата реакция. Ако настъпи влошаване или липса на подобрене въпреки употребата на кортикостероиди, трябва да се добави имunosупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

Лечението с ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб не трябва да се възобновява, докато пациентът получава имunosупресивни дози кортикостероиди или друга имunosупресивна терапия. Необходимо е да се прилагат профилактично антибиотици за превенция на опортюнистични инфекции при пациенти на имunosупресивна терапия.

Лечението с ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да бъде трайно прекратено при появата на тежка имуносвързана нежелана реакция и животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Имуносвързан пневмонит

В хода на лечението с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани случаи на тежък пневмонит или интерстициална белодробна болест, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит, като например рентгенографски промени (напр. фокални лезии тип матово стъкло, разпокъсани инфилтрати), диспнея и хипоксия. Необходимо е да се изключи инфекциозна или свързана със заболяване етиология.

При пневмонит степен 3 или 4, лечението с ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 2 до 4 mg/kg/ден.

При степен 2 (симптоматичен) пневмонит, прилагането на ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, лечението с ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 2 до 4 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб.

Имуносвързан колит

В хода на лечението с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани случаи на тежка диария или колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за появата на диария и други симптоми на колит, като например коремна болка и слуз или кръв в изпражненията. Необходимо е да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При диария или колит степен 4, приложението на ниволумаб или ипилимумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При диария или колит степен 3, трябва да се отложи прилагането на ниволумаб като монотерапия и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, да се продължи лечението с ниволумаб като монотерапия след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи

влошаване или не се наблюдава подобрение, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, приложението на ниволумаб като монотерапия трябва трайно да се прекрати. При диария или колит степен 3, наблюдавани при лечение с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, се налага трайно прекратяване на лечението и включване на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При диария или колит степен 2, прилагането на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи. Ако състоянието персистира, да се овладее с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, да се продължи лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

Имуносвързан хепатит

В хода на лечението с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани тежки случаи на хепатит (вж. точка 4.8).

Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит, като например повишени трансаминази и общ билирубин. Трябва да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При степен 3 или 4 повишение на трансаминазите или общия билирубин, приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При степен 2 повишение на трансаминазите или общия билирубин, да се отложи приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб. Ако състоянието персистира, да се овладее с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, да се продължи лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение, въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

В хода на лечението с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани тежки случаи на нефрит и бъбречна дисфункция (вж. точка 4.8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на нефрит или бъбречна дисфункция. Повечето пациенти показват асимптоматични повишения на серумния креатинин. Трябва да се изключи свързана със заболяване етиология.

При повишение на серумния креатинин до степен 4, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден.

При повишение на серумния креатинин степен 2 или 3 е необходимо да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне лечение с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб може да бъде продължено след постепенното намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение, въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи

на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, адренална недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност), хипофизит (включително хипопитуитаризъм), захарен диабет и диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии и хипергликемия, и за промени в тиреоидната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано, въз основа на клинична оценка). Пациентите могат да проявят отпадналост, главоболие, промени в психичния статус, коремна болка, промени в ритъма на дефекация и хипотония или неспецифични симптоми, които могат да наподобяват други причини, като например мозъчни метастази или съпътстващо заболяване. Признаците и симптомите на ендокринопатии следва да се считат за имуносвързани, освен ако не е идентифицирана алтернативна етиология.

При симптоматичен хипотиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне заместителна терапия с тиреоидни хормони. При симптоматичен хипертиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне лечение с тиреостатици. Ако се подозира остро възпаление на щитовидната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, ако е необходимо, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Необходимо е продължително проследяване на функцията на щитовидната жлеза, за да се гарантира, че съответната хормонозаместителна терапия е ефективна. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм.

При симптоматична адренална недостатъчност степен 2, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне заместителна кортикостероидна терапия. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4) адренална недостатъчност. Необходимо е продължително проследяване на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната кортикостероидна заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен хипофизит степен 2 или 3, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне заместителна хормонална терапия. Ако се подозира остро възпаление на хипофизната жлеза е необходимо да се обмисли приложение на кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 1 до 2 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение, ако е необходимо, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ (степен 4) хипофизит. Необходимо е продължително проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната хормонална заместителна терапия е ефективна.

При симптоматичен диабет, трябва да се отложи прилагането на дозата ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и да се започне заместителна терапия с инсулин. Необходимо е продължително проследяване на кръвната захар, за да се гарантира, че съответната инсулинова терапия е ефективна. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ диабет.

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с ниволумаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се отчете ползата от лечението с ниволумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Наблюдаван е тежък обрив при лечението с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и по-рядко с ниволумаб като монотерапия (вж. точка 4.8). Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи при обрив степен 3 и прекрати при обрив степен 4. Лечението на тежък обрив трябва да се проведе с висока доза кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон с доза 1 до 2 mg/kg/дневно.

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от тях с фатален изход. В случай на поява на признаци или симптоми на SJS или TEN, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да бъде преустановено и пациентът да се насочи към специализирано звено, за да се прецени състоянието и да се предприеме лечение. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати, ако пациента развие SJS или TEN (вж. точка 4.2).

С повишено внимание трябва да се обмисли употребата на ниволумаб при пациент, който има случай на предходна тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предишно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Други имуносвързани нежелани реакции

Следните имуносвързани нежелани реакции са съобщени при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в клинични проучвания при различни дози и видове тумори: панкреатит, увеит, демиелинизация, автоимунна невропатия (включително пареза на лицеви нерв и на нервус абдуценс), синдром на Guillain-Barré, миастения гравис, миастеничен синдром, асептичен менингит, енцефалит, гастрит, саркоидоза, дуоденит, миозит, миокардит и рабдомиолиза. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на синдрома на Vogt-Koyanagi-Harada (вж. точка 4.8).

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи и да се започне прилагането на кортикостероиди. При настъпване на подобрение, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при възникване на тежка имуносвързана нежелана реакция и при животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Съобщавани са редки случаи на миотоксичност (миозит, миокардит и рабдомиолиза) с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, някои от тях с фатален изход. Ако пациент има признаци и симптоми на миотоксичност, той трябва се наблюдава внимателно и спешно да се насочи към специалист за оценка и лечение. Тъй като миотоксичността е сериозна, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи или трайно да се прекрати (вж. точка 4.2) и да се назначи подходящо лечение.

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията по време на клинични проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точка 4.8).

В случай на тежка или животозастрашаваща инфузионна реакция, инфузията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се прекрати и да се приложи подходящо медикаментозно лечение. Пациенти с лека или умерена инфузионна реакция могат да продължат да получават ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при

внимателно проследяване и премедикация в съответствие с местните ръководства за превенция на реакции, свързани с инфузията.

Предпазни мерки, специфични за заболяването

Авансирал меланом

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или автоимунно заболяване и пациенти, които са приемали системни имunosупресори преди началото на проучването, са изключени от клиничните проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите с очен/увеален меланом са изключени от клинични проучвания за меланом. В допълнение, при CA209037 са изключени пациенти, които имат степен 4 нежелана реакция, свързана с анти-CTLA-4 терапия (вж. точка 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

В сравнение с ниволумаб като монотерапия, е установено повишаване на преживяемостта без прогресия (PFS) при комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия. Подобриеното на OS е подобно между комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб и монотерапията с ниволумаб при пациенти с висока туморна PD-L1 експресия (PD-L1 $\geq 1\%$). Преди да бъде започнато лечение с комбинацията, лекарите се съветват да извършат внимателна оценка на всеки пациент и на туморните характеристики, вземайки под внимание наблюдаваните ползи и токсичността на комбинацията, в сравнение с ниволумаб като монотерапия (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употреба на ниволумаб при пациенти с меланом, с бързо прогресиращо заболяване

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на ниволумаб, преди да започнат лечение при пациенти с бързо прогресиращо заболяване (вж. точка 5.1).

Адювантна терапия на меланом

Липсват данни за адювантна терапия при пациенти с меланом със следните рискови фактори (вж. точки 4.5 и 5.1):

- пациенти с предишно автоимунно заболяване и всяко състояние, което изисква лечение с кортикостероиди (преднизон ≥ 10 mg на ден или еквивалент) или други имunosупресори;
- пациенти с предходна терапия за меланом (с изключение на хирургична операция, адювантно лъчелечение след неврохирургична резекция на лезии на централната нервна система и предходен адювантен интерферон, завършен преди ≥ 6 месеца преди рандомизирането);
- пациенти с предходна терапия с анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антитяло (включително ипилимумаб или всяко друго антитяло или лекарство със специфичен таргет Т клетъчна ко-стимулация или контролни пътища);
- пациенти, на възраст под 18 години.

Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Недребноклетъчен карцином на белия дроб

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест и пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването, са изключени от клиничните проучвания за NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с внимание при тези популации, след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на ниволумаб, преди да започнат лечение при пациенти с по-лоша прогноза и/или агресивно заболяване. При несквамозен NSCLC се наблюдава по-голям брой смъртни случаи в рамките на 3 месеца при

ниволумаб в сравнение с доцетаксел. Факторите, свързани с ранните смъртни случаи, са по-лошите прогнозни фактори и/или по-агресивно заболяване в комбинация с ниска или липсваща туморна експресия на PD-L1 (вж. точка 5.1).

Бъбречноклетъчен карцином

Пациенти с анамнеза за или при съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или медицински състояния, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничните проучвания с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се използва с внимание при тези популации, след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Класически Ходжкинов лимфом

Пациенти с активно автоимунно заболяване и симптоматична интерстициална белодробна болест са изключени от клинични проучвания за cHL (вж. точка 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след много точна оценка на възможната полза/риск при всеки отделен пациент.

Усложнения при алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT) при класически Ходжкинов лимфом

Предварителните резултати от проследяването на пациенти с cHL, преминали алогенна HSCT след предходна експозиция на ниволумаб, показват по-висок от очаквания брой случаи на остра реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и трансплантационно свързана смъртност (TRM). Докато не се появят допълнителни данни, трябва внимателно, за всеки отделен пациент, да се оцени потенциалната полза от HSCT и евентуалният риск от трансплантационно свързани усложнения (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с ниволумаб след алогенна HSCT, в постмаркетингови условия се съобщава за бързонастъпващи и тежки GVHD, в някои случаи с летален изход. Терапията с ниволумаб може да повиши риска от тежка GVHD и смърт при пациенти с предходна алогенна HSCT, най-вече при тези, с анамнеза за GVHD. При тези пациенти е необходимо да се прецени ползата от терапията с ниволумаб спрямо възможния риск (вж. точка 4.8).

Карцином на глава и шия

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни или лептоменингеални метастази, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия, или карцином на назофаринкса или слюнчената жлеза като първична локализация на тумора са изключени от клиничното проучване при SCCHN (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след много точна оценка на възможната полза/риск при всеки отделен пациент.

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на ниволумаб, преди да започнат лечение при пациенти с по-лоша прогноза и/или агресивно заболяване. При карцином на главата и шията, се наблюдава по-голям брой смъртни случаи в рамките на 3 месеца с ниволумаб в сравнение с доцетаксел. Факторите, свързани с ранните смъртни случаи, са функционален статус по скалата ECOG, бързо прогресиращо заболяване при предишна платина-съдържаща терапия и висок туморен товар.

Уротелиален карцином

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни или лептоменингеални метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничните проучвания при уротелиален карцином (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след много точна оценка на възможната полза/риск при всеки отделен пациент.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 0,1 mmol (или 2,5 mg) натрий. Това трябва да се вземе под внимание при лечение на пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Сигнална карта на пациента

Всички лекари, предписващи OPDIVO трябва да бъдат запознати с Информация за медицинските специалисти и Указания за лечение. Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с OPDIVO. На пациента ще бъде предоставяна Сигнална карта на пациента при всяко предписание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ниволумаб е човешко моноклонално антитяло, като такова, проучвания на фармакокинетичните взаимодействия не са провеждани. Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират от цитохром P450 (CYP) изоензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на ниволумаб.

Други форми на взаимодействие

Системна имunosупресия

Употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво, преди започване на терапията с ниволумаб, трябва да се избягва поради потенциалното им влияние върху фармакодинамичната активност. Кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори обаче могат да се използват след началото на терапията с ниволумаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции. Предварителните резултати показват, че системна имunosупресия след започване на лечението с ниволумаб изглежда не пречи на отговора към ниволумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни относно употребата на ниволумаб при бременни жени. Проучвания при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Установено е, че човешкият IgG4 преминава през плацентната бариера, а ниволумаб е IgG4. По тази причина ниволумаб има потенциала да преминава от майката в развиващия се фетус. Употребата на ниволумаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективни контрацептивни средства, освен в случаите, когато клиничната полза надхвърля потенциалния риск. Трябва да се използва ефективна контрацепция в продължение на поне пет месеца след последната доза ниволумаб.

Кърмене

Не е известно дали ниволумаб се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти, включително антитела, могат да се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението с ниволумаб, като се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на ниволумаб върху фертилитета. Ето защо не е известен ефектът на ниволумаб върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, няма вероятност ниволумаб да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции, като умора (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат особено внимателни,

когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че ниволумаб няма нежелан ефект върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ниволумаб като монотерапия (вж. точка 4.2)

Обобщен профил на безопасност

Ниволумаб, използван като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб

В сборните данни за ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия при различни видове тумори (n = 2578) с минимален период на проследяване, вариращ от 2,3 до 28 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (30%), обрив (17%), пруритус (13%), диария (13%) и гадене (12%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки до умерено тежки (степен 1 или 2). След проследяване от минимум 24 месеца при NSCLC не са установени нови сигнали, свързани с безопасността.

Ниволумаб, използван като монотерапия за адювантно лечение на меланом

В данните за ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за адювантно лечение на меланом (n = 452), най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са слабост (46%), обрив (29%), диария (24%), пруритус (23%), гадене (15%), артралгия (13%), мускулно-скелетна болка (11%) и хипотирозидизъм (11%). Повечето нежелани реакции са леки до умерени (степен 1 или 2).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 5 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия (n = 2 578). Тези реакции са представени по системно-органични класове и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции с ниволумаб като монотерапия

	Ниволумаб като монотерапия
Инфекции и инфестации	
Чести	инфекция на горните дихателни пътища
Нечести	пневмония ^a , бронхит
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки	хистиоцитен некротизиращ лимфаденит (болест на Kikuchi)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	неутропения ^{a,b}
Нечести	еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията ^b , свръхчувствителност ^b
Редки	анафилактична реакция ^b
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган ³
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нечести	адренална недостатъчност, хипопитуитаризъм, хипофизит, тиреоидит, диабет
Редки	диабетна кетоацидоза
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	понижен апетит
Нечести	дехидратация, метаболитна ацидоза
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ⁱⁱ
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	хепатит ^b
Редки	холестаза
Нарушения на нервната система	
Чести	периферна невропатия, главоболие, замаяване
Нечести	полиневропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс)
Редки	синдром на Guillain- Barré, демиелинизация, миастеничен синдром, енцефалит ^{a,b}
Нарушения на очите	
Нечести	увеит, замъглено зрение, сухота в очите
С неизвестна честота	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada ³
Сърдечни нарушения	
Нечести	тахикардия, перикардни нарушения ⁱⁱ
Редки	аритмия (включително камерна аритмия) ^{a,t} , предсърно мъждене, миокардит ^{a,c}
Съдови нарушения	
Чести	хипертония
Нечести	васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	пневмонит ^{a,b} , диспнея ^a , кашлица
Нечести	плеврален излив
Редки	белодробна инфилтрация
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, гадене

Чести	колит ^а , стоматит, повръщане, коремна болка, запек, сухота в устата
Нечести	панкреатит, гастрит
Редки	язва на дванадесетопръстника
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^д , пруритус
Чести	витилио, суха кожа, еритем, алопеция
Нечести	еритема мултиформе, псориазис, розацеа, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{а,с} , синдром на Stevens-Johnson ^{а,с}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	мускулно-скелетни болки ^ж , артралгия
Нечести	ревматична полимиалгия, артрит
Редки	синдром на Sjogren, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^{а,с} , рабдомиолиза ^{а,с}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^{а,в}
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора
Чести	пирексия, едем (включително периферен едем)
Нечести	болка, болка в областта на гръдния кош
Изследвания^б	
Много чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена алкална фосфатаза, повишена липаза, повишена амилаза, хипокалциемия, повишен креатинин, хипергликемия ^в , лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия, хиперкалциемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнизиemia, хипонатриемия
Чести	повишен общ билирубин, хипогликемия, хипермагнизиemia, хипернатриемия, загуба на тегло

^а Съобщени са смъртни случаи при завършени и продължаващи клинични проучвания.

^б Честотата на лабораторните тестове отразява процента пациенти с влошаване на лабораторните изследвания спрямо изходното ниво. Вижте “Описание на избрани нежелани реакции; отклонения в лабораторните показатели” по-долу.

^в Съобщени са животозастрашаващи нежелани реакции в завършени и продължаващи клинични проучвания.

^г Честотата на нежеланите събития в системно-органния клас „сърдечни нарушения“, независимо от причинно-следствената връзка, е по-висока в групата на пациентите, лекувана с ниволумаб отколкото в групата на пациентите, лекувана с химиотерапия при популация с метастатичен меланом след прилагане на CTLA4/BRAF инхибитор. Честотата на 100 пациентогодини експозиция е 9,3 спрямо 0; сериозни сърдечни събития са съобщени при 4,9% пациенти в групата на ниволумаб спрямо 0 в групата на терапия, избрана от изследвателя. Честотата на сърдечни нежелани събития е по-ниска в групата на ниволумаб спрямо групата на дакарбазин при популацията с метастатичен меланом без предварително лечение. Изследователите считат, че всички тези събития не са свързани с ниволумаб, с изключение на аритмия (предсърдно мъждене, тахикардия и камерна аритмия).

^д Обрив е съставно понятие, което включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, фоликуларен обрив, макуларен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, папулосквамозен обрив, везикулозен обрив, генерализиран обрив, ексфолиативен обрив, дерматит, акнеформен дерматит, алергичен дерматит, атопичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, псориазис, дерматит, медикаментозен обрив и пемфигоид.

^е Съобщено също и в проучвания извън сборните данни. Честотата е базирана на експозиция в рамките на цялата програма.

^ж Мускулно-скелетна болка е съставно понятие, което включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.

^з Събитие от постмаркетинговия период (вж. също точка 4.4)

^и Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

й Перикардни нарушения е съставен термин, който включва перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и синдром на Dressler.

Обобщеният профил на безопасност на ниволумаб 3 mg/kg, като адювантна терапия на меланом (n = 452), е в съответствие с установения при различни видове тумори с ниволумаб, като монотерапия.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точка 4.2)

Обобщен профил на безопасност

Когато се прилага ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, вижте кратката характеристика на ипилимумаб преди да започнете терапията. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с терапията с ипилимумаб, моля вижте КХП на ипилимумаб.

Меланом

В сборните данни за ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, (n = 448) с минимален период на проследяване, вариращ от 6 до 28 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са обрив (52%), умора (46%), диария (43%), пруритус (36%), гадене (26%), пирексия (19%), понижен апетит (16%), хипотиреоидизъм (16%), колит (15%), повръщане (14%), артралгия (13%), абдоминална болка (13%), главоболие (11%) и диспнея (10%). Повечето нежелани реакции са леки до умерени (степен 1 или 2).

При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg в СА209067, 154/313 (49%) имат първа поява на нежелана реакция степен 3 или 4 по време на началната фаза - на комбинацията. При 147 пациенти в тази група, които са продължили лечението във фазата на монотерапия, 47 (32%) са получили поне една нежелана реакция степен 3 или 4 по време на фазата на монотерапия.

RCC

В сборните данни за ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg при RCC (n = 547) с минимален период на проследяване 17,5 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (48%), обрив (34%), пруритус (28%), диария (27%), гадене (20%), хипотиреоидизъм (16%), мускулно-скелетна болка (15%), артралгия (14%), понижен апетит (14%), пирексия (14%), повръщане (11%), хипертиреоидизъм (11%). Повечето нежелани реакции са леки до умерени (степен 1 или 2).

