

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ниволумаб (nivolumab).

Един флакон с 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.

Един флакон с 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.

Един флакон с 12 ml съдържа 120 mg ниволумаб.

Един флакон с 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.

Всеки флакон с 4 ml концентрат съдържа 0,94 mg полисорбат 80.

Всеки флакон с 10 ml концентрат съдържа 2,14 mg полисорбат 80.

Всеки флакон с 12 ml концентрат съдържа 2,6 mg полисорбат 80.

Всеки флакон с 24 ml концентрат съдържа 5,0 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици. Разтворът има рН приблизително 6,0 и осмоалитет около 340 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение при възрастни пациенти и юноши на и над 12 години с меланом в стадий IIВ или IIС или меланом със засягане на лимфни възли или метастатично заболяване, при които е извършена пълна резекция (вж. точка 5.1).

OPDIVO е показан за лечение на авансирал меланом (нерезектабилен или метастатичен) при възрастни и юноши на и над 12 години като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб.

Установено е повишаване на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) при комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб в сравнение с ниволумаб като монотерапия само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия (вж. точка 4.4 и 5.1).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

OPDIVO в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за неoadювантно лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

OPDIVO в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение, последвано от OPDIVO като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб и 2 цикъла платина-базирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение на метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб при възрастни, чиито тумори нямат сенсibiliзиращи EGFR мутации или ALK транслокации.

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

Злокачествен мезотелиом на плеврата (MPM)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен злокачествен мезотелиом на плеврата.

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

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

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 5.1).

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

Класически Ходжкинов лимфом (cHL)

OPDIVO в комбинация с доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD) е показан при възрастни и юноши на и над 12 години с нелекуван преди това класически Ходжкинов лимфом в стадий III или IV.

OPDIVO в комбинация с брентуксимаб ведотин е показан за лечение на деца на възраст на и над 5 години, юноши и възрастни до 30 години с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом след една предходна линия на лечение (вж. точка 5.1).

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.

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN)

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

Уротелен карцином (UC)

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулоинвазивен уротелен карцином (MIBC) с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които са с висок риск от рецидив след извършена радикална резекция на MIBC (вж. точка 5.1).

OPDIVO в комбинация с цисплатин и гемцитабин е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином.

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия.

Колоректален карцином (CRC) с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (dMMR) или с висока микросателитна нестабилност (MSI-H).

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност при следните условия:

- първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином;
- лечение на метастатичен колоректален карцином след предишна флуоропиримидин-базирана комбинирана химиотерапия, (вж. точка 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен езофагеален карцином с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$.

OPDIVO в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия е показана за първа линия лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен езофагеален карцином с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$.

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином след предшестваща флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия.

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход (ОС или GEJC)

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход, които имат остатъчно патологично заболяване след предшестваща неoadювантна химиорадиотерапия (вж. точка 5.1).

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход (GEJ) или хранопровода

OPDIVO в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с HER2 отрицателен, авансирал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, чиито тумори имат PD-L1 експресия с комбиниран положителен скор ≥ 5 .

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или авансирал хепатоцелуларен карцином.

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.

Изследване на PD-L1

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с OPDIVO въз основа на туморната PD-L1 експресия трябва да бъде оценен чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) с CE маркировка. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест. (вж. точка 4.1, 4.4 и 5.1).

Изследване за MSI/MMR

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с OPDIVO въз основа на туморния MSI-H/dMMR статус трябва да бъде оценен чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) с CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точка 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

OPDIVO като монотерапия

Препоръчителната доза OPDIVO е или 240 mg ниволумаб на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици, в зависимост от показанията и популацията (вж. точка 5.1 и 5.2), 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 (авансирал или адювантна** терапия)	Възрастни и юноши (на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg): 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути или за 30 минути (адювантна терапия на меланом, вж. точка 5.1)
	Юноши (на и над 12 години и с тегло под 50 kg): 3 mg/kg на всеки 2 седмици за 30 минути или 6 mg/kg на всеки 4 седмици за 60 минути
Бъбречноклетъчен карцином Мускулно-инвазивен уротелен карцином (MIBC) (адювантна** терапия)	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход (адювантно** лечение)	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути за първите 16 седмици, последвано от 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути
Недребноклетъчен карцином на белия дроб Рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом Плоскоклетъчен карцином на главата и шията Уротелен карцином Езофагеален плоскоклетъчен карцином	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути

*Според показанията за монотерапия в точка 4.1.

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

Ако пациентите с меланом, RCC, OC, GEJC или MIUC (адювантна терапия) 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.

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб

Меланом

Таблица 2: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последвано от монотерапия с ниволумаб, при меланом (вж. точки 5.1 и 5.2)

	Фаза като комбинация, за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	Възрастни и юноши на и над 12 години: (независимо от теглото) 1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	Възрастни и юноши (на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg): 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути Първата доза трябва да бъде приложена: 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 240 mg на всеки 2 седмици; или 6 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 480 mg на всеки 4 седмици Юноши (на и над 12 години и с тегло под 50 kg): 3 mg/kg на всеки 2 седмици за 30 минути или 6 mg/kg на всеки 4 седмици за 60 минути Първата доза трябва да бъде приложена: 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 3 mg/kg на всеки 2 седмици; или 6 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 6 mg/kg на всеки 4 седмици
Ипилимумаб	Възрастни и юноши на и над 12 години (независимо от теглото): 3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Злокачествен мезотелиом на плеврата (МРМ)

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

	Комбинирана терапия*
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути
Ипилимумаб	1 mg/kg на всеки 6 седмици за 30 минути

*Лечението продължава до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Таблица 4: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последвано от монотерапия с ниволумаб при RCC

	Фаза като комбинация, за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути Първата доза трябва да бъде приложена: • 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 240 mg на всеки 2 седмици; или • 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 480 mg на всеки 4 седмици.
Ипилимумаб	1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Колоректален карцином (CRC) с dMMR или MSI-H

Таблица 5: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последвано от монотерапия с ниволумаб, при dMMR или MSI-H CRC

		Фаза като комбинация, за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	Първа линия на лечение	240 mg на всеки 3 седмици за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути Първата доза трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб. Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.
	Лечение след предишна флуоропиримидин-базирана комбинирана химиотерапия	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути Първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб.
Ипилимумаб		1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

Таблица 6: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при OSCC

	Комбинирана терапия*
Ниволумаб	3 mg/kg на всеки 2 седмици за 30 минути или 360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути
Ипилимумаб	1 mg/kg на всеки 6 седмици за 30 минути

*Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

Таблица 7: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последвано от монотерапия с ниволумаб, при HCC (вж. точки 5.1 и 