При пациентите, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg в СА209214, 169/547 (31%) имат първа поява на нежелана реакция степен 3 или 4 по време на началната фаза - на комбинацията. При 382 пациенти в тази група, които са продължили лечението във фазата на монотерапия, 144 (38%) са получили поне една нежелана реакция степен 3 или 4 по време на фазата на монотерапия.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 6 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ипилимумаб 3 mg/kg в комбинация с ниволумаб 1 mg/kg (n = 448). Тези реакции са представени по системо-органи класове и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Нежелани реакции с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

	Ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg*	Ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg**
Инфекции и инфестации		
Чести	пневмония, инфекция на горните дихателни пътища	пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, конюнктивит
Нечести	bronхит	bronхит, асепичен менингит
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Чести	еозинофилия	
Нечести		еозинофилия
Нарушения на имунната система		
Чести	реакция, свързана с инфузията, свръхчувствителност	реакция, свързана с инфузията, свръхчувствителност
Нечести	саркоидоза	
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган ³	
Нарушения на ендокринната система		
Много чести	хипотиреоидизъм	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Чести	адренална недостатъчност, хипопитуитаризъм, хипофизит, хипотиреоидизъм, тиреоидит	адренална недостатъчност ^В , хипофизит ^В , тиреоидит, захарен диабет ^В
Нечести	диабетна кетоацидоза ^В , захарен диабет ^В	диабетна кетоацидоза ^В , хипопитуитаризъм
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	намален апетит	понижен апетит
Чести	дехидратация	дехидратация
Нечести		метаболитна ацидоза
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^И	
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	хепатит ^В	хепатит ^В
Нарушения на нервната система		
Много чести	главоболие	
Чести	периферна невропатия, замайване	главоболие, периферна невропатия, замайване
Нечести	синдром на Guillain-Barré, полиневропатия, неврит, перонеална невропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), енцефалит ^В	полиневропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), миастения гравис ^В
Нарушения на очите		
Чести	увеит, замъглено зрение	замъглено зрение
Нечести		увеит
С неизвестна честота	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada ³	
Сърдечни нарушения		
Чести	тахикардия	тахикардия
Нечести	аритмия (включително камерна аритмия) ^{а,г} , предсърно мъждене, миокардит ^{а,с}	аритмия (включително камерна аритмия), миокардит ^В
С неизвестна честота	перикардни нарушения ^И	
Съдови нарушения		

Чести	хипертония	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	диспнея	
Чести	пневмонит ^{a,b} , белодробна емболия ^a , кашлица	пневмонит, диспнея, плеврален излив, кашлица
Нечести	плеврален излив	
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	колит ^a , диария, повръщане, гадене, абдоминална болка	диария, повръщане, гадене
Чести	стоматит, панкреатит, констипация, сухота в устата	колит, стоматит, панкреатит, абдоминална болка, констипация, сухота в устата
Нечести	интестинална перфорация ^a , гастрит, дуоденит	гастрит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	обрив ^a , пруритус	обрив ^a , пруритус
Чести	витилиго, суха кожа, еритем, алоpecia, уртикария	суха кожа, еритем, уртикария
Нечести	псориазис	синдром на Stevens-Johnson, витилиго, суха кожа, еритема мултиформе, алоpecia, псориазис
Редки	токсична епидермална некролиза ^{a,c} , синдром на Stevens-Johnson ^c	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	артралгия	мускулно-скелетна болка ^ж , артралгия
Чести	мускулно-скелетна болка ^ж	артрит, мускулни спазми, мускулна слабост
Нечести	спондилоартропатия, синдром на Sjogren, артрит, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^{a,d} , рабдомиолиза ^{a,e}	ревматична полимиалгия, миозит (включително полимиозит), рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^{a,b}	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^b
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит	тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	умора, пирексия	умора, пирексия
Чести	едем (включително периферен едем), болка	едем (включително периферен едем), болка, болка в областта на гръдния кош, втрисане
Нечести	болка в областта на гръдния кош	
Изследвания^б		

Много чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишен общ билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена липаза, повишена амилаза, повишен креатинин, хипергликемия ^в , хипогликемия, лимфопения, левкопения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хипокалциемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишен общ билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена липаза, повишена амилаза, повишен креатинин, хипергликемия ^в , хипогликемия, лимфопения, левкопения, неутропения ^в , тромбоцитопения, анемия, хиперкалциемия, хипокалциемия, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия
Чести	хиперкалциемия, хипермагнезиемия, хипернатриемия, загуба на тегло	хипермагнезиемия, хипернатриемия, загуба на тегло

- * ниволумаб в комбинация с ипилимумаб за първите 4 дози, последван от ниволумаб като монотерапия при меланом.
- ** ниволумаб в комбинация с ипилимумаб за първите 4 дози, последван от ниволумаб като монотерапия при RCC
- ^а Съобщени са летални случаи при завършени и продължаващи клинични проучвания.
- ^б Честотата на лабораторните термини отразява процента пациенти с влошаване на лабораторните показатели спрямо изходното ниво. Вижте “Описание на избрани нежелани реакции; отклонения в лабораторните показатели” по-долу.
- ^в Съобщени са животозастрашаващи нежелани реакции в завършени и продължаващи клинични проучвания.
- ^г Честотата на нежеланите събития в системо-органния клас „сърдечни нарушения“, независимо от причинно-следствената връзка, е по-висока в групата на ниволумаб отколкото в групата на химиотерапия, при популацията с метастатичен меланом след прилагане на CTLA4/BRAF инхибитор. Честотата на 100 пациентогодини експозиция е 9,3 спрямо 0; сериозни сърдечни събития са съобщени при 4,9% от пациентите в групата на ниволимаб спрямо 0 в групата на терапия, избрана от изследователя. Честотата на сърдечни нежелани събития е по-ниска в групата на ниволумаб спрямо групата на дакарбазин при популацията с метастатичен меланом без предварително лечение. Изследователите считат, че всички тези събития не са свързани с ниволумаб, с изключение на аритмия (предсърдно мъждене, тахикардия и камерна аритмия).
- ^д Обрив е съставно понятие, което включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, фоликуларен обрив, макулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, папулосквамозен обрив, везикулозен обрив, генерализиран обрив, ексфолиативен обрив, дерматит, акнеформен дерматит, алергичен дерматит, атопичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, псориаатичен дерматит, медикаментозен обрив и пемфигоид.
- ^е Съобщено също и в проучвания извън сборните данни. Честотата е базирана на експозицията в рамките на цялата програма.
- ^ж Мускулно-скелетна болка е съставно понятие, което включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, мигалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.
- ^з Събитие от постмаркетинговия период (вж. също точка 4.4).
- ^и Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.
- ^й Перикардни нарушения е съставно понятие, което включва перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и синдром на Dressler.

Описание на избрани нежелани реакции

Приложението на ниволумаб като монотерапия и ниволумаб в комбинация с ипилимумаб е свързано с имуносвързани нежелани реакции. В повечето случаи, имуносвързаните нежелани реакции се овладяват чрез подходяща лекарствена терапия. Трайно прекратяване на лечението е било необходимо при по-голяма част от пациентите, получаващи ниволумаб в комбинация с ипилимумаб отколкото при тези, получаващи ниволумаб като монотерапия. В Таблица 7 е представен процентът пациенти с имуносвързани нежелани реакции, които окончателно са прекратили терапията, по дозовата схема на прилагане. В допълнение, за пациентите, които са имали събитие, в Таблица 7 са представени процентите от пациентите, при които са били

необходими високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон дневно). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Таблица 7: Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията, или при които са били необходими високи дози кортикостероиди по дозови схеми

	Ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия %	Ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимуаб 3 mg/kg %	Ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимуаб 1 mg/kg %
Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията			
Пневмонит	1.2	2.0	2.2
Колит	0.8	16	4.0
Хепатит	1.0	9	4.4
Нефрит и бъбречна дисфункция	0.3	1.1	1.3
Ендокринопатии	0.1	2.7	2.9
Кожни нежелани реакции	0.3	0.9	1.5
Свръхчувствителност/Инфузионна реакция	0.2	0	0
Имуносвързани нежелани реакции, при които са били необходима високи дози кортикостероиди^{а,б}			
Пневмонит	69	63	59
Колит	15	46	26
Хепатит	21	46	35
Нефрит и бъбречна дисфункция	27	17	27
Ендокринопатии	7	27	25
Кожни нежелани реакции	4	7	7
Свръхчувствителност/Инфузионна реакция	20	6	9

^а еквиваленти на преднизон минимум 40 mg на ден

^б честотата е на база броя пациенти, получили имуносвързана нежелана реакция

Имуносвързан пневмонит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест и белодробна инфилтрация, е 3,4% (87/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 0,8% (21/2 578) и 1,7% (44/2 578) от пациентите. За случаи степен 3 или 4 се съобщава съответно при 0,7% (19/2 578) и <0,1% (1/2 578) от пациентите. Случаи степен 5 се съобщават в < 0,1% (2/2 578) от пациентите в тези проучвания Медианата на времето до настъпване на реакцията е 3,6 месеца (диапазон: 0,2-19,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 63 пациенти (72,4%), при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1⁺-96,7⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест е 7,8% (35/448). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) и 0,2% (1/448) от пациентите. Един от случаите на пневмонит степен 3 се е влошил в продължение на 11 дни с фатален изход. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,6 месеца (диапазон: 0,7-12,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 33 пациенти (94,3%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,3-35,1).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест е 6,2% (34/547). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 3,1% (17/547) и 1,1% (6/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 4 и 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,6 месеца (диапазон: 0,25-20,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 31 пациенти (91,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,7-85,9⁺).

Имуносвързан колит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на диария, колит или често изхождане са 13,1% (339/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 8,5% (220/2 578) и 3,0% (78/2578) от пациентите. Случаи степен 3 се съобщават при 1,6% (41/2 578) от пациентите. При тези проучвания не са съобщени случаи степен 4 или 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,8 месеца (диапазон: 0,0-26,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 296 пациенти (88,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,1 седмици (диапазон: 0,1-124,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на диария или колит е 46,7% (209/448). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) и 0,4% (2/448) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,2 месеца (диапазон: 0,0-22,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 186 пациенти (89,4%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 3,0 седмици (диапазон: 0,1-159,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на диария или колит е 28,2% (154/547). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 10,4% (57/547) и 4,9% (27/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 4 и 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,2 месеца (диапазон: 0,0-24,7). Отшумяване на реакциите настъпва при 140 пациенти (91,5%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,4 седмици (диапазон: 0,1-103,1⁺).

Имуносвързан хепатит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 6, 7% (173/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 3,5% (91/2 578) и 1,2% (32/2 578) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6% (41/2 578) и 0,3% (9/2 578) от пациентите. При тези проучвания не са съобщени случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,1 месеца (диапазон: 0,0-27,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 132 пациенти (76,7%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,9 седмици (диапазон: 0,1-82,6⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на отклонения в лабораторните показатели за чернодробна функция е 29,5% (132/448). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) и 1,8% (8/448) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,5 месеца (диапазон: 0,0-30,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 124 пациенти (93,9%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,1 седмици (диапазон: 0,1-106,9).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на отклоненията в чернодробните функционални показатели е 18,5% (101/547). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) и 1,6% (9/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,0 месеца (диапазон: 0,426,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 86 пациенти (85,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1⁺-82,9⁺).

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 2,8% (71/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 1,6% (41/2 578) и 0,7% (18/2 578) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 0,4% (11/2 578) и <0,1% (1/2 578) от пациентите. При тези проучвания не се съобщава за нефрит или бъбречна дисфункция степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,3 месеца (диапазон: 0,0-18,2). Отшумяване на реакциите настъпва при 42 пациенти (61,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 12,1 седмици (диапазон: 0,3-79,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 5,1% (23/448). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) и 0,7% (3/448) от пациентите. Не се съобщава за случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакциите е 2,6 месеца (диапазон: 0,5-21,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 21 пациенти (91,3%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,1 седмици (диапазон: 0,1-125,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 8,8% (48/547). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) и 0,5% (3/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 2,1 месеца (диапазон: 0,016,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 37 пациенти (77,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 13,2 седмици (диапазон: 0,1⁺-106,0⁺).

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на тиреоидни нарушения, включително хипотиреозидизъм или хипертиреозидизъм е 9,6% (248/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 4,2% (107/2 578) и 5,4% (139/2 578) от пациентите. Тиреоидни нарушения степен 3 се съобщават съответно при <0,1% (2/2 578) от пациентите. Съобщават се хипофизит (1 степен 1, 2 степен 2, 5 степен 3 и 1 степен 4), хипопитуитаризъм (4 степен 2 и 1 степен 3), адrenalна недостатъчност (включително вторична адrenокортикална недостатъчност) (1 степен 1, 5 степен 2 и 5 степен 3), захарен диабет (включително захарен диабет тип 1) (3 степен 2 и 1 степен 3) и диабетна кетоацидоза (2 степен 3). Не се съобщават случаи степен 5 при тези проучвания. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 2,8 месеца (диапазон: 0,3-29,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 117 пациенти (42,9%). Времето до отшумяване варира от 0,4 до 144,1⁺ седмици.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на тиреоидните нарушения е 25,2% (113/448). Тиреоидни нарушения степен 2 и 3 се съобщават съответно при 14,5% (65/448) и 1,3% (6/448) от пациентите. Хипофизит (включително лимфоцитен хипофизит) степен 2 и 3 се проявява съответно при 5,8% (26/448) и 2,0% (9/448) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и 3 се проявява съответно при 0,4% (2/448) и 0,7% (3/448) от пациентите. Адrenalна недостатъчност (включително вторична адrenокортикална недостатъчност) степен 1, 2, 3 и 4 се проявява съответно при 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) и 0,2% (1/448) от пациентите. Диабет степен 1, 2, 3 и 4 и диабетна кетоацидоза степен 4 се съобщават с еднаква честота от 0,2% (1/448). Не се съобщава за ендокринопатии степен 5. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 1,9 месеца (диапазон: 0,0-28,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 64 пациенти (45,4%). Времето до отшумяване варира от 0,4 до 155,4⁺ седмици.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на тиреоидни нарушения е 27,2% (149/547). Случаи на тиреоидни нарушения степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 15,7% (86/547) и 1,3% (7/547) от пациентите. Хипофизит се проявява съответно при 4,0% (22/547) от пациентите. Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) и 0,4% (2/547) от пациентите.

Хипопитуитаризъм степен 2 се съобщава при 0,4% (2/547) от пациентите. Адренална недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност) степен 2, 3 и 4 се проявява съответно при 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) и 0,4% (2/547) от пациентите. Съобщава се за захарен диабет, включително захарен диабет тип 1, (3 степен 2, 2 степен 3 и 3 степен 4) и диабетна кетоацидоза (1 степен 4). Не се съобщава за ендокринопатии степен 5. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 1,9 месеца (диапазон: 0,0-22,3). Отшумяване на реакциите настъпва при 76 пациенти (42,7%). Времето до отшумяване варира от 0,4 до 130,3⁺ седмици.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на обрив е 26,4% (680/2 578). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1, съобщени при 20,1% (518/2 578) от пациентите. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 5,1% (131/2 578) и 1,2% (31/2 578) от пациентите. Случаи степен 4 или 5 не са съобщавани при тези проучвания. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 1,4 месеца (диапазон: 0,0-27,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 428 пациенти (63,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 17,1 седмици (0,1-150,0⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, честотата на обрив е 65,0% (291/448). Случаи степен 2 и 3 се съобщават съответно при 20,3% (91/448) и 7,6% (34/448) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 4 или 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 0,5 месеца (диапазон: 0,0-19,4). Отшумяване на реакциите настъпва при 191 пациенти (65,9%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 11,4 седмици (диапазон: 0,1-150,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, честотата на обрив е 48,8% (267/547). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 13,7% (75/547) и 3,7% (20/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 4 и 5. Медианата на времето до настъпване на реакцията е 0,9 месеца (диапазон: 0,0-17,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 192 пациенти (72,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 11,6 седмици (диапазон: 0,1-126,7⁺).

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от тях с фатален изход (вж. точки 4.2 и 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията е 4,7% (121/2 578), включително 6 случая степен 3 и 2 степен 4.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, честотата на свръхчувствителност/инфузионна реакция е 3,8% (17/448); всички са с тежест степен 1 или 2. Случаи степен 2 се съобщават при 2,2% (10/448) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 3-5.

При пациенти на лечение с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията е 4,0% (22/547), всичките степен 1 или 2. Случаи степен 2 се съобщават при 2,4% (13/547) от пациентите. Не се съобщават случаи степен 3-5.

Усложнения при алогенна HSCT при класически Ходжкинов лимфом

Съобщава се за бързонастъпваща GVHD при употреба на ниволумаб преди и след алогенна HSCT (вж. точка 4.4).

Сред 49 оценени пациенти от две cHL проучвания, които са преминали алогенна HSCT след прекратяване на монотерапия с ниволумаб, при 13/49 пациенти (26,5%) е съобщена остра GVHD степен 3 или 4. При трима пациенти (6%) се съобщава за хиперостра GVHD, която се определя като остра GVHD, проявяваща се до 14 дни след инфузията на стволови клетки. При шест пациенти (12%), в рамките на първите 6 седмици от трансплантацията, се съобщава за

фебрилен синдром, без установен инфекциозен причинител, който изисква терапия със стероиди, като 3 от пациентите отговарят на терапията със стероиди. При един пациент се проявява венооклузивна болест на черния дроб, пациентът е с летален изход след GVHD и мултиорганна недостатъчност. Девет от 49 пациенти (18,4%) са починали след усложнения от алогенна HSCT след ниволумаб. Медианата на проследяване от последваща алогенна HSCT при тези 49 пациенти е 5,6 месеца (диапазон: 0-19 месеца).

Отклонения в лабораторните показатели

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, процентът пациенти, които са имали промяна от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4 е както следва: 5,2% анемия (всички степен 3), 1,0% тромбоцитопения, 1,0% левкопения, 10,0% лимфопения, 1,1 % неутропения, 2,1% повишена алкална фосфатаза, 2,7% повишена AST, 2,2% повишена ALT, 1,2% повишен общ билирубин, 0,9% повишен креатинин, 3,8% хипергликемия, 1,0% хипогликемия, 3,5% повишена амилаза, 7,9% повишена липаза, 6,4% хипонатриемия, 1,8% хиперкалиемия, 1,5% хипокалиемия, 1,2% хиперкалциемия, 0,7% хипермагнезиемия, 0,5% хипомагнезиемия, 0,7% хипокалциемия и 0,1% хипернатриемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg при меланом, процентът пациенти, които са имали влошаване от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4 е както следва: 2,8% анемия (всички степен 3), 1,2% тромбоцитопения, 0,5% левкопения, 6,7% лимфопения, 0,7% неутропения, 4,3% повишена алкална фосфатаза, 12,4% повишена AST, 15,3% повишена ALT, 1,2% повишен общ билирубин, 2,4% повишен креатинин, 5,3% хипергликемия, 8,7% повишена амилаза, 19,5% повишена липаза, 1,2% хипокалциемия, по 0,2% за хипернатриемия и хиперкалциемия, 0,5% хиперкалиемия, 0,3% хипермагнезиемия, 4,8% хипокалиемия и 9,5% хипонатриемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, при RCC, процентът пациенти, които са имали влошаване от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4 е както следва: 3,0% анемия (всички степен 3), 0,7% тромбоцитопения, 0,6% левкопения, 5,1% лимфопения, 1,1% неутропения, 2,0% повишена алкална фосфатаза, 4,8% повишена AST, 6,5% повишена ALT, 1,1% повишен общ билирубин, 2,1% повишен креатинин, 7,2% хипергликемия, 1,8% хипогликемия, 12,2% повишена амилаза, 20,1% повишена липаза, 0,4% хипокалциемия, 1,3% хиперкалциемия, 2,4% хиперкалиемия, 1,1% хипермагнезиемия, 0,4% хипомагнезиемия, 1,9% хипокалиемия и 9,9% хипонатриемия.

Имуногенност

От 2022 пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици и оценявани за наличие на антитела срещу него, 231 пациенти (11,4%) са позитивни за наличие на антитела, появили се по време на лечението, от които петнадесет пациенти (0,7%) позитивни за неутрализиращи антитела.

От пациентите лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и оценявани за наличие на антитела срещу ниволумаб, честотата на наличие на антитела срещу ниволумаб е 26,0% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици и 37,8% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици. Честотата на неутрализиращи антитела срещу ниволумаб е 0,5% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици и 4,6% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици. От пациентите, оценявани за наличие на антитела срещу ипилимумаб, честотата на наличие на антитела срещу ипилимумаб варира от 6,3 до 8,4%, а на неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб варира от 0 до 0,3%.

Въпреки повишение на клирънса от 20% при наличие на антитела срещу ниволумаб, няма данни за загуба на ефикасност или променен профил на токсичност при наличие на антитела срещу ниволумаб въз основа на фармакокинетичен анализ и анализ експозиция - отговор, както при монотерапия, така и при комбинирана терапия.

Старческа възраст

Като цяло не се съобщава за различия по отношение на безопасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Данните от пациенти на 75 и повече години с NSCLC, SCCHN и адювантна терапия при меланом са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1). Данните от cHL пациенти на 65 и повече години са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1).

Чернодробно или бъбречно увреждане

В проучването за несквамозен NSCLC (CA209057), профилът на безопасност при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане на изходно ниво е сравним с този при общата популация. Тези резултати трябва да бъдат тълкувани с внимание поради малкия размер на извадката в рамките на подгрупите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране в клинични проучвания. В случай на предозиране пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и съответно незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела. АТС код: L01XC17.

Механизъм на действие

Ниволумаб е имуноглобулин G4 (IgG4) - човешко моноклонално антитяло (HuMAb), което се свързва с рецептор-1 на програмираната смърт (PD-1) и блокира взаимодействието му с PD-L1 и PD-L2. PD-1 рецепторът е отрицателен регулатор на активността на Т-клетките, доказано е че участва в контрола на имунния отговор на Т-клетките. Свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2 лигандите, които се експресират в антиген-представящите клетки и може да се експресират от тумори или други клетки в туморната микросреда, води до инхибиране на пролиферацията на Т-клетките и секреция на цитокини. Ниволумаб потенцира отговора на Т-клетките, включително анти tumorните отговори, чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2 лигандите. При модели на сингенни мишки, блокирането на активността на PD-1 води до намаляване на туморния растеж.

Инхибирането, медирано от комбинацията от ниволумаб (анти-PD-1) и ипилимумаб (анти-CTLA-4) дава по-добри анти tumorни отговори при метастатичен меланом. При tumorни модели на сингенни мишки, двойната блокада на PD-1 и CTLA-4 води до синергична анти tumorна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Въз основа на моделиране на ефикасността на дозата/експозицията и взаимосвързаната безопасност, няма клинично значими разлики в безопасността и ефикасността между ниволумаб в доза 240 mg на всеки 2 седмици и 3 mg/kg на всеки 2 седмици. В допълнение, на

база тези взаимовръзки, няма клинично значими разлики между ниволумаб в доза 480 mg на всеки 4 седмици и 3 mg/kg на всеки 2 седмици при авансирал меланом и RCC.

Меланом

Терапия на авансирал меланом

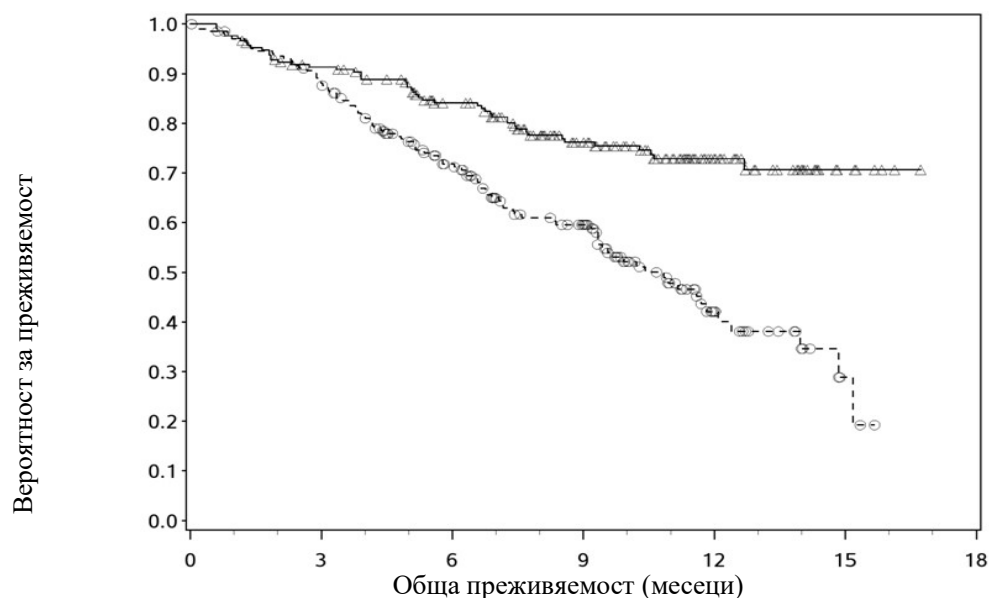
Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо дакарбазин (CA209066)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209066). Проучването включва възрастни пациенти (18 и повече години) с потвърден BRAF див тип меланом стадий 3 или 4 без предшестваща терапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациенти с активно автоимунно заболяване, очен меланом или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването.

Общо 418 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб (n = 210), приложен интравенозно за 60 минути при доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици, или дакарбазин (n = 208) при доза 1000 mg/m² на всеки 3 седмици. Рандомизирането е стратифицирано по туморен PD-L1 статус и стадий на меланом (M0/M1a/M1b спрямо M1c). Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Лечение след прогресия на заболяването е разрешено за пациенти, които имат клинична полза и които нямат значителни нежелани ефекти от проучвания лекарствен продукт, както е определено от изследователя. Оценяването на туморите съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), версия 1.1 е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 6 седмици за първата година и след това на всеки 12 седмици. Първичният критерий за ефикасност е OS. Ключовите вторични показатели за ефикасност са оценени от изследователя PFS и степен на обективно повлияване (ORR). Изходните характеристики са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 18-87), 59% са мъже и 99,5% са от бялата раса. Повечето пациенти имат ECOG функционален скор 0 (64%) или 1 (34%). При включване в проучването шейсет и един процента от пациентите имат M1c стадий на заболяването. Седемдесет и четири процента от пациентите имат кожен меланом и 11% - мукозен меланом; 35% от пациентите имат PD-L1 позитивен меланом ($\geq 5\%$ експресия върху мембраната на туморните клетки). Шестнадесет процента от пациентите са получавали преди това адювантна терапия; най-честата адювантна терапия е интерферон (9%). Четири процента от пациентите имат мозъчни метастази и 37% от пациентите имат изходно ниво на LDH над ГГН в началото на проучването.

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 1.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209066)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

210 185 150 105 45 8 0

Дакарбазин

208 177 123 82 22 3 0

—△— Ниволумаб (случаи: 50/210), медиана и 95% CI: NA.

- -○- - Дакарбазин (случаи: 96/208), медиана и 95% CI: 10,84 (9,33, 12,09)

Наблюдаваната полза по отношение на OS е демонстрирана съответстващо при всички подгрупи пациенти, включително изходен функционален статус по ECOG, M стадий, анамнеза за мозъчни метастази и изходно ниво на LDH. Преживяемост се наблюдава независимо от това дали пациентите имат тумори, които са определени като PD-L1 отрицателни или PD-L1 положителни (намаление на експресията върху мембраната на туморните клетки с 5% или 10%).

Наличните данни показват, че настъпването на ефекта на ниволумаб се забавя, така че появата на полза от ниволумаб, превишаваща тази от химиотерапията, може да отнеме 2-3 месеца.

Резултати за ефикасност са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Резултати за ефикасност (CA209066)

	ниволумаб (n = 210)	дакарбазин (n = 208)
Обща преживяемост		
Събития	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Коефициент на риск		0,42
99,79% CI		(0,25, 0,73)
95% CI		(0,30, 0,60)
p-стойност		< 0,0001
Медиана (95% CI)	Не е достигнато	10,8 (9,33, 12,09)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
На 12 месеца	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
Преживяемост без прогресия		
Събития	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Коефициент на риск		0,43
95% CI		(0,34, 0,56)
p-стойност		< 0,0001
Медиана (95% CI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
На 12 месеца	41,8 (34,0, 49,3)	Неприложимо
Обективен отговор		
(95% CI)	84 (40,0%) (33,3, 47,0)	29 (13,9%) (9,5, 19,4)
Съотношение на шансовете (95% CI)		4,06 (2,52, 6,54)
p-стойност		< 0,0001
Пълен отговор (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Частичен отговор (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Стабилно заболяване (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Медиана на продължителност на отговора		
Месеци (диапазон)	Не е достигнат (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо химиотерапия (CA209037)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209037). Проучването включва възрастни пациенти, които са имали прогресия в хода на лечението или след лечение с ипилимумаб и в случай, че положителната BRAF V600 мутация също е отбелязала прогресия в хода на или след терапия с BRAF киназен инхибитор. Пациенти с активно автоимунно заболяване, очен меланом, активни мозъчни или лептоменингеални метастази или с установена анамнеза за висока степен (степен 4 по CTCAE v4.0) свързани с ипилимумаб нежелани реакции, с изключение на овладени реакции като гадене, умора, реакции на мястото на инфузия или ендокринопатия, са били изключени от проучването.

Общо 405 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб (n = 272), приложен интравенозно за 60 минути при доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици или химиотерапия (n = 133), която се състои, по избор на изследователя, от дакарбазин (1000 mg/m² на всеки 3 седмици) или карбоплатин (AUC 6 на всеки 3 седмици) и паклитаксел (175 mg/m² на всеки 3 седмици).

Рандомизирането е стратифицирано по BRAF и туморен PD-L1 статус и най-добър отговор към предишно лечение с ипилимумаб.

Съвместните първични показатели за ефикасност са потвърдена ORR при първите 120 пациенти, лекувани с ниволумаб, измерена от независима комисия за преглед на рентгенологични данни (IRRC) с използване на RECIST, версия 1.1 и сравнение на OS при ниволумаб с тази при химиотерапия. Допълнителните показатели включват продължителност и време до получаване на отговора.

Медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 23-88). Шестдесет и четири процента от пациентите са мъже, 98% - от бялата раса. При 61% от пациентите, функционалният статус по ECOG е 0, а при 39% от пациентите -1. По-голямата част (75%) от пациентите имат стадий на заболяването M1c при включване в проучването. Седемдесет и три процента от пациентите са имали кожен меланом, а 10% - мукозен меланом. Броят на предишни системни терапии е 1 за 27% от пациентите, 2 за 51% от пациентите, и > 2 за 21% от пациентите. Двадесет и два процента от пациентите са имали тумори, положителни за BRAF мутации, а 50% от пациентите са имали тумори, за които се смята, че са били положителни за PD-L1. Шестдесет и четири процента от пациентите не са показали предишна клинична полза (CR/PR или SD) от ипилимумаб. Изходните характеристики са балансирани между групите освен за пациентите с анамнеза за мозъчни метастази (19% и 13% съответно в групата на ниволумаб и на химиотерапия) и пациенти с изходна LDH над ГГН (съответно 51% и 35%).

Към момента на този окончателен ORR анализ са анализирани резултатите от 120 лекувани с ниволумаб пациенти и 47 пациенти на химиотерапия, проследявани в продължение най-малко на 6 месеца. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Най-добро общо повлияване, време до получаване и продължителност на отговора (CA209037)

	ниволумаб (n = 120)	химиотерапия (n = 47)
Потвърден обективен отговор (IRRC) (95% CI)	38 (31,7%) (23,5, 40,8)	5 (10,6%) (3,5, 23,1)
Пълен отговор (CR)	4 (3,3%)	0
Частичен отговор (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Стабилно заболяване (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Медиана на продължителност на отговора		
Месеци (диапазон)	Не е достигнат	3,6 (Не е налично)
Медиана на времето до получаване на отговор		
Месеци (диапазон)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Наличните данни показват, че настъпването на ефекта на ниволумаб се забавя, така че появата на полза от ниволумаб, превишаваща тази от химиотерапията, може да отнеме 2-3 месеца.

Актуализиран анализ (24 месеца проследяване)

Сред всички рандомизирани пациенти, ORR е 27,2% (95% CI: 22,0, 32,9) в групата на ниволумаб и 9,8% (95% CI: 5,3, 16,1) в групата на химиотерапия. Медианата на продължителността на отговора е съответно 31,9 месеца (диапазон: 1,4+-31,9) и 12,8 месеца (диапазон: 1,3+-13,6+). PFS HR на ниволумаб спрямо химиотерапия е 1,03 (95% CI: 0,78, 1,36). ORR и PFS са оценени от IRRC с използване на RECIST версия 1.1.

Няма статистически значима разлика между ниволумаб и химиотерапия във крайния OS анализ. Първичният OS анализ не е коригиран да отчете последващите терапии при 54 (40,6%) пациенти в рамото на химиотерапия, получили впоследствие анти-PD1 лечение. При OS може

да има смущаващи фактори поради отпадане, дисбаланс на последващите терапии и разлики във факторите на изходно ниво. Повече пациенти в рамото на ниволумаб са с лоши прогностични фактори (повишен LDH и мозъчни метастази), отколкото в рамото на химиотерапия.

Ефикасност според BRAF статус: обективни отговори към ниволумаб (според определението на съвместната първична крайна точка) са наблюдавани при пациенти със или без позитивен за BRAF мутация меланом. ORR в подгрупата с позитивен за BRAF мутация меланом са 17% (95% CI: 8,4, 29,0) за ниволумаб и 11% (95% CI: 2,4, 29,2) за химиотерапия, а в подгрупата с BRAF див тип са съответно 30% (95% CI: 24,0, 36,7) и 9% (95% CI: 4,6, 16,7).

PFS HR на ниволумаб спрямо химиотерапия е 1,58 (95% CI: 0,87, 2,87) за пациенти, позитивни за BRAF мутация и 0,82 (95% CI: 0,60, 1,12) за пациенти с BRAF див тип. OS HR за ниволумаб спрямо химиотерапия е 1,32 (95% CI: 0,75, 2,32) за пациенти, позитивни за BRAF мутация и 0,83 (95% CI: 0,62, 1,11) за пациенти с BRAF див тип.

Ефикасност според туморната PD-L1 експресия: обективни отговори към ниволумаб са наблюдавани независимо от туморната PD-L1 експресия. Ролята на този биомаркер (туморна PD-L1 експресия) обаче не е напълно изяснена.

При пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$, ORR е 33,5% за ниволумаб (n=179; 95% CI: 26,7, 40,9) и 13,5% за химиотерапия (n=74; 95% CI: 6,7, 23,5). При пациенти с туморна PD-L1 експресия $< 1\%$, ORR, оценена от IRRC, е съответно 13,0% (n=69; 95% CI: 6,1, 23,3) и 12,0% (n=25; 95% CI: 2,5, 31,2).

PFS HR на ниволумаб спрямо химиотерапия е 0,76 (95% CI: 0,54, 1,07) при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и 1,92 (95% CI: 1,05, 3,5) при пациенти с туморна PD-L1 експресия $< 1\%$.

OS HR за ниволумаб спрямо химиотерапия е 0,69 (95% CI: 0,49, 0,96) при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и 1,52 (95% CI: 0,89, 2,57) при пациенти с туморна PD-L1 експресия $< 1\%$.

Тези анализи на подгрупите трябва да се интерпретират внимателно, предвид малкия размер на подгрупите и липсата на статистически значима разлика в OS сред рандомизираната популация.

Отворено проучване фаза 1 с повишаване на дозата (MDX1106-03)

Безопасността и поносимостта на ниволумаб са проучени в отворено проучване фаза 1 с повишаване на дозата при различни видове тумори, включително и злокачествен меланом. От 306 пациенти с предшествашо лечение, включени в проучването, 107 са имали меланом и са получавали ниволумаб 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, или 10 mg/kg за максимум 2 години. При тази популация пациенти се съобщава за обективен отговор при 33 пациенти (31%) при медиана на продължителност на отговора 22,9 месеца (95% CI: 17,0, NR). Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 3,7 месеца (95% CI: 1,9, 9,3). Медианата на обща преживяемост (OS) е 17,3 месеца (95% CI: 12,5, 37,8), а изчислената степен на OS –42% (95% CI: 32, 51) след 3 години, 35% (95% CI: 26, 44) след 4 години и 34% (95% CI: 25, 43) след 5 години (минимален период на проследяване 45 месеца).

Рандомизирано проучване фаза 3 за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или ниволумаб като монотерапия, в сравнение с ипилимумаб като монотерапия (CA209067)

Безопасността и поносимостта на ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg или ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия, в сравнение с ипилимумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойнослепо проучване фаза 3 (CA209067). Разликите между двете групи на ниволумаб са дескриптивно оценени. Проучването включва възрастни пациенти с потвърден неоперабилен меланом стадий 3 или 4. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Включени са пациенти, които не са получавали предишна системна противоракова терапия за неоперабилен или метастатичен меланом. Предишна адювантна или неoadювантна терапия е приемлива, ако е приключила поне 6 седмици преди рандомизиране.

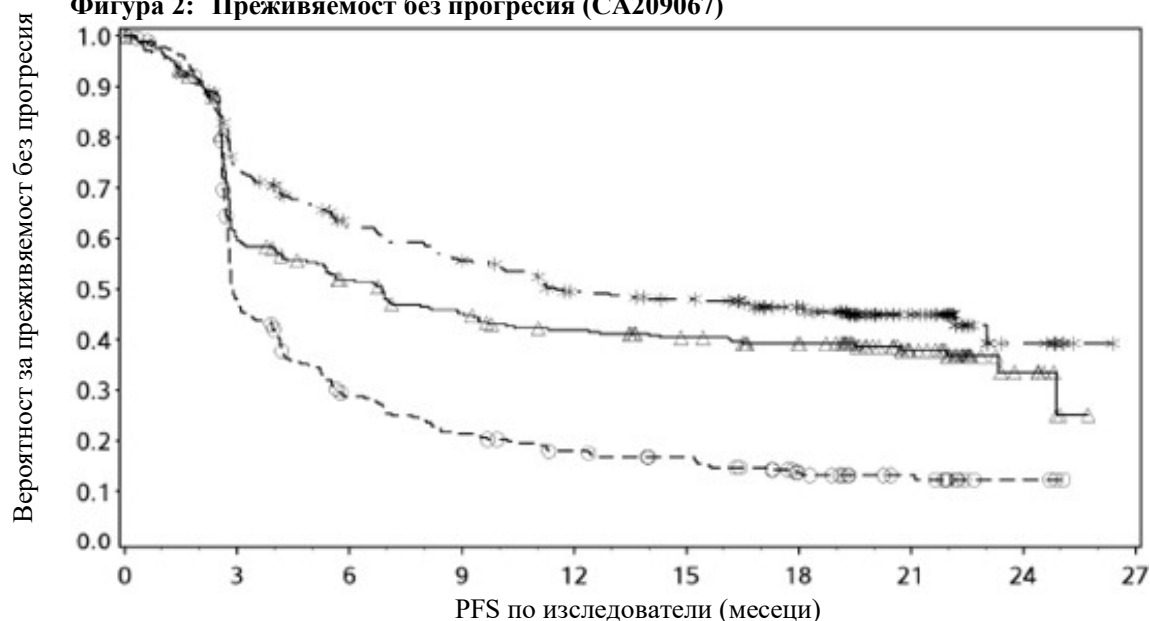
Пациенти с активно автоимунно заболяване, очен/увеален меланом или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването.

Общо 945 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с ипилимумаб ($n = 314$), ниволумаб като монотерапия ($n = 316$) или ипилимумаб като монотерапия ($n = 315$). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб получават интравенозно ниволумаб 1 mg/kg за 60 минути и интравенозно ипилимумаб 3 mg/kg за 90 минути на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвано от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици. Пациентите в рамото на ниволумаб като монотерапия получават ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Пациентите в рамото с компаратор получават интравенозно ипилимумаб 3 mg/kg и плацебо, вместо ниволумаб, на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от плацебо на всеки 2 седмици. Рандомизирането е стратифицирано по PD-L1 експресия ($\geq 5\%$ спрямо $< 5\%$ експресия на мембраната на туморната клетка), BRAF статус и M стадий по системата за стадиране на American Joint Committee on Cancer (AJCC). Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Оценка на тумора се извършва 12 седмици след рандомизиране, след това на всеки 6 седмици за първата година, и на всеки 12 седмици след това. Съвместните първични показатели са преживяемост без прогресия и OS. ORR и продължителността на отговора също са оценени.

Изходните характеристики са разпределени сред трите групи на лечение. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 18 до 90 години), 65% от пациентите са мъже, а 97% са бели. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG е 0 (73%) или 1 (27%). Повечето от пациентите са със заболяване AJCC стадий 4 (93%); (58%) са със заболяване M1c на входа на проучването. Двадесет и два процента от пациентите имат предишна адювантна терапия. Тридесет и два процента от пациентите са с меланом, позитивен за BRAF мутация; 26,5% от пациентите са с $\geq 5\%$ PD-L1 експресия върху мембраната на туморните клетки. Четири процента от пациентите имат анамнеза за мозъчни метастази и 36% от пациентите имат по високи изходни нива на LDH, отколкото на ГГН на входа на проучването. Пациентите с измерима туморна PD-L1 експресия, са разпределени в трите групи на лечение. Туморна PD-L1 експресията е определена чрез анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Резултатите за PFS (при минимален период на проследяване 18 месеца) са показани във Фигура 2 (цялата рандомизирана популация), Фигура 3 (туморна PD-L1 гранична стойност 5%) и Фигура 4 (туморна PD-L1 гранична стойност 1%).

Фигура 2: Преживяемост без прогресия (CA209067)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Ниволумаб

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ипилимумаб

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 161/314), медиана и 95% CI: 11,50 (8,90, 22,18).

Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 49% (44, 55)

—Δ— Ниволумаб (събития: 183/316), медиана и 95% CI: 6,87 (4,34, 9,46).

Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 42% (36, 47)

---O--- Ипилимумаб (събития: 245/315), медиана и 95% CI: 2,89 (2,79, 3,42).

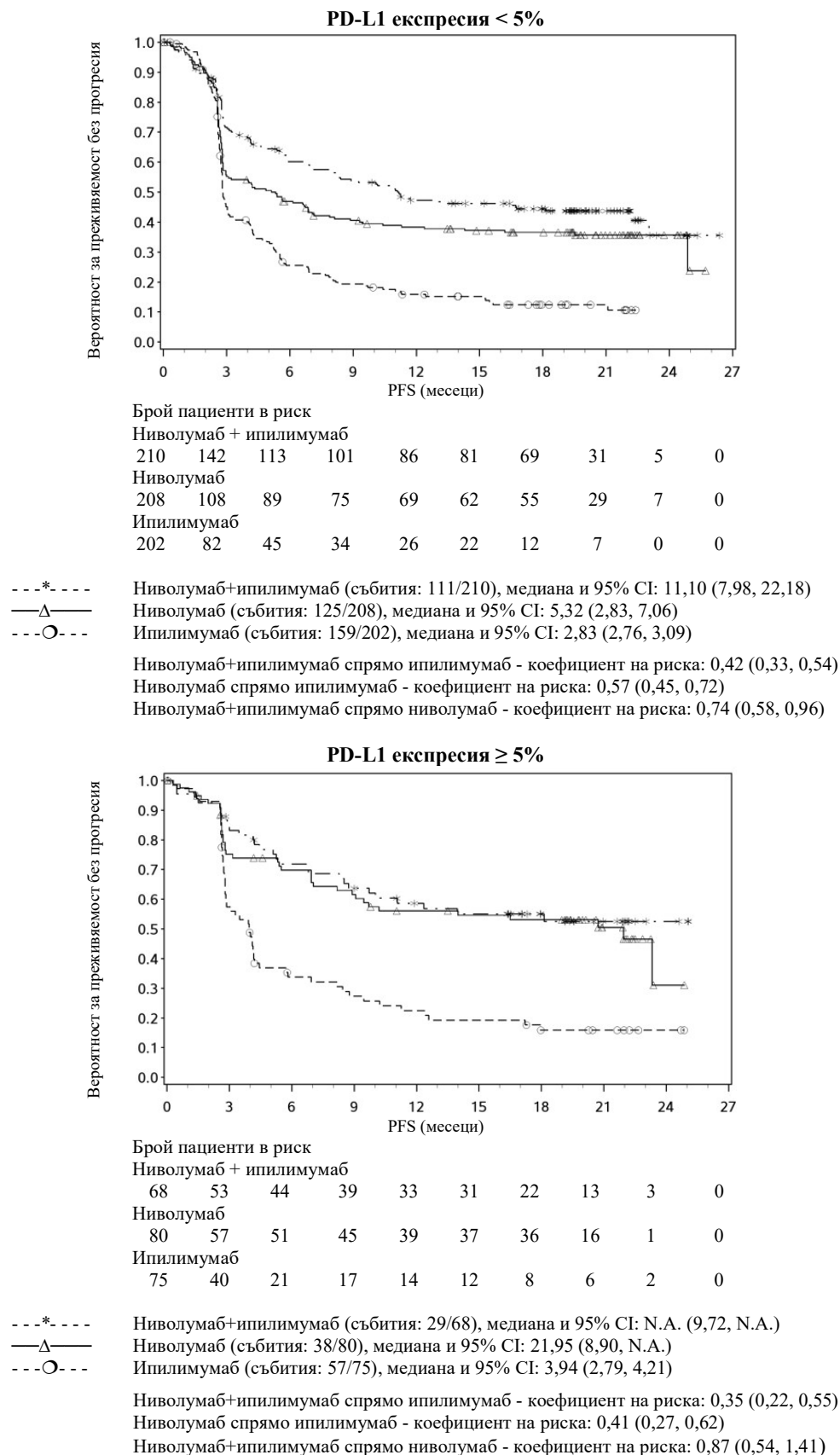
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 18% (14, 23)

Ниволумаб + ипилимумаб спрямо ипилимумаб (първичен анализ) - HR (99,5% CI): 0,42 (0,32, 0,56); p-стойност: < 0,0001

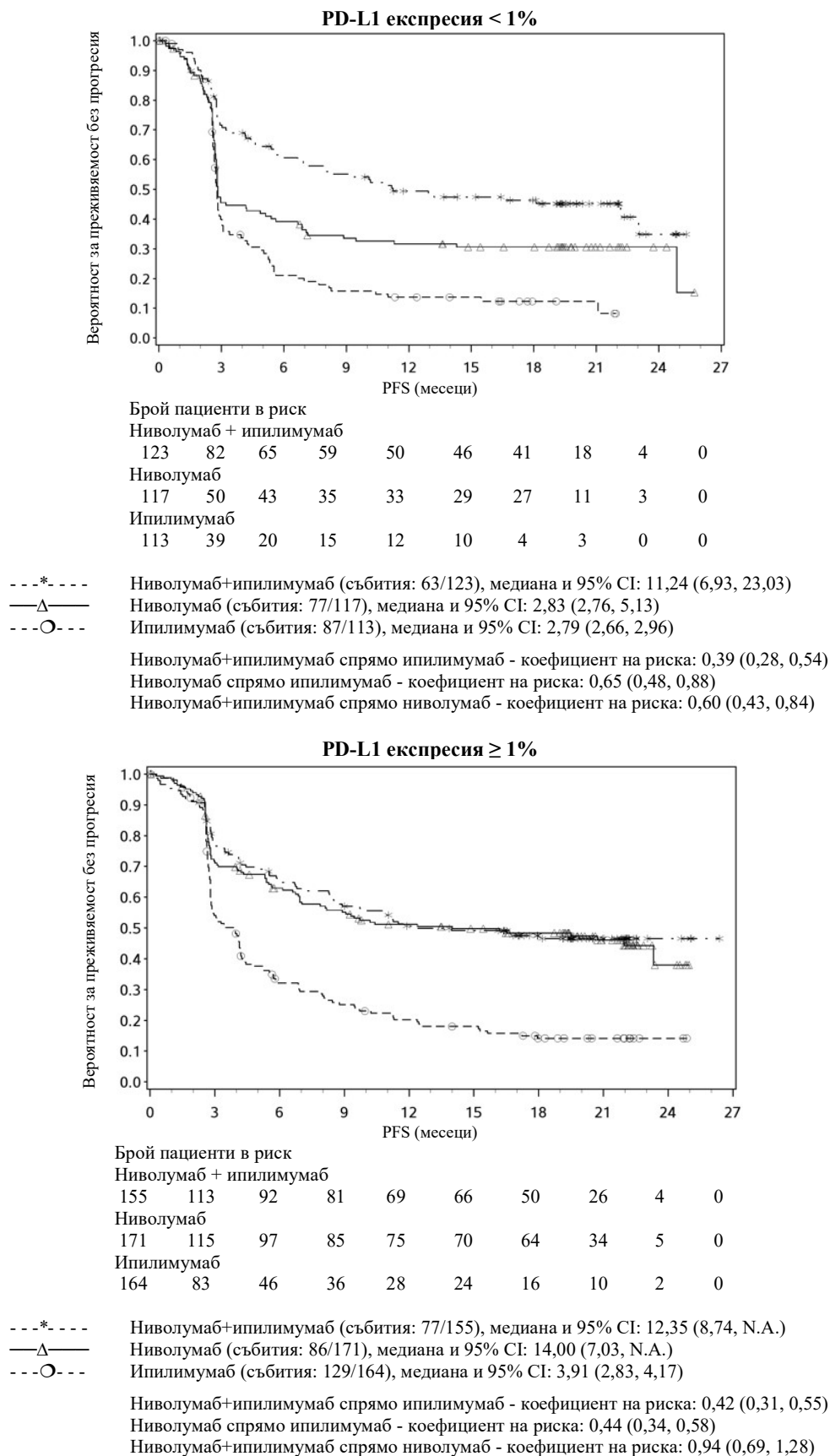
Ниволумаб спрямо ипилимумаб (първичен анализ) - HR (99,5% CI): 0,55 (0,42, 0,73); p-стойност: < 0,0001

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб (дескриптивен анализ) - HR (95% CI): 0,76 (0,62, 0,95)

Фигура 3: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067)



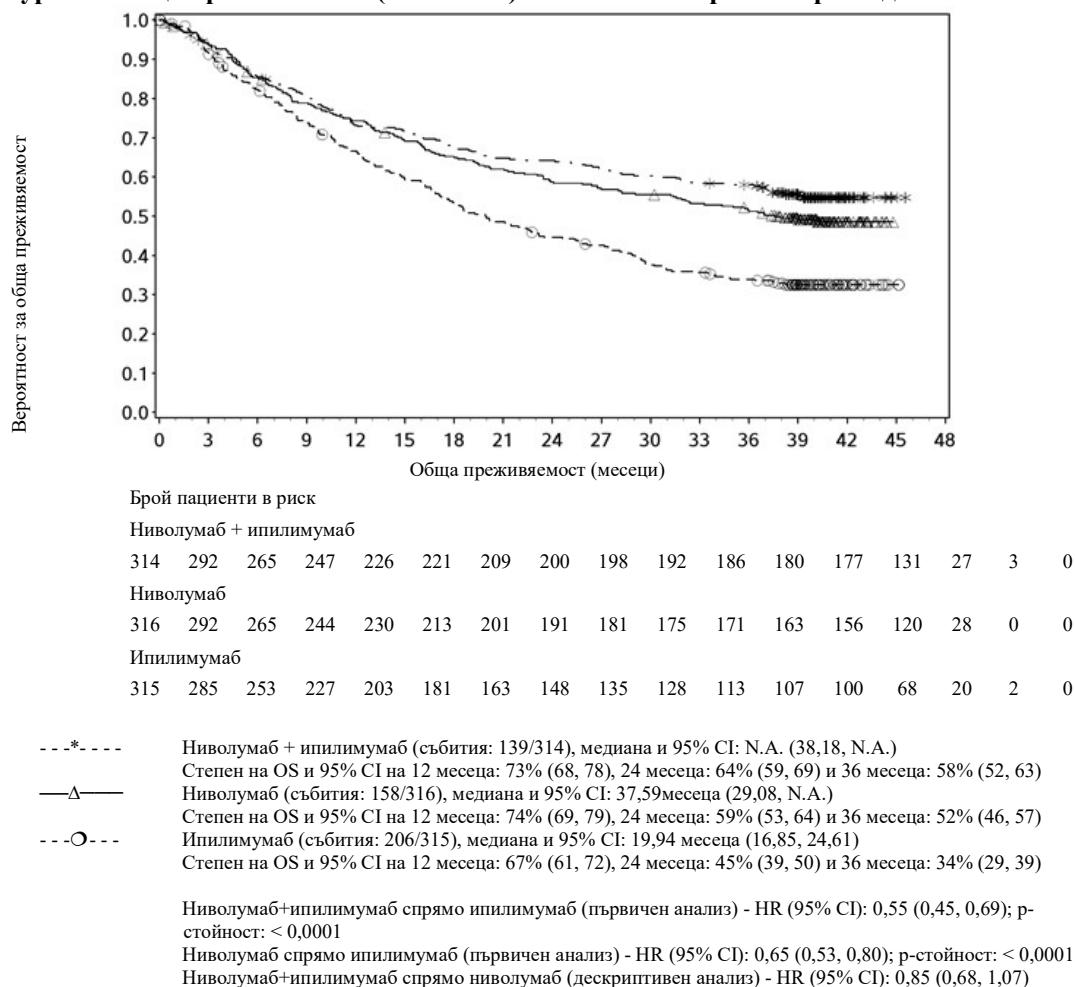
Фигура 4: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067)



Заклучителният OS анализ е проведен след като всички пациенти са били проследявани минимум 28 месеца. Резултатите от OS при допълнителен анализ, предприет при минимално проследяване 36 месеца, показва резултати, които съответстват с първоначалния анализ. OS резултатите от този проследяващ анализ са показани във Фигура 5 (всички рандомизирани), Фигура 6 (при гранична стойност на туморен PD-L1 1%) и Таблица 10 (при гранична стойност на туморен PD-L1 5%).

OS анализът не отчита получените в последствие терапии. Последваща системна терапия е получена съответно при 31,8%, 44,3% и 62,2% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1 терапия, анти-CTLA-4 анти тяло или друга имунотерапия) е получена съответно при 14,6%, 29,1% и 44,1% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб.

Фигура 5 Обща преживяемост (CA209067) - Минимален срок на проследяване 36 месеца



Фигура 6: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067) - Минимален срок на проследяване 36 месеца

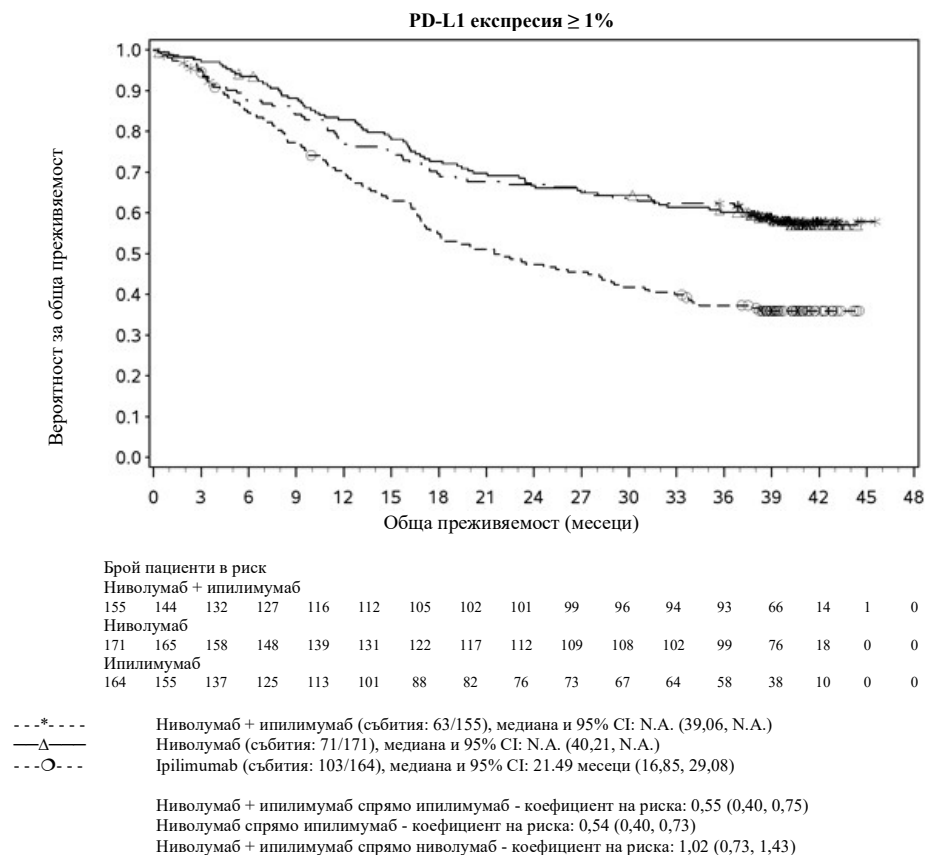
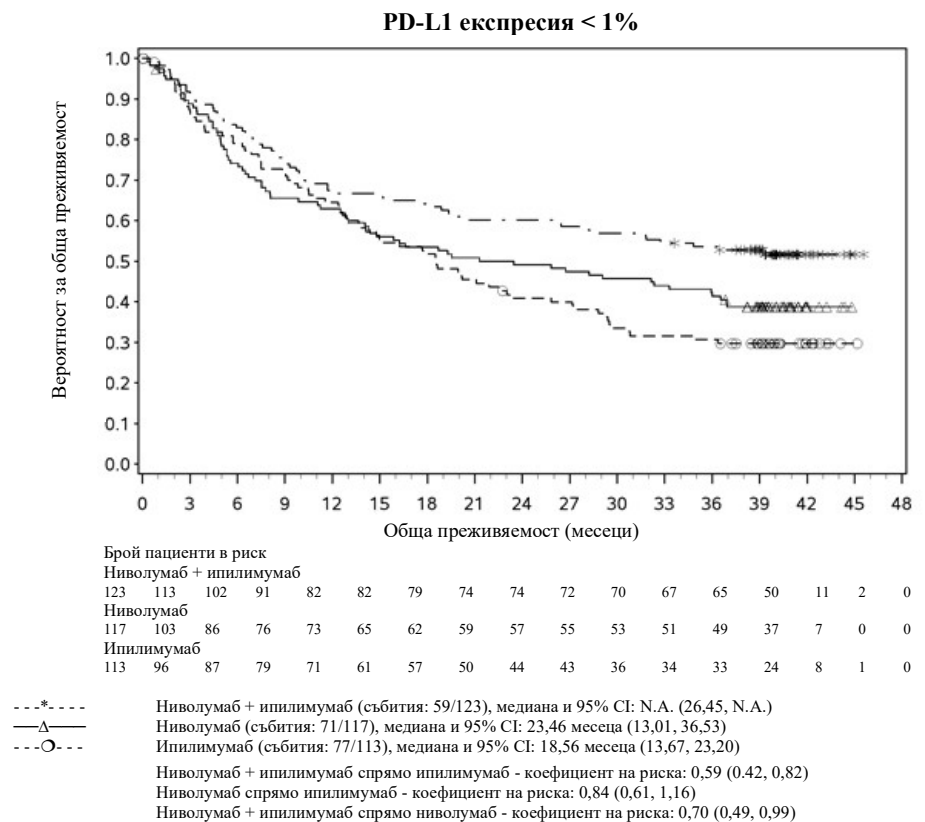


Таблица 10: Обобщен OS според PD-L1 експресия: гранична стойност 5% - CA209067 - Минимален период на проследяване 36 месеца

Туморна PD-L1 експресия	n	ниволумаб + ипилимумаб Медиана на OS (95% CI)	n	ипилимумаб Медиана на OS (95% CI)	Коефициент на риска (95% CI)
<5%	210	NR (32,72, NR)	202	18,40 (13,70, 22,51)	0,56 (0,43, 0,72)
≥5%	68	NR (39,06, NR)	75	28,88 (18,10, NR)	0,59 (0,36, 0,97)
		ниволумаб Медиана на OS (95% CI)		ипилимумаб Медиана на OS (95% CI)	Коефициент на риска (95% CI)
<5%	208	35,94 (23,06, NR)	202	18,40 (13,70, 22,51)	0,68 (0,53, 0,87)
≥5%	80	NR (35,75, NR)	75	28,88 (18,10, NR)	0,60 (0,38, 0,95)
		ниволумаб + ипилимумаб Медиана на OS (95% CI)		ниволумаб Медиана на OS (95% CI)	Коефициент на риска (95% CI)
<5%	210	NR (32,72, NR)	208	35,94 (23,06, NR)	0,82 (0,62, 1,08)
≥5%	68	NR (39,06, NR)	80	NR (35,75, NR)	0,99 (0,59, 1,67)

NR = не е достигнат

Минималният срок на проследяване на ORR анализа е бил 28 месеца. Отговорите са обобщени в Таблица 11.

Таблица 11: Обективен отговор (CA209067)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	ниволумаб (n = 316)	ипилимумаб (n = 315)
Обективен отговор	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(53,3, 64,4)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Съотношение на шансовете (спрямо ипилимумаб)	6,50	3,54	
(99.5% CI)	(3,81, 11,08)	(2,10, 5,95)	
Пълен отговор (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Частичен отговор (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Стабилно заболяване (SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Продължителност на отговора			
Медиана (диапазон), месеци	Не е достигнат (0 ⁺ -33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ -32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ -31,5 ⁺)
Дял с ≥12 месеца продължителност	64%	70%	53%
Дял с ≥24 месеца продължителност	50%	49%	32%
ORR (95% CI) по туморна PD-L1 експресия			
< 5%	56% (49,2, 63,0) n = 210	42% (35,5, 49,3) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5%	74% (61,4, 83,5) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	55% (45,2, 63,5) n = 123	35% (26,5, 44,4) n=117	19% (11,9, 27,0) n = 113
≥ 1%	65% (57,1, 72,6) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	19% (13,2, 25,7) n = 164

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

И двете рамена включващи ниволумаб демонстрират значима PFS и OS полза и по-висок ORR спрямо ипилимумаб като монотерапия. Наблюдаваните PFS резултати след 18 месечно проследяване, както и ORR и OS резултати след 28 месечно проследяване се демонстрират последователно сред подгрупите, в това число изходен функционален статус по ECOG, BRAF статус, М стадий, възраст, анамнеза за метастази в мозъка и изходно ниво на LDH. Това наблюдение е подкрепено от OS резултатите при минимален период на проследяване от 36 месеца.

При 128 пациенти, които са прекратили лечението с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, поради поява на нежелана реакция след 18 месечно проследяване, медианата на PFS е 16,7 месеца (95% CI: 10,2, NA). Сред 131 пациенти, които са прекъснали приложението на комбинацията поради нежелана реакция след 28 месечно проследяване, ORR е 71% (93/131), от които 20% (26/131) са постигнали пълен отговор и медианата на OS не е достигната.

И двете рамена, включващи ниволумаб показват по-високи степени на обективен отговор отколкото ипилимумаб, независимо от нивата на PD-L1 експресията. Стойностите на ORR са по-високи за комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия сред нивата на туморна PD-L1 експресията (Таблица 11) след 28 месечно проследяване с най-добър общ отговор от пълен отговор в корелация с подобрена преживяемост.

След 28 месечно проследяване, медианата на продължителност на отговора за пациенти с ниво на туморна PD-L1 експресия ≥ 5% не е достигната (диапазон: 0⁺-31,6⁺) в рамото на комбиниране, не е достигната (диапазон: 2,8-30,6) в рамото на ниволумаб като монотерапия и

не е достигната (диапазон: 1,4-30,6⁺) в рамото на ипилимумаб. При туморна PD-L1 експресия < 5%, медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 0⁺-33,3⁺) в рамото на комбиниране, не е достигната (диапазон: 0⁺-32,3⁺) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 18, 2 месеца (диапазон: 0,0⁺-31,5⁺) в рамото на ипилимумаб като монотерапия.

Не може да се установи ясна гранична стойност на PD-L1 експресия, за да се определят съответните крайни точки на туморен отговор, PFS и OS. Резултатите от проучвателни, многовариантни анализи показват характеристики на пациента и тумора (функционален статус по ECOG, М стадий, изходно ниво на LDH, BRAF мутационен статус, PD-L1 статус и пол), които могат да допринесат за преживяемостта.

Ефикасност по BRAF статус: след 18 месечно проследяване, позитивни пациенти за BRAF[V600] мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат медиана на PFS съответно 15,5 месеца (95% CI: 8,0, NA) и 11,3 месеца (95% CI: 8,3, 22,2), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат медиана на PFS съответно 5,6 месеца (95% CI: 2,8, 9,3) и 7.1 месеца (95% CI: 4,9, 14,3). След 28 месечно проследяване, позитивни пациенти за BRAF[V600] мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат ORR съответно 67,6% (95% CI: 57,7, 76,6; n = 102) и 54,7% (95% CI: 47,8, 61,5; n = 212), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат ORR съответно 36,7% (95% CI: 27,2, 47,1; n = 98) и 48,2% (95% CI: 41,4, 55,0; n = 218). След 28 месечно проследяване, медианата на OS не е достигната в нито едно от рамената включващи ниволумаб, независимо от BRAF статуса. OS коефициентите на риска за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия са 0,71 (95% CI: 0,45, 1,13) за пациенти, позитивни за BRAF[V600] мутация и 0,97 (95% CI: 0,74, 1,28) за пациенти с BRAF див тип.

Рандомизирано проучване фаза 2 за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и ипилимумаб (CA209069)

CA209069 е рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 2, сравняващо комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ипилимумаб като монотерапия при 142 пациенти с авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом с критерии за включване близки до проучване CA209067 и първичен анализ при пациенти с BRAF див тип меланом (77% от пациентите). Измереният от изследователя ORR е 61% (95% CI: 48,9, 72,4) в рамото на комбинирана терапия (n = 72) спрямо 11% (95% CI: 3,0, 25,4) за рамото на ипилимумаб (n = 37). Прогнозната степен на OS на 2и 3 година е съответно 68% (95% CI: 56, 78) and 61% (95% CI: 49, 71) за комбинираната терапия (n = 73) и съответно 53% (95% CI: 36, 68) and 44% (95% CI: 28, 60) за ипилимумаб (n = 37).

Адювантна терапия на меланом

Рандомизирано проучване фаза 3 за ниволумаб спрямо ипилимумаб 10 mg/kg (CA209238)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с пълна резекция на меланом са оценени в рандомизирано, двойно сляпо проучване фаза 3 (CA209238). Проучването включва възрастни пациенти с функционален статус по скалата на ECOG 0 или 1, със стадий IIIB/C или стадий IV по системата на American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7-мо издание, хистологично потвърден меланом с пълна оперативна резекция. Според AJCC 8-мо издание, това отговаря на пациенти със засягане на лимфни възли или с метастази. Пациентите са включени без значение на техния туморен PD-L1 статус. Пациентите с предишно автоимунно заболяване или всяко състояние, което изисква лечение с кортикостероиди (преднизон $\geq$ 10 mg на ден или еквивалентно) или други имunosупресори, както и пациентите с предходна терапия за меланом (с изключение на пациенти с операция, адювантно лъчелечение след неврохирургична резекция на лезии на централната нервна система и предходен адювантен интерферон, завършен преди $\geq$ 6 месеца преди рандомизирането), предходна терапия с анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти CTLA-4 антитяло (включително ипилимумаб или всяко друго антитяло или лекарство със специфичен таргет Т клетъчна ко-стимулация или контролни пътища) са изключени от проучването.

Общо 906 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб 3 mg/kg (n = 453), прилаган на всеки 2 седмици или ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453), прилаган на всеки 3 седмици за 4 дози и след това на всеки 12 седмици, като се започва от седмица 24 за до 1 година. Рандомизирането е стратифицирано по туморна PD-L1 експресия ($\geq 5\%$ спрямо $< 5\%$ /неопределена) и стадий на заболяването по системата за стадиране на AJCC. Провеждани се оценки на тумора на всеки 12 седмици за първите 2 години и след това на всеки 6 месеца. Първичната крайна точка е преживяемост без рецидиви (RFS). RFS, оценена от изследователя, се определя като периода от датата на рандомизиране до датата на първия рецидив (локални, регионални или далечни метастази), нов първичен меланом или смърт, без значение от причината, което настъпи първо.

Характеристиките на изходно ниво като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 18-86), 58% са мъже и 95% са бели. Функционалният скор по ECOG на изходно ниво е 0 (90%) или 1 (10%). Повечето пациенти са със заболяване с AJCC стадий III (81%) и 19% със заболяване стадий IV. Четиридесет и осем процента от пациентите са с макроскопски лимфни възли и 32% са с туморна улцерация. Четиридесет и два процента от пациентите са позитивни за BRAF V600 мутация, докато 45% са BRAF див тип, а 13% са с неизвестен BRAF статус. Според туморната PD-L1 експресия, 34% от пациентите имат PD-L1 експресия $\geq 5\%$ и 62% имат $< 5\%$, определена с тест в клиничното проучване. Сред пациентите с количествено измерима туморна PD-L1 експресия, разпределението на пациентите е балансирано сред групите на терапия. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Минималното проследяване е приблизително 24 months. OS не е достатъчно развита по времето на този анализ. Резултатите за RFS са представени в Таблица 12 и Фигура 7 (обща рандомизирана популация).

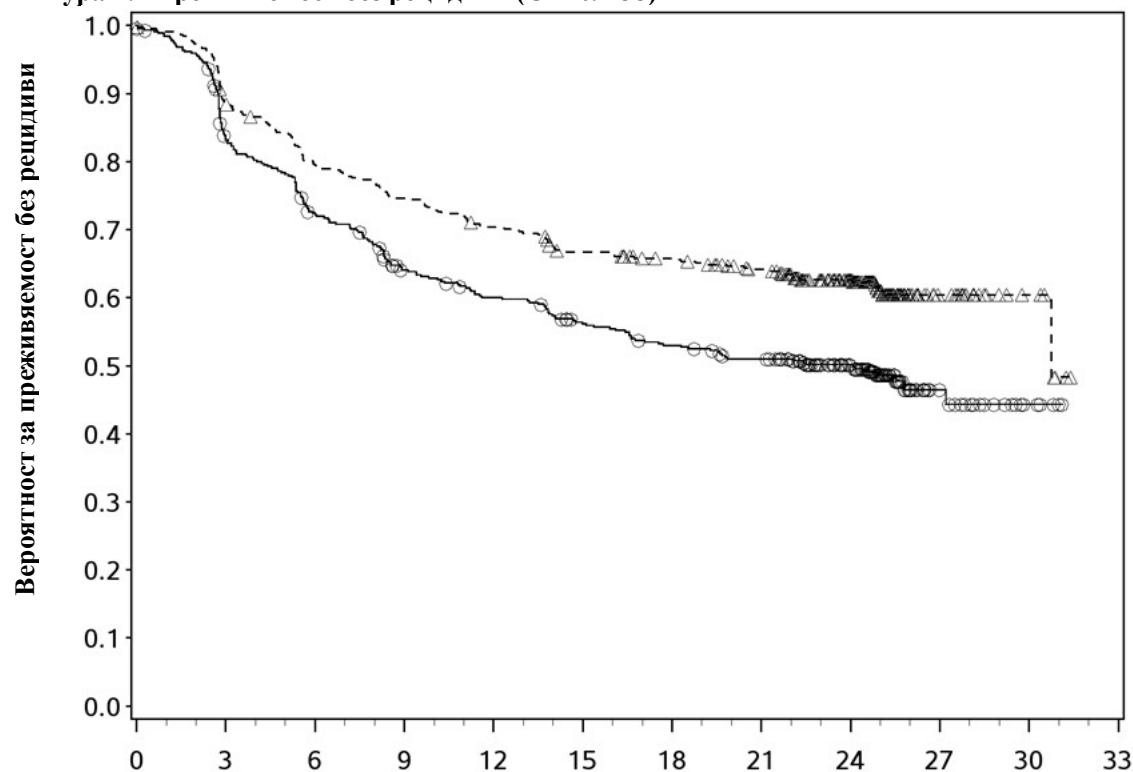
Таблица 12: Резултати за ефикасност (CA209238)

	ниволумаб (n = 453)	ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453)
Преживяемост без рецидиви		
Събития	171 (37,7%)	221 (48,8%)
Коефициент на риска ^a		0,66
95% CI		(0,54, 0,81)
p-стойност		p<0,0001
Медиана (95% CI) месеци	Не е наличен ^b	24,08 (16,56, NR)
Степен (95% CI) на 12 месеца	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Степен (95% CI) на 18 месеца	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Степен (95% CI) на 24 месеца	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)

^a Изведена от стратифициран пропорционален модел на риска.

^b Не е наличен, тъй като медианата е нестабилна, поради малък брой пациенти и цензуриране с проследяване от 24 месеца

Фигура 7: Преживяемост без рецидиви (CA209238)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Ипилимумаб

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

--- Δ --- Ниволумаб —○— Ипилимумаб

Проучването демонстрира статистически значимо подобрене по отношения на RFS при пациенти, рандомизирани в рамото на ниволумаб, в сравнение с рамото на ипилимумаб 10 mg/kg. Ползата по отношение на RFS е последователно демонстрирана в подгрупите, включително туморна PD-L1 експресия, BRAF статус и стадий на заболяването.

Качеството на живот (QoL) с ниволумаб остава стабилно и в стойности, близки до изходното ниво по време на терапията, както е оценено по валидирани и надеждни скали, като Европейската организация за изследване и терапия на рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30 и EQ-5D индекс на полезност и визуалната аналогова скала (visual analog scale, VAS).

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Сквамозен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209017)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) са оценени в

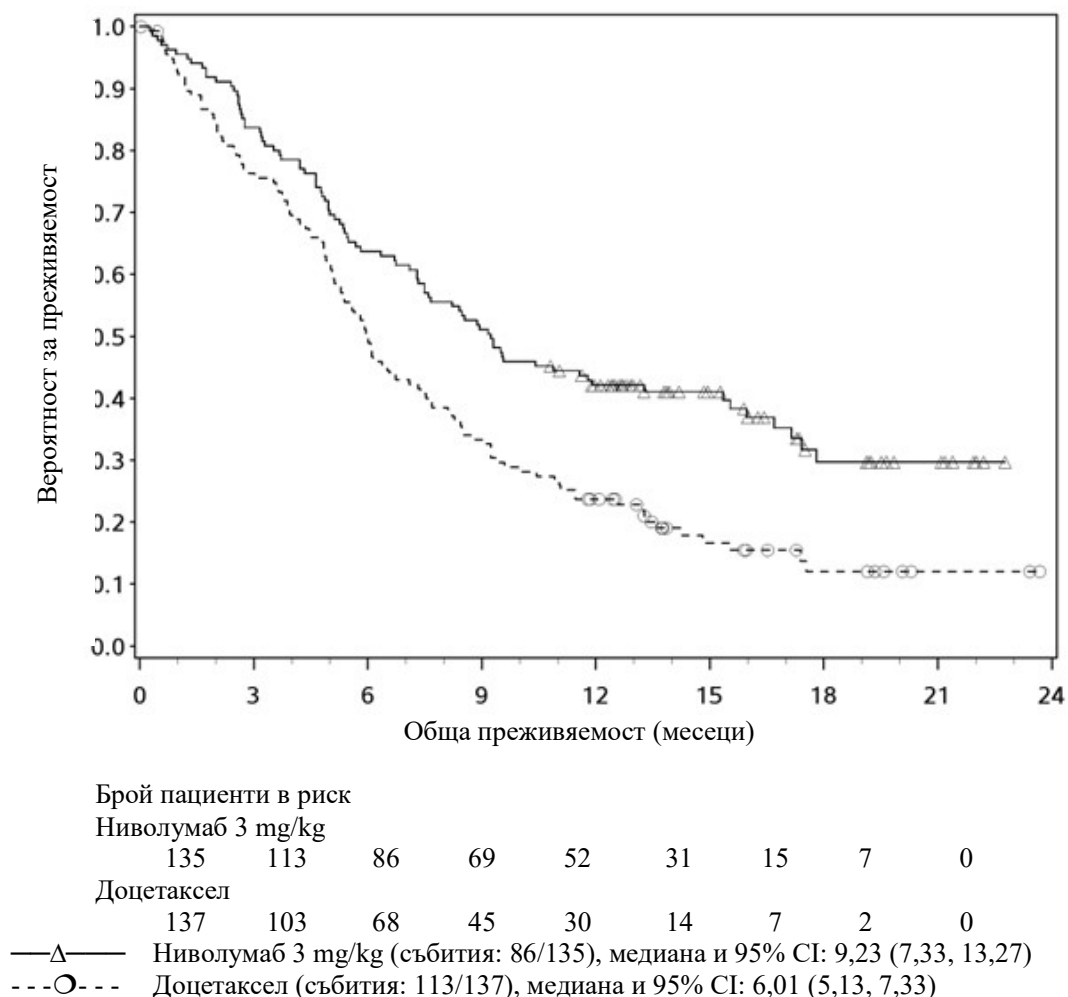
рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209017). Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са имали прогресия в хода на лечението или след една предишна двойна платина-съдържаща схема на химиотерапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациентите са включвани независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активно автоимунно заболяване, симптоматично интерстициално белодробно заболяване или активни метастази в мозъка са изключвани от проучването. Пациенти с лекувани метастази в мозъка са подходящи, ако неврологичните стойности са възстановени до изходните най-малко 2 седмици преди включване в проучването, и пациентите или не са получавали кортикостероиди, или са на стабилна или намаляваща доза <10 mg дневно еквиваленти на преднизон.

Общо 272 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg (n = 135) приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел (n = 137) 75 mg/m² на всеки 3 седмици. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Оценяването на туморите съгласно RECIST, версия 1.1, е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 6 седмици. Първичният резултат за ефикасност е OS. Основните вторични резултати за ефикасност са степента на ORR измерен от изследователя и PFS. Освен това са оценявани подобрението на симптомите и общия здравен статус с помощта на индекса на средния товар на симптома според скор на симптомите на рака на бял дроб (LCSS) и съответно EQ-5D Визуална аналогова скала (EQ-VAS).

Изходните характеристики обикновено са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 39-85), като 44% са ≥65 години, а 11% ≥75 години. Повечето пациенти са от бялата раса (93%), мъже (76%). Тридесет и един процента са имали прогресия на заболяването, съобщено като най-добрия отговор към предишна терапевтична схема, а 45% са получавали ниволумаб до 3 месеца след приключване на предишния си цикъл на лечение. Изходният скор за функционален статус по скалата на ECOG е 0 (24%) или 1 (76%).

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 8.

Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209017)



Наблюдаваната полза по отношение на OS е демонстрирана съответстващо при всички подгрупи пациенти. Преживяемост се наблюдава независимо от това дали пациентите имат тумори, които са определени като PD-L1 отрицателни или PD-L1 положителни (гранична стойност на експресията върху мембраната на туморните клетки 1%, 5% или 10%). Въпреки това, ролята на този биомаркер (туморна PD-L1 експресия) не е напълно изяснена. След проследяване от минимум 24,2 месеца, ползата по отношение на OS остава демонстрирана при всички подгрупи пациенти.

Проучване CA209017 включва ограничен брой пациенти ≥ 75 години (11 в групата на ниволумаб и 18 в групата на доцетаксел). Ниволумаб показва числено по-нисък ефект по отношение на OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76, 4,51), PFS (HR=1,76; 95%-CI: 0,77, 4,05) и ORR (9,1% спрямо 16,7%). Поради малкия размер на извадката, не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 13.

Таблица 13: Резултати за ефикасност (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Първичен анализ		
Минимален срок на проследяване: 10,6 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Коефициент на риск	0,59	
96,85% CI	(0,43, 0,81)	
p-стойност	0,0002	
Медиана (95% CI) месеца	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Степен (95% CI) на 12 месеца	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Потвърден обективен отговор	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Съотношение на шансовете	2,64 (1,27, 5,49)	
(95% CI)		
p-value	0,0083	
Пълен отговор (CR)	1 (0,7%)	0
Частичен отговор (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Стабилно заболяване (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	Не е достигнат (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Преживяемост без прогресия		
Събития	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Коефициент на риск	0,62	
95% CI	(0,47, 0,81)	
p-стойност	< 0,0004	
Медиана (95% CI) (месеци)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Степен (95% CI) на 12 месеца	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
Актуализиран анализ		
Минимален срок на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^a		
Събития	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Коефициент на риск	0,62	
95% CI	(0,47, 0,80)	
Степен (95% CI) на 24 месеца	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Потвърден обективен отговор	20,0%	8,8%
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия		
Степен (95% CI) на 24 месеца	15,6 (9,7, 22,7)	Всички пациенти са или с прогресия или цензурирани или не са открити за проследяване

- ^a Шест пациенти (4%), рандомизирани на доцетаксел, са прехвърлени по различно време към терапия с ниволумаб.
- “+” Обозначава цензурирано наблюдение.

Степента на подобрене на свързаните с болестта симптоми, измерена с LCSS, е сходна между групата на ниволумаб (18,5%) и групата на доцетаксел (21,2%). Средната стойност на EQ-VAS показва увеличение с времето при двете групи, което показва по-добър общ здравен статус за пациентите, които остават на лечение.

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209063)

Проучване CA209063 е отворено проучване с едно рамо, проведено при 117 пациенти с локално авансирал или метастатичен сквамозен NSCLC, след две или повече линии на терапия; приложени са сходни критерии за включване както при проучване CA209017.

Ниволумаб 3 mg/kg показва обща степен на повлияване 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), медиана на OS 8,21 месеца (95% CI: 6,05-10,9 месеца) и медиана на PFS 1,87 месеца (95% CI 1,77-3,15 месеца). PFS се изчислява по RECIST, версия 1.1. Изчислената степен на преживяемост за 1 година е 41%.

Несквамозен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209057)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен несквамозен NSCLC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209057). Проучването включва пациенти (18 и повече години), които са имали прогресия на заболяването в хода на лечението или след една предшестваща двойна платина-съдържаща схема на химиотерапия, която може да е включвала поддържаща терапия и които са със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Допълнителна линия на TKI терапия е била позволена при пациенти с известна EGFR мутация или ALK транслокация. Пациентите са включени, независимо от техния туморна PD-L1 статус. Пациенти с активно автоимунно заболяване, симптоматично интерстициално белодробно заболяване или активни метастази в мозъка, са изключвани от проучването. Пациенти с лекувани метастази в мозъка са подходящи, ако неврологичните стойности са възстановени до изходните най-малко 2 седмици преди включване в проучването и пациентите или не са получавали кортикостероиди, или са на стабилна или намаляваща доза < 10 mg дневно еквиваленти на преднизон.

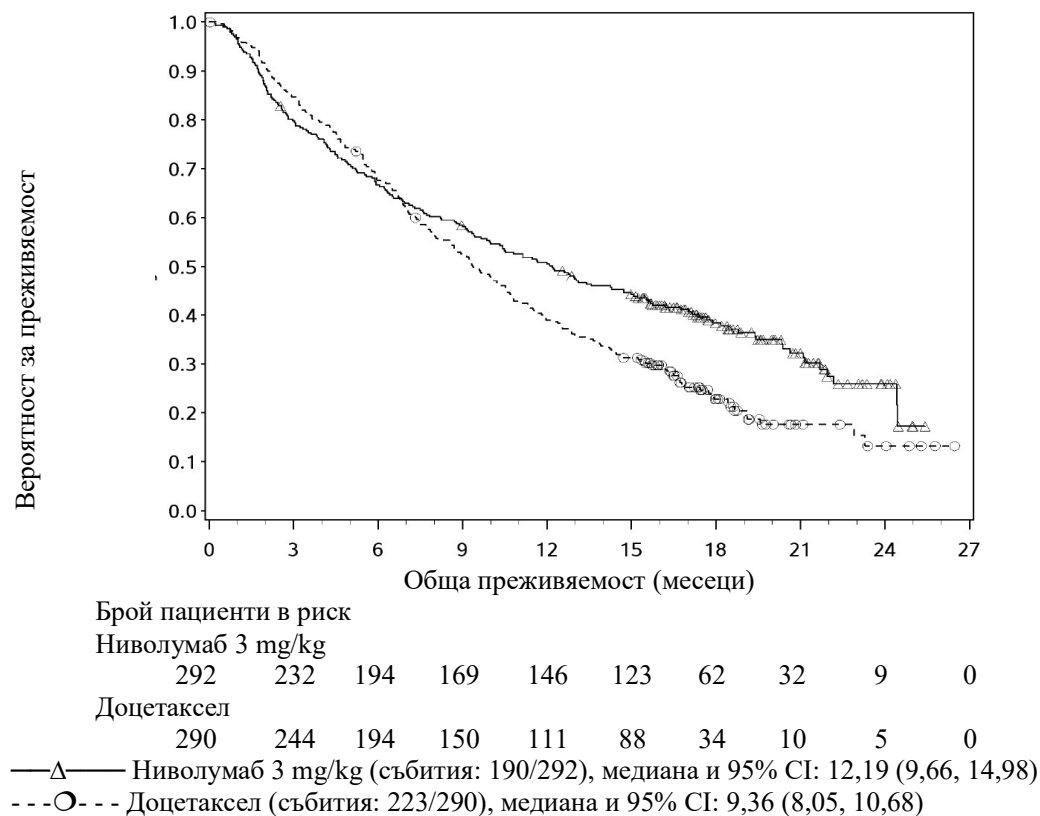
Общо 582 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n = 290). Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Извършено е оценяване на туморите съгласно RECIST, версия 1.1. Първичният резултат за ефикасност е OS. Основните вторични резултати за ефикасност са степента на ORR измерен от изследователя и PFS. Допълнителни анализи на предварително специфицирана подгрупа са проведени за оценка на ефикасността на туморна PD-L1 експресия при предварително определени нива от 1%, 5% и 10%. Оценяване според отделни интервали на PD-L1 експресия не са включени в предварително специфицираните анализи поради малките размери на извадката в границите на интервалите.

Предварително проучени проби на туморна тъкан са събрани систематично преди рандомизирането, за да се проведат предварително планирани анализи на ефикасност според туморна PD-L1 експресия. Туморна PD-L1 експресия се определя, използвайки анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 21 до 85), като 34% са ≥65 години, а 7% ≥75 години. Повечето пациенти са от бялата раса (92%), мъже (55%). Функционалният статус по ECOG е 0 (31%) или 1 (69%) на изходно ниво. Седемдесет и девет процента от пациентите са бивши/настоящи пушачи.

Кривата на Kaplan-Meier за OS е показана на Фигура 9.

Фигура 9: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209057)



Проучването показва статистически значимо подобрение на OS при пациенти, рандомизирани за ниволумаб, в сравнение с доцетаксел при предварително определен междинен анализ при наблюдение на 413 събития (93% от планирания брой събития за заключителен анализ). Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 14.

Таблица 14: Резултати за ефикасност (CA209057)

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Предварително определен междинен анализ		
Минимален срок на проследяване: 13,2 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Коефициент на риск ^a	0,73	
(95,92% CI)	(0,59, 0,89)	
p-стойност ^b	0,0015	
Медиана (95% CI) месеци	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Степен (95% CI) на 12 месеца	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	56 (19,2%) (14,8, 24,2)	36 (12,4%) (8,8, 16,8)
Съотношение на шансовете (95% CI)	1,68 (1,07, 2,64)	
p-стойност	0,0246	
Пълен отговор (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Частичен отговор (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Стабилно заболяване (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Преживяемост без прогресия		
Събития	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Коефициент на риска	0,92	
95% CI	(0,77, 1,11)	
p-стойност	0,3932	
Медиана (95% CI) (месеци)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Степен (95% CI) на 12 месеца	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Актуализиран анализ		
Минимален срок на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^b		
Събития	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Коефициент на риска ^a	0,75	
(95% CI)	(0,63, 0,91)	
Степен (95% CI) на 24 месеца	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	19,2% (14,8, 24,2)	12,4% (8,8, 16,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)

Преживяемост без прогресия

Степен (95% CI) на 24 месеца	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
^a	Произлиза от стратифициран пропорционален модел на риск.	
^b	Р-стойността произлиза от log-rank тест стратифициран по предшестваща поддържаща терапия и линия на терапия; съответната стойност на O'Brien-Fleming efficacy boundary significance е 0,0408.	
^b	Шестнадесет пациенти (6%), рандомизирани на доцетаксел, са прехвърлени по различно време към терапия с ниволумаб.	
“+”	Обозначава цензурирано наблюдение.	

Количествено измерима туморна PD-L1 експресия е измерена при 79% от пациентите в групата на ниволумаб и 77% от пациентите в групата на доцетаксел. Нивата на туморна PD-L1 експресията са разпределени между двете групи на лечение (ниволумаб спрямо доцетаксел) при всяко от нивата на предварително определената туморна PD-L1 експресия при $\geq 1\%$ (53% спрямо 55%), $\geq 5\%$ (41% спрямо 38%) или $\geq 10\%$ (37% спрямо 35%).

Пациенти с туморна PD-L1 експресия от всички предварително определени нива на експресия в групата на ниволумаб показват по-голяма вероятност за подобрена преживяемост в сравнение с доцетаксел, докато при пациенти с ниско ниво или при липса на туморна PD-L1 експресия, преживяемостта е подобна на доцетаксел. По отношение на ORR, повишаването на PD-L1 експресията е свързана с по-голям ORR. В сравнение с общата популация, средната продължителност на отговора е повишена с ниволумаб спрямо доцетаксел за пациенти с липса на PD-L1 експресия (18,3 месеца спрямо 5,6 месеца) и за пациенти с PD-L1 експресия (16,0 месеца спрямо 5,6 месеца).

Таблица 15 обобщава резултатите за ORR и OS по туморна PD-L1 експресия.

Table 15: ORR и OS по туморна PD-L1 експресия (CA209057)

PD-L1 експресия	ниволумаб	доцетаксел	
ORR по туморна PD-L1 експресия			
Минимален срок на проследяване: 13,2 месеца			
			Съотношение на шансовете (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)
$\geq 1\%$	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)
$\geq 1\%$ до < 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)
$\geq 10\%$ до < 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)
$\geq 50\%$ ^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)
OS по туморна PD-L1 експресия			
Минимален срок на проследяване: 13,2 месеца			
	Брой събития (брой пациенти)		Нестратифициран коефициент на риска (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
$\geq 1\%$	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
$\geq 1\%$ до < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)

PD-L1 експресия	ниволумаб	доцетаксел	
ORR по туморна PD-L1 експресия			
Минимален срок на проследяване: 13,2 месеца			
			Съотношение на шансовете (95% CI)
≥ 10% до < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Актуализиран анализ			
Минимален срок на проследяване: 24,2 месеци			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)

^a Post-hoc анализ; резултатите трябва да се интерпретират внимателно, поради малкият размер на извадката в рамките на подгрупите и че по време на проучването, анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx не е бил аналитично валидиран за нива на експресия от 10% или 50%.

При по-голям процент от пациентите е имало смъртен случай в рамките на първите 3 месеца в рамото на ниволумаб (59/292, 20,2%) в сравнение с рамото на доцетаксел (44/290, 15,2%). Резултатите от post-hoc, изследователски многовариантен анализ показват, че пациенти, лекувани с ниволумаб, с по-лоша прогноза и/или агресивно заболяване, в комбинация с по-ниска (например < 50%) или при липса на туморна PD-L1 експресия могат да бъдат изложени на по-висок риск от летален изход в рамките на първите 3 месеца.

В анализи на подгрупи, преживяемостта, сравнена с доцетаксел не е показана при пациенти, които не са пушачи или чиито тумори имат EGFR активиращи мутации; въпреки това, поради малкия брой на пациентите, не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

Бъбречноклетъчен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 за ниволумаб като монотерапия спрямо еверолимус (CA209025)

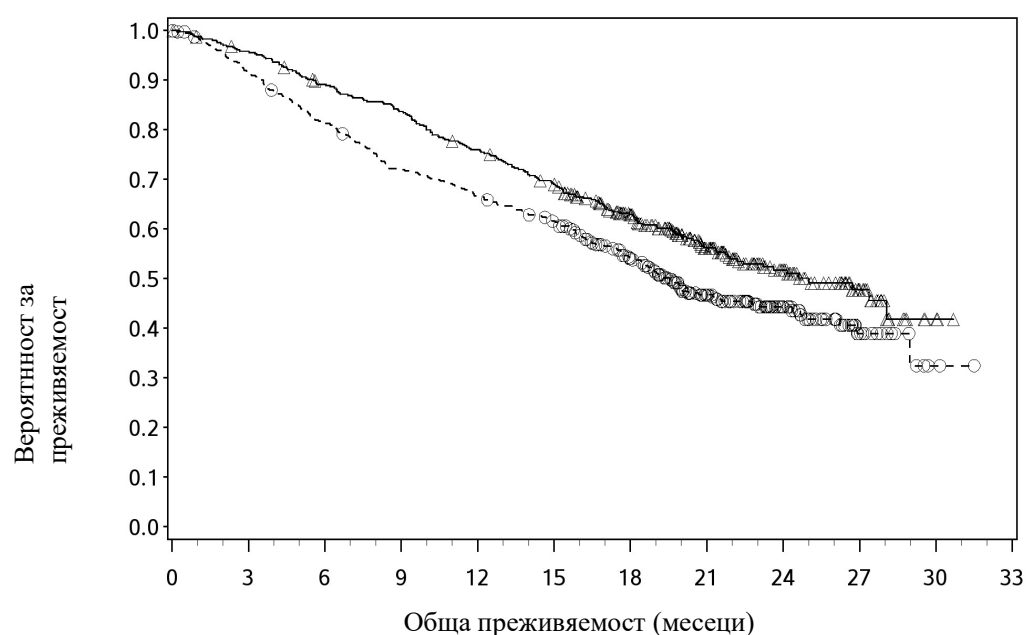
Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал RCC с ясна клетъчна компонента са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209025). Проучването включва пациенти (18 и повече години), които са имали прогресия на заболяването в хода на лечението или след 1 или 2 предшестващи анти-ангиогенни схеми на лечение и не повече от 3 предшестващи схеми на системни терапии. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус по Karnofsky (KPS) ≥ 70%. Това проучване включва пациенти независимо от техния туморна PD-L1 статус. Пациенти с анамнеза за или съпътстващи метастази в мозъка, предшестващо лечение с инхибитор на мамарния таргет на рапамицин (mTOR), активно аутоимунно заболяване или медицински състояния, изискващи системна имunosупресия са изключени от проучването.

Общо 821 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg (n = 410), приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или еверолимус (n = 411) 10 mg/m² веднъж дневно, приети перорално. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 8 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 8 седмици след това на първата година и след това на всеки 12 седмици до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението, което настъпи по-късно. Оценяването на тумора е продължило след прекратяване на лечението при пациенти, които са прекратили поради причини, различни от прогресия. Лечението след първоначално оценената от изследователя дефинирана прогресия съгласно RECIST, версия 1.1 е позволена, ако пациентът е имал клинична полза и понася лекарството, както е определено от изследователя. Първичният резултат за ефикасност е OS. Вторичните резултати за ефикасност включват ORR, измерен от изследователя и преживяемост без прогресия (PFS).

Изходните характеристики обикновено са разпределени между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 18-88), като 40% са ≥ 65 години, а 9% ≥ 75 години. Повечето пациенти са мъже (75%), от бялата раса (88%), всички групи с висок риск по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) са представени като 34% и 66% от пациентите са имали изходен скор за функционален статус по скалата на Karnofsky (KPS) съответно 70 до 80% и 90 до 100%. По-голямата част от пациентите (72%) са лекувани с една предшестваща анти-ангиогенна терапия. Медианата на продължителност от първоначалната диагноза до рандомизирането е 2,6 години в групите на ниволумаб и еверолимус. Медианата на продължителност на лечение е 5,5 месеца (диапазон: 0- 29,6⁺ месеца) при пациенти, лекувани с ниволумаб и 3,7 месеца (диапазон: 6 дни-25,7⁺ месеца) при пациенти, лекувани с еверолимус. Лечението с ниволумаб е продължено след прогресия при 44% от пациентите.

Кривата на Kaplan-Meier за OS е показана на Фигура 10.

Фигура 10: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209025)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб

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

Еверолимус

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

—△— Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 183/410), медиана и 95% CI: 25,00 (21,75, N.A.)

--○-- Еверолимус 10 mg (събития: 215/411), медиана и 95% CI: 19,55 (17,64, 23,06)

Проучването показва статистически значимо подобрение в OS при пациенти, рандомизирани към ниволумаб, в сравнение с еверолимус при предварително определен междинен анализ, при наблюдаване на 398 събития (70% от планирания брой събития за окончателен анализ) (Таблица 16 и Фигура 10). Ползата по отношение на OS е наблюдавана, независимо от нивото на туморна PD-L1 експресията.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 16.

Таблица 16: Резултати за ефикасност (CA209025)

	ниволумаб (n = 410)	еверолимус (n = 411)
Обща преживяемост		
Събития	183 (45%)	215 (52%)
Коефициент на риск	0,73	
98,52% CI	(0,57, 0,93)	
p-стойност	0,0018	
Медиана (95% CI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
На 12 месеца	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0))
Обективен отговор	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Съотношение на шансовете	5,98 (3,68, 9,72)	
(95% CI)		
p-стойност	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Частичен отговор (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Стабилно заболяване (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Преживяемост без прогресия		
Събития	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Коефициент на риска	0,88	
95% CI	(0,75, 1,03)	
p-стойност	0,1135	
Медиана (95% CI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

Медианата на времето до настъпване на обективния отговор е 3,5 месеца (диапазон: 1,4-24,8 месеца) след започване на лечение с ниволумаб. Четиредесет и девет (47,6%) отговорили на терапията са имали продължителни отговори, с продължителност, варираща от 0,0-27,6⁺ месеца.

Общата преживяемост може да е свързана с подобрение във времето на симптомите, свързани със заболяването и не-специфично за заболяването QoL, както е оценено с помощта на валидни и надеждни скали във функционалната оценка на противораковата терапия-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms, (FKSI-DRS) и EuroQoL EQ-5D. Очевидно значимо подобрение на симптомите (MID = 2 точки промяна в FKSI-DRS скор; p < 0,001) и време до подобрение (HR = 1,66 (1,33, 2,08) p < 0,001) са били значително по-добри при пациенти в рамото на ниволумаб. Макар че и двете рамена на проучването са получили активна терапия, данните за QoL трябва да се интерпретират в контекста на дизайна на отвореното проучване и по тази причина да се тълкуват внимателно.

Проучване за безопасност фаза 3b/4 (CA209374)

Допълнителни данни за безопасност и описателни данни за ефикасност са налични от проучване CA209374, отворено проучване за безопасност Фаза 3b/4 с монотерапия с

ниволумаб (прилагани 240 mg на всеки 2 седмици) за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен RCC (n = 142), включително 44 пациенти с неизяснена клетъчна хистология.

При участници с неизяснена клетъчна хистология, при минимално проследяване от приблизително 16,7 месеца, ORR и медианата на продължителността на отговора са съответно 13,6% и 10,2 месеца. Клинична активност се наблюдава независимо от статуса на PD-L1 туморна експресия.

Рандомизирано проучване фаза 3 за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо сунитиниб (CA209214)

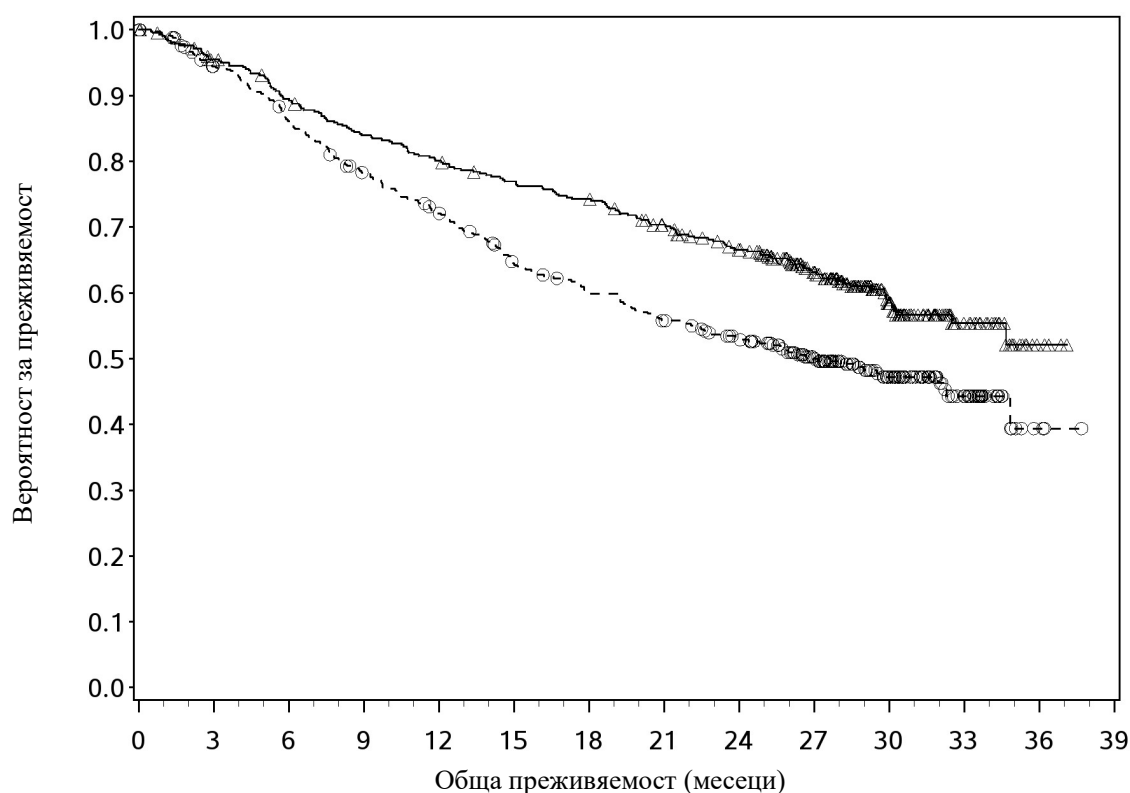
Безопасността и ефективността на ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg за лечение на авансирал/метастатичен RCC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209214). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с нелекуван, авансирал или метастатичен бъбречноклетъчен карцином със светлоклетъчна компонента. Първичната популация за ефикасност включва тези пациенти, при които има среден/нисък риск и най-малко 1 или повече от следните шест прогностични рискови фактора, съгласно критериите на Международния консорциум за бази данни за метастатичен RCC (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) (по-малко от една година от първоначалното диагностициране на бъбречноклетъчен карцином до рандомизиране, функционален статус по скалата на Karnofsky <80%, хемоглобин, по-нисък от долната граница на нормата, коригиран калций над 10 mg/dl, брой на тромбоцитите, по-висок от горната граница на нормата, и абсолютен брой на неутрофилите, по-голям от горната граница на нормата). Проучването включва пациенти независимо от техния PD-L1 туморен статус. Пациенти с функционален статус по скалата на Karnofsky < 70% и пациенти с анамнеза за или съществуващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Пациентите са стратифицирани по прогностичен скор по скалата на IMDC и по регион.

Общо 1 096 пациенти са рандомизирани в проучването, от които 847 пациенти с RCC със среден/нисък риск са получавали ниволумаб 3 mg/kg (n = 425), прилаган интравенозно, в продължение на 60 минути в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици или сунитиниб (n = 422) 50 mg дневно, прилаган перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици без приложение, на всеки цикъл. Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Първите оценки на тумора са проведени 12 седмици след рандомизиране и продължават на всеки 6 седмици след това през първата година, а след това на всеки 12 седмици до прогресия или прекратяване на терапията, което настъпи по-късно. Лечението след първоначална прогресия, определена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е разрешено, ако пациентът има клинична полза и понася изследваното лекарство, както е определено от изследователя. Първичните крайни точки за ефикасност са OS, ORR и PFS, определени чрез Заслепен независим централизиран преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) при пациенти със среден/нисък риск.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 21-85) с 38% на възраст ≥ 65 години и 8% на възраст ≥ 75 години. Повечето пациенти са мъже (73%) и са бели (87%), а 31% и 69% от пациентите имат KPS на изходно ниво съответно от 70 до 80% и от 90 до 100%. Медианата на продължителността от първоначално диагностициране до рандомизиране е 0,4 години и в двете групи на ипилимумаб 1 mg/kg и в групата на комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg и сунитиниб. Медианата на продължителността на терапията е 7,9 месеца (диапазон: 1 ден- 21,4⁺ месеца) при пациентите, лекувани с ниволумаб и ипилимумаб и е 7,8 месеца (диапазон: 1 ден- 20,2⁺ месеца) при пациентите, лекувани със сунитиниб. Терапията с ниволумаб и ипилимумаб е продължена след прогресия при 29% от пациентите.

Кривите на Kaplan-Meier за OS (с минимален период на проследяване 24 месеца) при пациенти със среден/нисък риск са показани във Фигура 11.

Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти със среден/нисък риск (CA209214)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Сунитиниб

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 166/425), медиана и 95,0% CI: NA (32,49, NA)

--○-- Сунитиниб (събития: 209/422), медиана и 95,0% CI: 26,97 (22,08, 34,83).

При пациентите със среден/нисък риск, полза по отношение на OS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо сунитиниб, независимо от туморната PD-L1 експресия. Медианата на OS при туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ не е достигната за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и е 19,61 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,52; 95% CI: 0,34, 0,78). При туморна PD-L1 експресия $< 1\%$, медианата на OS е 34,7 месеца за ипилимумаб в комбинация с ниволумаб и 32,2 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,70; 95% CI: 0,54, 0,92)

Също така в проучване CA209214 249 пациенти, с благоприятен риск според критериите на IMDC, са рандомизирани да премат ниволумаб плюс ипилимумаб (n = 125) или сунитиниб (n = 124). Тези пациенти не са оценени като част от първоначалната популация за ефикасност. OS при пациентите с благоприятен риск, получаващи ниволумаб плюс ипилимумаб в сравнение със сунитиниб, са с коефициент на риск от 1,13 (95% CI: 0,64, 1,99; p = 0,6710).

Липсват данни за употребата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при пациенти само с несветлоклетъчна хистология при терапия от първа линия на RCC.

Резултатите за ефикасност при пациентите със среден/нисък риск са показани в Таблица 17.

Таблица 17: Резултати за ефикасност при пациенти със среден/нисък риск (CA209214)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Обща преживяемост		
Събития	140 (33%)	188 (45%)
Коефициент на риск ^a	0,63	
99,8% CI	(0,44, 0,89)	
p-стойност ^{б,в}	< 0,0001	
Медиана (95% CI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
На 12 месеца	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Преживяемост без прогресия		
Събития	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Коефициент на риск ^a	0,82	
99,1% CI	(0,64, 1,05)	
p-стойност ^{б,з}	0,0331	
Медиана (95% CI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Потвърден обективен отговор (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Разлика в ORR (95% CI) ^г	16,0 (9,8, 22,2)	
p-стойност ^{д,е}	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Частичен отговор (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Стабилно заболяване (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Медиана на продължителността на отговора^ж		
Месеци (диапазон)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

^a На база стратифициран модел за пропорционалност на риска.^б На база стратифициран log-rank тест.^в p-стойността е сравнена с алфа 0,002 с цел постигане на статистическа значимост.^г Разликата е коригирана по страта.^д На база стратифициран тест на DerSimonian-Laird.^е p-стойността е сравнена с алфа 0,001 с цел постигане на статистическа значимост.^ж Изчислена по метода на Kaplan-Meier.^з p-стойността е сравнена с алфа 0,009 с цел постигане на статистическа значимост.

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

Актуализиран OS анализ е извършен, след като всички пациенти са били проследявани минимум 24 месеца (вж. Фигура 11). По времето на анализа, коефициентът на риск е 0,66; (99,8% CI 0,48-0,91), като случаите в рамото на комбинирана терапия са 166/425 и 209/422 в рамото на сунитиниб. На месец 18 степента на OS е 74,3 (95% CI: 69,8-78,2) за ниволумаб в комбинация с импилимумаб и 59,9 (95% CI: 54,9- 64,5) за сунитиниб. На месец 24 степента на OS е 66,5 (95% CI: 61,8-70,9) за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 52,9 (95% CI: 47,9-57,7) за сунитиниб.

Пациентите, на възраст ≥ 75 години, представляват 8% от всички пациенти със среден/нисък риск в CA209214, а комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб показва числено по-малък ефект върху OS (HR 0,97, 95% CI: 0,48, 1,95) в тази подгрупа в сравнение с общата популация.

Поради малкият размер на тази подгрупа, не могат да бъдат направени категорични заключения.

Класически Ходжкинов лимфом

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на рецидивиращ или рефрактерен cHL след ASCT е оценена в две многоцентрови, отворени проучвания с едно рамо (CA209205 and CA209039).

CA209205 е продължаващо, отворено проучване фаза 2, с няколко кохорти и с едно рамо за ниволумаб при cHL. То включва 243 пациенти след ASCT; кохорта А включва 63 (26%) пациенти, нелекувани досега с брентуксимаб ведотин; кохорта В включва 80 (33%) пациенти, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин след неуспешна ASCT; и кохорта С включва 100 (41%) пациенти, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин преди и/или след ASCT, от които 33 (14%) пациенти са приемали брентуксимаб ведотин само преди ASCT. Всички пациенти са получавали ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 9 седмици след началото на терапията и е продължило след това до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението. Първичният резултат за ефикасност е ORR, определен от IRCC. Допълнителните мерки за ефикасност включват продължителност на отговора, PFS и OS.

CA209039 е многоцентрово, отворено проучване фаза 1b с повишаване на дозата и многодозово проучване за ниволумаб при рецидивиращи/рефрактерни хематологични злокачествени заболявания, включващо 23 пациенти с cHL лекувани с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия, от които, 15 пациенти с предходна терапия с брентуксимаб ведотин като спасителна терапия след ASCT, по подобие на кохорта В от проучване CA209205. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 4 седмици след началото на терапията и е продължило до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението. Оценките за ефикасност включват ORR, измерен от изследователя, ретроспективно оценен от IRRC и продължителност на отговора.

Включени са данните от 80-те пациенти от CA209205 кохорта В и от 15-те пациенти от CA209039, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин след ASCT. Представена е и допълнителна информация от 100 пациенти от CA209205 кохорта С, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин преди и/или след ASCT. Характеристиките на изходно ниво са подобни при двете проучвания и кохорти (вж. Таблица 18 по-долу).

Таблица 18: Характеристики на пациентите на изходно ниво в CA209205 кохорта В, кохорта С и CA209039

	CA209205 кохорта В и CA209039 (n = 95)	CA209205 кохорта В ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 кохорта С ^b (n = 100)
Медиана на възрастта, години (диапазон)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Пол	61 (64%) М 34 (36%) Ж	51 (64%) М 29 (36%) Ж	10 (67%) М 5 (33%) Ж	56 (56%) М 44 (44%) Ж
ECOG статус				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 предходни линии на системна терапия	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Предшестваща лъчетерапия	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Предшестваща ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Години от последната трансплантация до първата доза от терапията по проучването, медиана (минимум- максимум)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (25%) от пациентите в CA209205 кохорта В проявяват В-симптоми на изходно ниво.

^b 25/100 (25%) от пациентите в CA209205 кохорта С проявяват В-симптоми на изходно ниво.

Ефикасността от двете проучвания е оценена от една и съща IRRC. Резултатите са представени в Таблица 19.

Таблица 19: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен класически Ходжкинов лимфом

	CA209205 кохорта В ^a и CA209205 кохорта В ^a CA209039 (n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)			
Степен на обективен отговор, n (%); (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Пълна ремисия (CR), (%); (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Частична ремисия (PR), (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Стабилно заболяване, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Продължителност на отговора (месеци)^b			
Медиана (95% CI)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12,0 (1,8, NE)
Диапазон	0,0+– 23,1+	0,0+– 14,2+	1,8–23,1+
Медиана на времето до отговор			
Месеци (диапазон)	2,0 (0,7–11,1)	2,1 (1,6–11,1)	0,8 (0,7–4,1)
Медиана на продължителността на проследяване			
Месеци (диапазон)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Преживяемост без прогресия			
Степен (95% CI) на 12 месеца	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^a Проследяването продължава към момента на подаване на информация.

⁶ Данните са непостоянни поради ограничената продължителност на отговора при кохорта В, което се дължи на цензуриране.

NE = не може да бъде определено

Данните от по-продължителното проследяване при кохорта В (минимум 20,5 месеца) и ефикасността при кохорта С в СА209205 са представени по-долу в таблица 20.

Таблица 20: Обновени резултати за ефикасност при пациенти с рецидивираш/рефрактерен класически Ходжкинов лимфом от по-продължително проследяване в проучване СА209205

	СА209205 кохорта В ^a	СА209205 кохорта С ^a
Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) ⁶
Обективен отговор, n (%); (95% CI)	54 (68%); (56, 78)	73 (73%); (63, 81)
Пълна ремисия (CR), n (%); (95% CI)	10 (13%); (6, 22)	12 (12%); (6, 20)
Частична ремисия (PR), n (%); (95% CI)	44 (55%); (44, 66)	61 (61%); (51, 71)
Стабилно заболяване, n (%)	17 (21)	15 (15%)
Продължителност на отговора при всички отговорили пациенти (месеци)^b		
Медиана (95% CI)	15,9 (7,8, 20,3)	14,5 (9,5, 16,6)
Диапазон	0,0+-21,0+	(0,0+, 16,8+)
Продължителност на отговора при CR (месеци)		
Медиана (95% CI)	20,3 (3,8, NE)	14,5 (8,2, NE)
Диапазон	1,6+-21,0+	(0,0+, 16,5+)
Продължителност на отговора при PR (месеци)		
Медиана (95% CI)	10,6 (6,8, 18,0)	13,2 (9,4, 16,6)
Диапазон	0,0+-20,7+	(0,0+, 16,8+)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8, 8,6)
Медиана на продължителността на проследяване		
Месеци (диапазон)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4, 20,4)
Преживяемост без прогресия		
Степен (95% CI) на 12 месеца	51 (38, 62)	49 (37, 60)
Степен (95% CI) на 18 месеца	47 (35, 59)	—
Обща преживяемост		
Медиана	Не е достигната	Не е достигната
Степен (95% CI) на 12 месеца	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Степен (95% CI) на 18 месеца	91 (82, 96)	—

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^a Проследяването продължава към момента на подаване на информация.

⁶ Пациентите в кохорта С (n = 33), които са приемали брентуксимаб ведотин само преди ASCT са с ORR 70% (95% CI: 51, 84), CR 15% (95% CI: 5, 32), PR 55% (95% CI: 36, 72). Медиана на продължителността на отговора е 13,2 месеца (95% CI: 8,2, NE)

^b Определено при участници с CR или PR

NE = не може да бъде определено

В-симптоми са налични при 22% (53/243) от пациентите от СА209205 на изходното ниво. Терапията с ниволумаб води до бързо отшумяване на В-симптомите при 88,7% (47/53) от пациентите, с медиана на времето до отшумяване 1,9 месеца.

В post-hoc анализ на 80-те пациенти от CA209205 кохорта В, 37 нямат отговор на предходна терапия с брентуксимаб ведотин. Сред тези 37 пациенти, терапията с ниволумаб дава ORR от 59,5% (22/37). За 22-мата отговорили на ниволумаб, които не са постигнали отговор с предходна терапия с брентуксимаб ведотин, медианата на продължителността на отговора е 18,0 месеца (6,6, N.E.).

Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на метастатичен или рекурентен SCCHN са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209141). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години), с хистологично повърден рекурентен или метастатичен SCCHN (устна кухина, фаринкс, ларинкс), стадий III/IV и които не се повлияват от локална терапия с лечебна цел (операция или лъчелечение със или без химиотерапия) и които са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след прилагане на платина-съдържаща схема на терапия и са с функционален статус по скалата ECOG от 0 или 1. Предшестващата платина-съдържаща терапия е приложена в условията на адювантна или неoadювантна терапия, първично, рекурентно или метастатично заболяване. Пациентите са включени без значение от техния PD-L1 или човешки папилома вирус (HPV) статус. Пациентите с активно аутоимунно заболяване, заболявания, изискващи имunosупресия, рекурентен или метастатичен карцином на назофаринкса, сквамозноклетъчен карцином с неизвестна първоначална хистология, хистология на слюнчена жлеза или несквамозна хистология (напр. меланом на лигавицата), или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването. Пациентите с лекувани мозъчни метастази са подходящи за включване в проучването, ако в неврологично отношение се върнат към изходно ниво, минимум 2 седмици преди включването като или не приемат кортикостероиди, или са на установена или намаляваща доза < 10 mg дневно еквиваленти на преднизон.

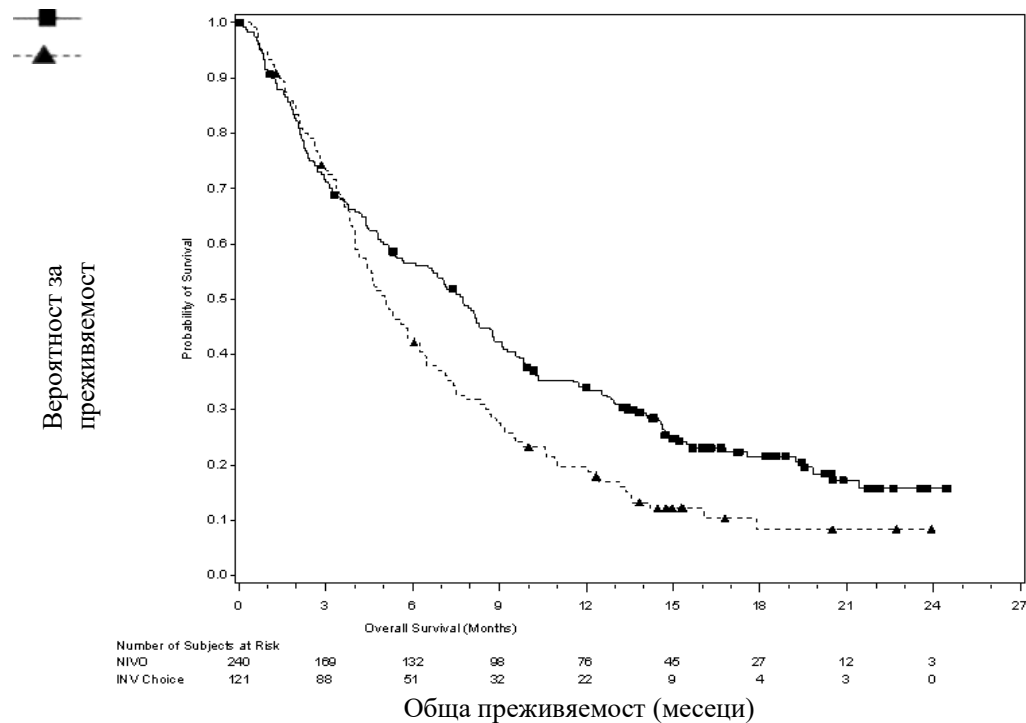
Общо 361 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб 3 mg/kg (n = 240), приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици или терапия по избор на изследователя натоварваща доза цетуксимаб (n = 15), 400 mg/m², последвано от 250 mg/m² седмично или метотрексат (n = 52) 40 до 60 mg/m² седмично, или доцетаксел (n = 54) 30 до 40 mg/m² седмично. Рандомизирането е стратифицирано по предишно лечение с цетуксимаб. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Оценяването на туморите съгласно RECIST, версия 1.1, е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило след това на всеки 6 седмици. Продължаване на лечението след първоначална прогресия, определена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е позволено при пациенти, приемащи ниволумаб, ако пациентът има клинична полза и понася изпитваното лекарство, по избор на изследователя. Първичният показател за ефикасност е общата преживяемост (OS). Ключовите вторични показатели за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) и степен на обективно повлияване (ORR). Допълнителни, предварително определени анализи на подгрупите са проведени за да се оцени ефикасността чрез PD-L1 туморна експресия при предварително определени нива от 1%, 5% и 10%.

Преди проучването системно са събирани тъканни проби преди рандомизирането, за да се проведат предварително планирани анализи на ефикасността според туморна PD-L1 експресия. Туморната PD-L1 експресия е определена чрез PD-L1 IHC 28-8 pharmDx тест.

Характеристиките на изходно ниво са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 28-83) с 31% ≥ 65-годишни и 5% ≥ 75-годишни, 83% са мъже и 83% са бели. Функционалният статус по скалата на ECOG на изходно ниво е 0 (20%) или 1 (78%), 77% са бивши/настоящи пушачи, 90% са със заболяване IV стадий, 66% са с две или повече лезии, 45%, 34% и 20% са получили съответно 1, 2, 3 или повече предишни линии на системна терапия и 25% са с позитивен HPV-16 статус.

След проследяване от минимум 11,4 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS при пациентите, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с пациентите на терапия по избор на изследователя. Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 12. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 21.

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209141)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Избор на изследователя

121 88 51 32 22 9 4 3 0

Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 184/240), медиана и 95% CI: 7,72 (5,68, 8,77)

Избор на изследователя (събития: 105/121), медиана и 95% CI: 5,06 (4,04, 6,24)

Таблица 21: Резултати за ефикасност (CA209141)

	ниволумаб (n = 240)	Избор на изследователя (n = 121)
Обща преживяемост		
Събития	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Коефициент на риск ^a		0,71
(95% CI)		(0,55, 0,90)
p-стойност ^b		0,0048
Медиана (95% CI) (месеци)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Степен (95% CI) на 6 месеца	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Степен (95% CI) на 12 месеца	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Степен (95% CI) на 18 месеца	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Преживяемост без прогресия		
Събития	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Коефициент на риска		0,87
95% CI		(0,69, 1,11)
p-стойност		0,2597
Медиана (95% CI) (месеци)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Степен (95% CI) на 6 месеца	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Степен (95% CI) на 12 месеца	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)
Потвърден обективен отговор^c		
(95% CI)	32 (13,3%) (9,3, 18,3)	7 (5,8%) (2,4, 11,6)
Съотношение на шансовете (95% CI)		2,49 (1,07, 5,82)
Пълен отговор (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Частичен отговор (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Стабилно заболяване (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Изчислена на базата на стратифициран, пропорционален модел на рисковете.

^b Р-стойността е изчислена от log-rank тест, стратифицирана по предходна терапия с цетуксимаб; съответстващото ниво на значимост на граница на ефикасност на O'Brien-Fleming е 0,0227.

^c В групата на ниволумаб има двама пациенти с CR и седем с PR, които са с PD-L1 суморна експресия < 1%.

Количествено определена PD-L1 туморна експресия е измерена при 67% от пациентите в групата на ниволумаб и при 82% от пациентите в групата на терапия по избор на изследователя. Нивата на PD-L1 туморна експресия са балансирани между двете групи на лечение (ниволумаб спрямо терапия по избор на изследователя) при всяко от предварително определените нива на PD-L1 туморна експресия - $\geq 1\%$ (55% спрямо 62%), $\geq 5\%$ (34% спрямо 43%) или $\geq 10\%$ (27% спрямо 34%).

Пациентите с PD-L1 туморна експресия при всички предварително определени нива в групата на ниволумаб демонстрират по-голяма вероятност за подобряване на преживяемостта спрямо групата на терапия по избор на изследователя. Величината на ползата по отношение на OS е постоянна при $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ нива на PD-L1 туморна експресия (вж. Таблица 22).

Таблица 22: OS по PD-L1 туморна експресия (CA209141)

PD-L1 експресия	ниволумаб	Терапия по избор на изследователя	
OS по PD-L1 туморна експресия			
	Брой събития (брой пациенти)		Нестратифициран коефициент на риск (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)

В експлораторен post-hoc анализ с използване на невалидиран тест е анализиран както PD-L1 експресията на туморните клетки, така и PD-L1 експресията на свързаните с тумора имунни клетки (ТАИС), във връзка с величината на ефекта от лечението с ниволумаб спрямо терапия по избор на изследователя. Този анализ показва, че не само PD-L1 експресията на туморните клетки, но и ТАИС PD-L1 експресията изглежда е свързана с полза от ниволумаб, в сравнение с терапия по избор на изследователя (вж. Таблица 23). Поради малкия брой пациенти в подгрупите и експлораторния характер на анализа, от тези данни не могат да се направят категорични заключения.

Таблица 23: Резултати за ефикасност от туморноклетъчна и ТАИС PD-L1 експресия (CA209141)

	Медиана на OS ^a (месеци)		Медиана на PFS ^a (месеци)		ORR (%)	
	HR ^b (95% CI)		HR ^b (95% CI)		(95% CI) ^c	
	ниволумаб	терапия на избор на изследователя	ниволумаб	терапия на избор на изследователя	ниволумаб	терапия на избор на изследователя
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ ТАИС изобилни[†] (61 ниволумаб, 47 терапия на избор на изследователя)	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+ ТАИС редки[†] (27 ниволумаб, 14 терапия на избор на изследователя)	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+ ТАИС изобилни[†] (43 ниволумаб, 25 терапия на избор на изследователя)	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+ ТАИС редки[†] (27 ниволумаб, 10 терапия на избор на изследователя)	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 и PFS са оценени по метода на Kaplan-Meier.

^b Коефициентът на риск във всяка подгрупа е изчислен по модела на Cox за пропорционност на риска, с терапията като единствена ковариата.

^c Доверителен интервал за ORR изчислен по метода на Clopper-Pearson.

^г PD-L1+ TAIC в туморната микросреда са качествено оценени и са характеризирани като "многобройни", "умерен брой" и "редки" по оценка на патолога. Групите "многобройни" и "умерен брой" са комбинирани за да образуват групата "изобилни".

Пациентите с оценен от изследователя орофарингеален карцином с първична локализация са тествани за HPV (определен по p16 имунохистохимия [IHC]). Ползата по отношение на OS се наблюдава независимо от HPV статуса (HPV-положителен: HR = 0,63; 95% CI: 0,38, 1,04, HPV-отрицателен: HR = 0,64; 95% CI: 0,40, 1,03 и HPV-неизвестен: HR = 0,78; 95% CI: 0,55, 1,10).

Резултатите, съобщени от пациента (PRO), са оценени по EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-N35 и 3-level EQ-5D. По време на проследяване от 15 седмици пациентите, лекувани с ниволумаб, показват стабилни PRO, докато тези, на терапия по избор на изследователя показват значително понижение във функционалния (напр. физикален, ролеви, социален) и здравния статус, както и повишена симптоматика (напр. умора, диспнея, загуба на апетит, болка, сензорни проблеми, проблеми в общуването). PRO данните трябва да се тълкуват в контекста на дизайна на отворено проучване и по тази причина трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Уротелиален карцином

Отворено проучване фаза 2 (CA209275)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином е оценена в многоцентрово, отворено проучване фаза 2 с едно рамо (CA209275).

Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са имали прогресия на заболяването по време на или след платина-съдържаща схема на химиотерапия за авансирало или метастатично заболяване или са имали прогресия в рамките на 12 месечна неoadювантна или адювантна терапия с платина-съдържаща схема на химиотерапия. Пациентите са със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG и са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активни мозъчни или лептоменингеални метастази, активно аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Изключени са пациентите с повече от 2 предишни линии на химиотерапия, с чернодробни метастази.

Общо 270 пациенти, които са получавали ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, с минимален срок на проследяване от 8,3 месеца, са били подходящи за оценяване за ефикасност. Лечението е продължило докато е наблюдавана полза или до развитие на непоносимост. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 8 седмици след началото на лечението и е продължило след това на всеки 8 седмици до 48 седмици, след това на всеки 12 седмици до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението, което настъпи по-късно. Оценяването на тумора е продължило след прекратяване на лечението при пациенти, които са прекратили поради причини, различни от прогресия. Лечение след първоначално оценената от изследователя дефинирана прогресия съгласно RECIST, версия 1.1 е било позволено, ако пациентът е имал клинична полза, не е имал бързо прогресиращо заболяване и е понасял изпитваното лекарство, както е определено от изследователя. Първичният измерител на резултата за ефикасност е ORR съгласно BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват продължителност на отговора, PFS и OS.

Медианата на възрастта е била 66 години (диапазон: 38 до 90), от които 55% на възраст ≥ 65 години и 14% ≥ 75 години. По-голямата част от пациентите са били бели (86%) и мъже (78%). Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е бил 0 (54%) или 1 (46%).

Таблица 24: Резултати за ефикасност (CA209275)^a

	ниволумаб (n = 270)
Потвърден обективен отговор (95% CI)	54 (20,0%) (15,4, 25,3)
Пълен отговор (CR)	8 (3,0%)
Частичен отговор (PR)	46 (17,0%)
Стабилно заболяване (SD)	60 (22,2%)
Медиана на продължителност на отговора^б Месеци (диапазон)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Медиана на времето до отговор Месеци (диапазон)	1,9 (1,6, 7,2)
Преживяемост без прогресия Събития (%)	216 (80%)
Медиана (95% CI) месеци	2,0 (1,9, 2,6)
Степен (95% CI) на 6 месеца	26,1 (20,9, 31,5)
Обща преживяемост^в Събития (%)	154 (57%)
Медиана (95% CI) месеци	8,6 (6,05, 11,27)
Степен (95% CI) на 12 месеца	41,0 (34,8, 47,1)

Ниво на туморна PD-L1 експресия		
	< 1%	≥ 1%
Потвърден обективен отговор (95% CI)	16% (10,3, 22,7) n=146	25% (17,7, 33,6) n=124
Медиана на продължителност на отговора Месеци (диапазон)	10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Не е достигнат (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия Медиана (95% CI) месеци	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Степен (95% CI) на 6 месеца	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Обща преживяемост Медиана (95% CI) месеци	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Степен (95% CI) на 12 месеца	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^a медиана на проследяване 11,5 месеца.

^b данните са непостоянни поради ограничената продължителност на отговора.

^v включва 4 смъртни случая, свързани с лекарството: 1 пневмонит, 1 остра респираторна недостатъчност, 1 респираторна недостатъчност и 1 сърдечносъдова недостатъчност.

NE: не може да бъде определено

Резултатите от post-hoc, експлораторни анализи показват, че при пациенти с ниска (напр. <1%) или без туморна PD-L1 експресия, други характеристики на пациентите (напр. чернодробни метастази, висцерални метастази, изходно ниво на хемоглобин <10g/dl и функционален статус по ECOG = 1) могат да допринесат за клиничния резултат.

Отворено проучване фаза 1/2 (CA209032)

CA209032 е отворено проучване фаза 1/2 с няколко кохорти, което включва кохорта от 78 пациенти (включително 18, които са получили планирано кръстосано лечение с комбинация ниволумаб 3 mg/kg плюс ипилимумаб 1 mg/kg) с подобни критерии за включване като при проучване CA209275, лекувани за уротелиален карцином с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия. При минимално проследяване от 9 месеца, потвърдената ORR, както е оценена от изследователя, е 24,4% (95% CI: 15,3, 35,4). Медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 4,4-16,6⁺ месеца). Медианата на OS е 9,7 месеца (95% CI: 7,26, 16,16) и очакваната степен на OS е 69,2% (CI: 57,7, 78,2) на 6 месеца и 45,6% (CI: 34,2, 56,3) на 12 месеца.

Безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст

Не се съобщава за големи различия по отношение на безопасност и ефикасност между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Данните от пациенти на 75 и повече години с NSCLC, SCCHN и адювантна терапия на меланом са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация. Данните от пациенти с cHL на 65 и повече години са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ниволумаб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на малигнени солидни тумори, малигнени неоплазми на лимфоидната тъкан и малигнени неоплазми на централната нервна система (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (РК) на ниволумаб е линейна в дозов диапазон от 0,1 до 10 mg/kg. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, средната геометрична стойност на клирънса, терминалният полуживот и средната експозиция в стационарно състояние на ниволумаб са съответно 7,9 ml/час, 25,0 дни и 86,6 $\mu\text{g/ml}$.

Клирънсът на ниволумаб при cHL пациенти е приблизително 32% по-нисък в сравнение с NSCLC. Клирънсът на ниволумаб на изходно ниво при пациенти на адювантна терапия за меланом е приблизително 40% по-нисък, а клирънсът в стационарно състояние приблизително 20 % по-нисък в сравнение с авансирал меланом. От наличните данни за безопасност, тези понижения в клирънса не са клинично значими.

Метаболитният път на ниволумаб не е характеризиран. Предполага се, че ниволумаб се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендогенния IgG.

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб: При приложение на ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, клирънсът на ниволумаб се повишава с 29%, а клирънсът на ипилимумаб се повишава с 9%, което не се счита за клинично значимо. Когато ниволумаб 3 mg/kg се прилага в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, клирънсът на ниволумаб се повишава с 1%, а клирънсът на ипилимумаб намалява с 1,5%, което не се счита за клинично значимо.

При прилагане в комбинация с ипилимумаб, клирънсът на ниволумаб се повишава с 20% при наличие на антитела срещу ниволумаб, а клирънсът на ипилимумаб се повишава с 5,7% при наличие на антитела срещу ипилимумаб. Промените не се считат за клинично значими

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма разлика в клирънса на ниволумаб по отношение на възраст, пол, раса, вид на солидния тумор, размер на тумора и чернодробно

увреждане. Въпреки, че ECOG статуса, степента на гломерулна филтрация (GFR) на изходно ниво, албумина, телесното тегло и лекото чернодробно увреждане имат ефект върху клирънса на ниволумаб, ефектът не е клинично значим.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с леко ($GFR < 90$ и ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), умерено ($GFR < 60$ и ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), или тежко ($GFR < 30$ и ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) при популационни фармакокинетични анализи. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Данните от пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $1,0 \times$ до $1,5 \times$ ГГН или $AST > ГГН$ според определените от Националния институт за ракови заболявания критерии за чернодробна дисфункция, n = 92) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и $AST \leq ГГН$; n = 804) при популационни фармакокинетични анализи. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко чернодробно увреждане и с нормална чернодробна функция. Ниволумаб не е проучван при пациенти с умерено (общ билирубин $> 1,5 \times$ до 3 пъти ГГН с всякакво отклонение в AST) или тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН с всякакво отклонение в AST) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Показан при експериментални модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията води до нарушаване на поносимостта към фетуса и увеличаване на случаите на загуба на фетуса. Ефектите на ниволумаб върху пренаталното и постнаталното развитие са оценени при маймуни, които са получавали ниволумаб два пъти седмично от началото на органогенезата през първия триместър на бременността до раждането, при нива на експозиция 8 или 35 пъти по-високи от наблюдаваните при клинична доза 3 mg/kg ниволумаб (въз основа на AUC). Наблюдава се увеличаване на случаите на дозозависима а загуба на фетуса и повишена неонатална смъртност от началото на третия триместър.

Останалите от потомството на третирани с ниволумаб женски са оцелели до планирания термин, без клинични признаци за свързани с лечението нежелани ефекти, промени в нормалното развитие, ефекти върху теглото на органите, или макроскопски и микроскопски патологични промени. Резултатите по отношение на показателите за растеж, както и параметрите за тератогенност, невроповеденчески, имунологични параметри и параметрите на клиничната патология през целия 6-месечен постнатален период са сравними с контролната група. Въпреки това, въз основа на механизма на действие, експозицията на фетуса на ниволумаб може да повиши риска от поява на имуносвързани нарушения или промяна на нормалния имунен отговор, като са докладвани и имуносвързани нарушения при PD-1 нокаут мишки.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ниволумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат
Натриев хлорид

Манитол (E421)
Пентетова киселина (диетилентриаминпентаоцетна киселина)
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. OPDIVO не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти в една и съща линия за интравенозна инфузия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

40 mg/4 ml и 100 mg/10 ml флакони: 3 години
240 mg/24 ml флакон: 2 години

След отваряне

От микробиологична гледна точка, след отваряне, лекарственият продукт трябва да се приложи чрез инфузия или да се разрежи и приложи чрез инфузия незабавно.

След приготвяне на инфузията

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, химична и физична стабилност е доказана при употреба на OPDIVO за 24 часа при температура от 2°C до 8°C на защитено от светлина място и максимум за 8 часа при 20°C - 25°C при околна светлина (този 8-часов период от целия 24-часов период трябва да включва и периода на приложение на продукта).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура до 25°C на светло за максимум 48 часа.

За условията на съхранение след приготвяне на инфузията вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 ml концентрат в 10 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и тъмно синя отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка по 1 флакон.

10 ml концентрат в 10 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и сива отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка по 1 флакон.

24 ml концентрат в 25 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и червена отчупваща се обкатка (алуминий). Опаковка по 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Приготвяне и прилагане

Изчисляване на дозата

Може да бъде необходим повече от един флакон OPDIVO концентрат за приготвяне на общата доза за пациента.

Ниволумаб като монотерапия:

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg и се прилага в зависимост от показанието, без значение от телесното тегло (вж. точка 4.2).

Ниволумаб като монотерапия (при адювантна терапия на меланом) или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб:

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На база на предписаната доза, трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана.

- Общата доза ниволумаб в mg = теглото на пациента в kg × предписаната доза в mg/kg.
- Обемът на OPDIVO концентрат за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 10 (концентрацията на OPDIVO концентрат е 10 mg/ml).

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

OPDIVO може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- след разреждане по следните инструкции:
 - крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде между 1 и 10 mg/ml.
 - общият обем на инфузията не трябва да надвишава 160 ml. За пациенти, тежащи по-малко от 40 kg, общият обем на инфузията не трябва да надвишава 4 ml на килограм телесно тегло.

OPDIVO концентрат може да се разрежи с:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
- глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

СТЪПКА 1

- Огледайте OPDIVO концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. Не разклащайте флакона. OPDIVO концентрат е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, различни от няколко полупрозрачни до бели частици.
- Изтеглете необходимия обем OPDIVO концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или инфузионен контейнер (PVC или полиолефин).
- При необходимост разрежете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За удобство, концентратът може директно да се прехвърли в предварително напълнен сак, съдържащ необходимото количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.
- Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте.

Приложение

OPDIVO инфузия не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция. OPDIVO инфузия се прилага интравенозно за период от 30 или 60 минути, в зависимост от дозата.

OPDIVO инфузия не трябва да се прилага по едно и също време с други средства в една и съща интравенозна линия. Използвайте отделна инфузионна линия за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, апиrogenен филтър с ниско протеинно свързване (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

OPDIVO инфузия е съвместима с PVC контейнери и полиолефинови контейнери, стъклени бутилки, PVC инфузионни системи и in-line филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата ниволумаб, промийте линията с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 юни 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
САЩ

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire 03801
САЩ

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Корея

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на OPDIVO във всяка държава членка, притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, условия за разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към повишаване на осведомеността относно потенциалните имуномедиирани нежелани реакции, свързани с употребата на OPDIVO, как могат да бъдат овладени и как да бъде повишена информираността на пациентите или грижещите се за тях относно ранното разпознаване/идентифициране на признаците и симптомите, свързани с тези нежелани събития.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където OPDIVO се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/грижещи се за пациенти, от които се очаква да предписват и използват OPDIVO, имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- Материал за обучение на лекаря
- Сигнална карта на пациента

Материалът за обучение на лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за овладяване на нежелани реакции

Ръководството за овладяване на нежелани реакции трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Съответна информация (напр. сериозност, тежест, честота, време за развитие, обратимост на нежеланата реакция, както е приложимо) за следните съображения за безопасност:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Имуносвързани ендокринопатии
 - Имуносвързани кожни нежелани реакции
 - Други имуносвързани нежелани реакции
 - Потенциален риск от "Усложнения включващи остра реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и трансплантационно свързана смъртност, при алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT), след терапия с ниволумаб"
 - Потенциален риск от „Риск от GVHD с ниволумаб след алогенна HSCT“
- Подробности за това как да се сведе до минимум съображението за безопасност чрез подходящо наблюдение и лечение
- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
- Лечението с OPDIVO може да повиши риска от:
 - Имуносвързан пневмонит

- Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Имуносвързан ендокринопатии
 - Имуносвързани кожни нежелани реакции
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Признаци и симптоми, свързани със съображението за безопасност и кога трябва да се потърси помощ от медицински специалист
 - Данни за контакт на лекаря, предписал OPDIVO
 - **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде допълнение към финалния CSR към CA209205, като докладва данните за OS и данните от схемата за прекратяване в кохорта C.	30 юни 2021 г.
2. ПРУ трябва да представи окончателните данни за OS от проучване CA209238: Рандомизирано, дойно слъпо проучване фаза 3 за OPDIVO спрямо Yervooy при пациенти, които са преминали пълна резекция на меланом стадий IIIb/c или стадий IV.	4 тримесечие на 2020
3. Значението на биомаркерите за прогнозиране на ефикасността на ниволумаб и/или ниволумаб + ипилимумаб комбинирана терапия трябва да бъде допълнително проучено и по-конкретно: - Да бъде проведено допълнително проучване на значимите биомаркери, различни от статуса на PD-L1 експресия, на ниво мембрана на туморните клетки чрез ИНС, като прогностични за ефикасността на ниволумаб и/или ниволумаб + ипилимумаб комбинирана терапия (например, други методи/анализи и свързаните с тях гранични стойности, които могат да се окажат по-чувствителни и специфични при прогнозирането на отговор към лечението въз основа на PD-L1, PD-L2, тумор-инфилтриращи лимфоцити с измерване на CD8+T плътност, РНК сигнатура и т.н.). Това ще бъде предоставено за одобрените индикации: - NSCLC: проучвания CA209017, CA209057 и CA209026 - RCC: проучвания CA209025 и CA209009 - UC: проучвания CA209275 и CA209032 - Допълнително да се проучат стойностите на биомаркерите, различни от експресията на PD-L1 на мембраната на туморната клетка от ИНС (например, други геномобазирани методи/анализи и свързаните с тях гранични стойности, които могат да се окажат по-чувствителни и специфични при прогнозирането на отговор към лечението въз основа на PD-L1, PD-L2, тумор-инфилтриращи лимфоцити с измерване на CD8+T плътност, РНК сигнатура експресия на компонентите на антиген представящи комплекси и/или други блокажни (checkpoint) рецептори/лиганди в тумора и т.н.) и при прогнозирането на ефикасността на комбинираната терапия с ниволумаб + ипилимумаб в контекста на проучвания за меланом CA209038, CA209067 или CA209069. В допълнение, нивата на миелоидно произхождащите супресорни клетки в кръвообращението ще бъдат изследвани	30 юни 2018 г. 30 юни 2018 г. 30 юни 2018 г. 31 март 2019 г.

в проучване CA209038. 3. Да бъде допълнително проучена ползата от биомаркери, различни от нивото на PD-L1 експресията на ниво мембрана на туморната клетка чрез ИНС (напр. други методи / тестове и съответните гранични стойности, които биха били по чувствителни и специфични за прогнозиране на отговора към лечението, базирано на PD-L1 (на тумора – и асоциирани с тумора имунни клетки), PD-L2, тумор инфилтриращи лимфоцити с измерване на плътността на CD8+T, РНК сигнатура, туморен мутационен товар) като прогностични, относно ефикасността на ниволумаб, като адювантна терапия. Това ще бъде предоставено за одобрените показания: - Адювантна терапия на меланом (монотерапия): проучване CA209238 4. Да бъде допълнително проучена връзката между PD-L1 и PD-L2 експресията в проучвания фаза 1 (CA209009, CA209038 и CA209064). - ПРУ следва да подаде пълните аналитични методи и доклади за валидиране за PD-L1 и PD-L2 тестовите, използвани в проучвания CA209009, CA209038 и CA209064, включително дискусия относно експлоатационните характеристики (ограничения и точност на теста). Трябва да се включи и сравнение на PD-L1 и PD-L2 експресията от тези проучвания с данни, докладвани в литературата - ПРУ следва да предостави актуализация на плановете си за евентуално по-нататъшно изследване на PD-L2 експресия на имунни клетки в наличните проби от клинични проучвания (за CA209009, CA209038 и CA209064). 5. Да бъде продължено проучването на асоциативните анализи между PD-L1 и PD-L2 експресията, проведено в проучвания CA209066, CA209057 и CA209025. 6. За да се изследва допълнително, в CA209141, връзката между подобрените клинични резултати с ниволумаб и наличието на: - PD-L2 експресия - силно възпалителен фенотип 7. Да бъде допълнително проучено при UC пациенти ранното идентифициране на тези, които отговарят/не отговарят на лечението с ниволумаб, както и да се оцени връзката между подобрените клинични резултати при ниволумаб и наличието на: - мутационен и неоантигенен товар, PD-L1 експресия на тумора и на свързаните с тумора имунни клетки, като се използват валидирани подходи, ако е възможно. 4. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително изясняване приноса на ипилимумаб към ефикасността и токсичността на комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия при възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/нисък риск, без предходна терапия и с подходящ спектър на нива на експресия на PD-L1. Това проучване следва да се проведе в съответствие със съгласуван протокол.	31 март 2019 31 декември 2017 г. 30 юни 2018 г. 30 юни 2018 г. 30 септември 2018 г. 30 септември 2018 г. 30 юни 2018 г. 30 септември 2021 г.
--	---

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
ниволумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон от 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.
Един флакон от 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.
Един флакон от 24 ml съдържа 240 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инъекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
240 mg/24 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/001 40 mg флакон

EU/1/15/1014/002 100 mg флакон

EU/1/15/1014/003 240 mg флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

OPDIVO 10 mg/ml стерилен концентрат
ниволумаб
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
ниволумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон от 24 ml съдържа 240 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стерилен концентрат

240 mg/24 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор ниволумаб (nivolumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите сигналната карта с Вас по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява OPDIVO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате OPDIVO
3. Как да използвате OPDIVO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате OPDIVO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява OPDIVO и за какво се използва

OPDIVO е лекарствен продукт, който се използва за лечение на:

- авансирал меланом (вид рак на кожата) при възрастни
- меланом след пълно хирургично отстраняване при възрастни (терапията след операция се нарича адювантно лечение)
- авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) при възрастни.
- авансирал бъбречно-клетъчен карцином (напреднал рак на бъбреците) при възрастни.
- класически Ходжкинов лимфом, който отново се е проявил или не се е повлиял от предишни терапии, включително автоложна трансплантация на стволови клетки (трансплантация на вашите собствени кръвотворни клетки) при възрастни
- рак на главата и шията в напреднал стадий при възрастни.
- авансирал уротелиален карцином (рак на пикочния мехур и пикочните пътища) при възрастни

Той съдържа активното вещество ниволумаб, което представлява моноклонално антитяло, вид протеин, създаден да разпознава и да се свързва към специфично таргетно вещество в организма.

Ниволумаб се свързва към таргетен протеин наречен рецептор-1 на програмираната смърт (PD-1), който може да прекъсне активността на Т клетките (вид бели кръвни клетки, които съставят част от имунната система, естествените защитни сили на организма). Свързвайки се с PD-1, ниволумаб блокира неговото действие и предотвратява прекъсването на активността на Т клетките. Това помага да се повиши тяхната активност срещу меланомните, белодробните, бъбречните, лимфоидните ракови клетки, раковите клетки на главата и шията или на пикочния мехур.

OPDIVO може да се прилага в комбинация с ипилимумаб. Важно е да прочетете и листовката за това лекарство. Ако имате въпроси относно ипилимумаб, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате OPDIVO

Не трябва да Ви се прилага OPDIVO

- ако сте **алергични** към ниволумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). **Говорете с Вашия лекар**, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате OPDIVO, тъй като може да причини:

- Проблеми със сърцето** като промяна в ритъма или честотата на сърдечната дейност или неправилен сърдечен ритъм
- Проблеми с белите дробове**, като затруднено дишане или кашлица. Те могат да бъдат признаци на възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест).
- Диария** (воднисти, кашави или меки изпражнения) или симптоми на **възпаление на червата** (колит), като например стомашна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- Възпаление на черния дроб (хепатит)**. Признаците и симптомите на хепатит включват отклонение в чернодробните функционални показатели, пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), болка от дясната страна на корема или умора.
- Възпаление или проблеми с бъбреците**. Признаците и симптомите включват отклонения в бъбречните функционални показатели или намален обем на урината.
- Проблеми с жлезите, произвеждащи хормони** (включително хипофизната жлеза, щитовидната жлеза и надбъбречните жлези), които могат да повлияят на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите за нарушена функция на тези жлези включват умора (лесна уморяемост), промени в телесното тегло или главоболие и зрителни нарушения.
- Диабет** (симптомите включват прекомерна жажда, отделяне на значително увеличено количество урина, повишаване на апетита, заедно със загуба на тегло, чувство на умора, сънливост, слабост, раздразнителност и общо неразположение) или **диабетна кетоацидоза** (киселина в кръвта, вследствие на диабета).
- Възпаление на кожата**, което може да доведе до появата на тежка кожна реакция (позната като токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън). Признаците и симптомите на тежка кожна реакция включват обрив, сърбеж и лющене на кожата (възможно е да завърши със смърт).
- Възпаление на мускулите** като миокардит (възпаление на сърдечния мускул), миозит (възпаление на мускулите) и рабдомиолиза (скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм). Признаците и симптомите включват болка в мускулите, скованост, слабост, болка в гърдите или тежка умора.
- Отхвърляне на трансплантиран солиден орган.**
- Реакция на присадката срещу приемника.**

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци или симптоми, или ако те се влошат. **Не се опитвайте да лекувате сами симптомите си с други лекарства.** Вашият лекар може

- да Ви даде други лекарства, за да предотврати усложнения и да облекчи симптомите,
- да отложи приложението на следващата доза OPDIVO,
- или изобщо да прекрати лечението Ви с OPDIVO.

Моля имайте предвид, че появата на тези признаци и симптоми **може понякога да се забави** и те да се развият седмици или месеци след приложението на последната доза. Преди лечението, Вашият лекар ще изследва общото Ви здравословно състояние. По време на лечението ще Ви бъдат правени **изследвания на кръвта**.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен OPDIVO, ако:

- страдате от **автоимунно заболяване** (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки);

- имате **очен меланом**;
- сте лекувани преди с ипилимумаб, друго лекарство за лечение на меланом, и сте имали **сериозни нежелани реакции** свързани с прилагането на това лекарство;
- са Ви казали, че **ракът се е разпространил в мозъка**;
- сте имали предшестващо **възпаление на белите дробове**;
- сте взимали **лекарства, потискащи имунната система**.

Усложнения от трансплантация на стволови клетки от донор (алогенна трансплантация) след терапия с OPDIVO. Тези усложнения могат да бъдат тежки и да доведат до смърт. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на усложнения, ако имате алогенна трансплантация на стволови клетки.

Деца и юноши

OPDIVO не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и OPDIVO

Преди употребата на OPDIVO, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, потискащи имунната система, като например кортикостероиди, тъй като тези лекарства могат да повлияят ефекта на OPDIVO. Въпреки това, когато сте на лечение с OPDIVO, Вашия лекар може да Ви назначи кортикостероиди, с цел да се намалят някои възможни нежелани реакции, които можете да получите по време на лечението, като това няма да повлияе ефекта на лекарството.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. **Не приемайте други лекарства** по време на лечението без първо да се посъветвате с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Преди употребата на това лекарство **информирайте Вашия лекар** ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, планирате бременност или кърмите.

Не използвайте OPDIVO, ако сте бременна, освен ако Вашия лекар не Ви каже изрично да го използвате. Ефектите на OPDIVO при бременни не са известни, но е възможно активното вещество, ниволумаб да увреди плода.

- Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате **ефективна контрацепция** по време на лечение с OPDIVO и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза OPDIVO.
- Ако забременеете по време на лечението с OPDIVO, **информирайте Вашия лекар**.

Не е известно дали ниволумаб преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. **Попитайте Вашия лекар** дали можете да кърмите по време на лечение с OPDIVO или след него.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност ниволумаб да повлияе Вашата способност за шофиране и работа с машини; все пак е необходимо повишено внимание при извършване на тези дейности, докато не се уверите, че ниволумаб няма нежелани ефекти при Вас.

OPDIVO съдържа натрий

Информирайте Вашия лекар, ако сте на диета с ограничен прием на натрий (сол), преди приложението на OPDIVO. Това лекарство съдържа 2,5 mg натрий на ml концентрат.

Ще намерите тази информация и в сигналната карта на пациента, предоставена от Вашия лекар. Важно е да носите тази сигнална карта и да я показвате на партньора си или на Вашия болногледач.

3. Как да използвате OPDIVO

Какво количество OPDIVO се прилага

Когато OPDIVO се прилага самостоятелно, препоръчителната доза е или 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, в зависимост от показанието.

Когато OPDIVO се прилага самостоятелно за лечение на меланом след пълно хирургично отстраняване при възрастни, препоръчителната доза е 3 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло на всеки 2 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на рак на кожата, препоръчителната доза OPDIVO е 1 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това, препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак бъбрека, препоръчителната доза OPDIVO е 3 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

В зависимост от Вашата доза, подходящото количество OPDIVO ще се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, преди употреба. За получаване на необходимата доза може да е необходим повече от един флакон OPDIVO.

Как се прилага OPDIVO

Лечението с OPDIVO ще се прилага в болница или клиника под наблюдението на лекар специалист.

OPDIVO ще Ви се прилага като инфузия (капково вливане) във вената (интравенозно) за период от 30 или 60 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която ви се прилага. Вашият лекар ще продължи да Ви прилага OPDIVO, докато имате полза от него или докато развиете непоносимост към лечението.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб, ще ви се прилага инфузия в продължение на повече от 30 минути, на всеки 3 седмици за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това ще Ви се прилага инфузия в продължение на повече от 30 или 60 минути, на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която Ви се прилага (фаза на самостоятелно прилагане).

Ако сте пропуснали доза OPDIVO

Много важно е да спазвате всички определени часове за прилагане на OPDIVO. Ако сте пропуснали определен час, попитайте Вашия лекар за кога се планира следващата доза.

Ако сте спрели употребата на OPDIVO

Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството. Не спирайте лечението с OPDIVO преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за Вашето лечение или такива, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб, първо ще Ви се прилага OPDIVO и след това ипилимумаб.

Моля прочетете внимателно листовката на ипилимумаб за да разберете употребата на това лекарство. Ако имате въпроси относно това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

Трябва да познавате важните симптоми на възпалението. OPDIVO действа върху имунната система и може да причини възпаление в някои части на тялото. Възпалението може да причини сериозни увреждания на организма, като някои възпалителни заболявания могат да бъдат животозастрашаващи и да изискват лечение или спиране на лечението с ниволумаб.

Следните нежелани реакции са съобщени **с ниволумаб, прилаган самостоятелно**:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален брой на някои бели кръвни клетки
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), гадене
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж
- Усещане за умора или слабост

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекции на горните дихателни пътища
- Алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното телло) свърхактивна щитовидна жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на телло)
- Намален апетит
- Възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), главоболие, замаяност
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, който се характеризира с кашлица и затруднено дишане), задух (диспнея), кашлица
- Възпаление на червата (колит), афти и херпеси (стоматит), повръщане, стомашна болка, запек, сухота в устата
- Промени в цвета на кожата на петна (витилиго), суха кожа, зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата
- Болки в мускулите, костите (мускулно-скелетна болка) и ставите (артралгия)
- Повишена температура, оток (подуване)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), бронхит
- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет
- Дехидратация, повишени нива на киселинност в кръвта
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Увреждане на нервите, което води до изтръпване и слабост (полиневропатия), възпаление на нервите, причинено от това че организмът атакува собствените си клетки, което води до изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия)
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване), замъглено зрение, сухота в очите
- Учестен пулс, възпаление на обвивката на сърцето и натрупване на течност около сърцето (перикардни нарушения)
- Течност около белите дробове
- Възпаление на панкреаса (панкреатит), възпаление на стомаха (гастрит)

- Тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобни на тези при морбили, които се появяват първоначално по крайниците и понякога по лицето и останалата част от тялото (еритема мултиформе), кожно заболяване с удебелени плаки от зачервена кожа, често със сребристи люспи (псориазис), заболяване на кожата на лицето, при което носа и брадичката са необичайно червени (розацеа), уртикария (сърбящ обрив)
- Възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост (полимиалгия ревматика), възпаление на ставите (артрит)
- Възпаление на бъбреците, бъбречна недостатъчност (включително внезапно отказване на бъбреците)
- Болка, болка в гърдите

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- Заболяване, което причинява възпаление или уголемяване на лимфен възел (болест на Кикучи)
- Животозастрашаваща алергична реакция
- Подкисляване на кръвта, вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза)
- Запушване на жлъчните пътища
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре), загуба на защитната обвивка на нервите (демиелинизация), състояние, при което мускулите отслабват и се изморяват лесно (миастеничен синдром)
- Възпаление на мозъка
- Промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм, нарушен сърдечен ритъм, възпаление на сърдечния мускул
- Възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Течност в белите дробове
- Язва на тънките черва
- Тежко лющене на кожата, което в някои случаи може да доведе до фатален изход (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън)
- Заболяване, при което имунната система атакува жлезите които произвеждат течност за тялото, например слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), болка в мускулите, чувствителност или слабост в мускулите, които не са причинени от физически усилия (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм (рабдомиолиза)

Следните нежелани реакции са съобщени с ниволумаб, прилаган в комбинация с ипилимумаб:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното тегло), свръхактивна щитовидната жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло)
- Намален апетит
- Главоболие
- Недостиг на въздух (диспнея)
- Възпаление на червата (колит), диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане, гадене, стомашна болка
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж
- Болки в ставите (артралгия), болка в мускулите и костите (мускулно-скелетна болка)
- Усещане за умора или слабост, повишена температура

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), инфекции на горните дихателни пътища, възпаление на окото (конюнктивит)
- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- Алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление

(хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет

- Дехидратация
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), замаяност
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване), замъглено виждане
- Учестен пулс
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, което се характеризира с кашлица и затруднено дишане), натрупване на течност около белите дробове, кръвни съсиреци, кашлица
- Афти и херпеси (стоматит), възпаление на панкреаса (панкреатит), запек, сухота в устата
- Промени в цвета на кожата на петна (витилиго), суха кожа, зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата, уртикария (сърбящ обрив)
- Възпаление на ставите (артрит), мускулни спазми, слабост на мускулите
- Бъбречна недостатъчност (включително внезапно отказване на бъбреците)
- Оток (подуване), болка, болка в областта на гръдния кош, втрисане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Бронхит
- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните обвивки на главния мозък и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Хронични заболявания, свързани с натрупване на възпалителни клетки в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза).
- Повишена киселинност в кръвта
- Киселина в кръвта, вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза)
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре); увреждане на нервите, което води до изтръпване и слабост (полиневропатия); възпаление на нервите; влачене на ходилото (перонеална невропатия); възпаление на нервите, причинено от реакцията на организма към собствените си клетки, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия); слабост на мускулите и уморяемост без атрофия (миастения гравис)
- Възпаление на мозъка
- Промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм, нарушен сърдечен ритъм, възпаление на сърдечния мускул
- Перфорация на червата, възпаление на стомаха (гастрит), възпаление на дванадесетопръстника
- Кожно заболяване с удебелени плаки от зачервена кожа, често със сребристи люспи (псориазис), тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобни на обрива при морбили, които първо се появяват по крайниците и понякога по лицето и останалите части на тялото (еритема мултиформе)
- Тежко и възможно фатално лющене на кожата (синдром на Стивънс-Джонсън)
- Хронично заболяване на ставите (спондилоартропатия); заболяване, при което имунната система атакува жлезите, продуциращи течности в тялото, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), болка в мускулите, чувствителност или слабост в мускулите, които не са причинени от физически усилия (миопатия), възпаление на мускулите (миопатия), скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм (рабдомиолиза), възпаление на мускулите, причиняващо болка и скованост (ревматична полимиалгия)
- Възпаление на бъбреците

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- Тежко лющене на кожата, което в някои случаи може да доведе до фатален изход (токсична епидермална некролиза)

Други съобщавани нежелани реакции (с неизвестна честота) при ниволумаб, прилаган самостоятелно или в комбинация с ипилимумаб включват:

- Отхвърляне на трансплантиран солиден орган

- Група метаболитни усложнения, проявяващи се след лечение на карцином, характеризиращи се с високи нива на калий и фосфат, както и с ниски нива на калций в кръвта (синдром на туморен разпад)
- Възпаление (най-вероятно с автоимунен произход) засягащо очите, кожата и и мембраните на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- Възпаление на обвивката на сърцето и натрупване на течност около сърцето (перикардни нарушения)

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някои от описаните по-горе нежелани реакции. Не се опитвайте да лекувате сами симптомите с други лекарства.

Промени в лабораторните показатели

OPDIVO, приложен самостоятелно или в комбинация с ипилимумаб, може да причини промени в резултатите от изследванията, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- Отклонения в чернодробните функционални показатели (увеличени количества от чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на отпадния продукт билирубин)
- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- Високи (хипергликемия) или ниски (хипогликемия) нива на кръвната захар
- Намален брой на червените кръвни клетки (които пренасят кислород), белите кръвни клетки (които са важни за борба с инфекциите) или тромбоцитите (клетки, които помагат за кръвосъсирването)
- Повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините и на ензима, който разгражда нишестето
- Повишено или намалено количество на калции или калий
- Повишени или намалени нива на магнезий или натрий в кръвта
- Намаляване на телесно тегло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате OPDIVO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура до 25°C на светло за максимум 48 часа.

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа OPDIVO

- Активното вещество е: ниволумаб.

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ниволумаб.

Един флакон съдържа 40 mg (в 4 ml), 100 mg (в 10 ml) или 240 mg (в 24 ml) ниволумаб.

- Другите съставки са: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид (вж. точка 2 „OPDIVO съдържа натрий”), манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда OPDIVO и какво съдържа опаковката

OPDIVO концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици.

Предлага се в опаковки, които съдържат 1 флакон от 4 ml, 1 флакон от 10 ml или 1 флакон от 24 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Обединено кралство

Производител

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 9206 550

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение на OPDIVO

Лекарственият продукт трябва да се приготвя от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептика.

Изчисляване на дозата

Може да бъде необходим повече от един флакон OPDIVO концентрат, за приготвяне на общата доза за пациента.

Ниволумаб като монотерапия:

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg и се прилага в зависимост от показанието, без значение от телесното тегло.

Ниволумаб като монотерапия (при адювантно лечение на меланом) или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб:

Предписаната доза за пациента се дава в mg/kg. На база на предписаната доза, трябва да се изчисли общата доза, която ще бъде прилагана.

- **Общата доза ниволумаб** в mg = теглото на пациента в kg × предписаната доза в mg/kg.
- **Обемът на OPDIVO концентрат** за приготвяне на дозата (ml) = общата доза в mg, разделена на 10 (концентрацията на OPDIVO концентрат е 10 mg/ml).

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

OPDIVO може да се използва за интравенозно приложение:

- **без разреждане**, след прехвърляне в инфузионен контейнер като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- **след разреждане** по следните инструкции:
 - крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде между 1 и 10 mg/ml.
 - общият обем на инфузията не трябва да надвишава 160 ml. За пациенти, тежащи по-малко от 40 kg, общият обем на инфузията не трябва да надвишава 4 ml на килограм телесно тегло.
- OPDIVO концентрат може да се разреди с:
 - натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
 - глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

СТЪПКА 1

- Огледайте OPDIVO концентрат за наличие на частици или промяна в цвета. Не разклащайте флакона. OPDIVO концентрат е бистра до опалесцентна, безцветна до бледо жълта течност. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, различни от няколко полупрозрачни до бели частици.
- Изтеглете необходимия обем OPDIVO концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка.

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или инфузионен контейнер (PVC или полиолефин).
- При необходимост разрежете с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За удобство, концентратът може директно да се прехвърли в предварително напълнен сак, съдържащ необходимото количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

- Смесете леко инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте.

Приложение

OPDIVO инфузия не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус инжекция. OPDIVO инфузия се прилага **интравенозно за период от 30 или 60 минути в зависимост от дозата**.

OPDIVO инфузия не трябва да се прилага по едно и също време с други средства в една и съща интравенозна линия. Използвайте отделна инфузионна линия за инфузията.

Използвайте инфузионна система и in-line стерилен, апиногенен филтър с ниско протеинно свързване (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

OPDIVO инфузия е съвместима с:

PVC контейнери

Полиолефинови контейнери

Стъклени бутилки

PVC инфузионни системи

In-line филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата, промийте линията с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

OPDIVO трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазват от светлина. OPDIVO не трябва да се замразява. Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура до 25°C на светло за максимум 48 часа.

Не използвайте OPDIVO след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

OPDIVO инфузия

OPDIVO трябва да се инфузира до 24 часа след приготвяне. Ако не се използва незабавно, разтворът може да се съхранява в хладилник (2°C-8°C), предпазван от светлина или до 24 часа [максимум 8 часа от общо 24 часа могат да бъдат на стайна температура (20°C-25°C) и стайна светлина]. Други срокове и условия на съхранение са изцяло на отговорността на потребителя.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.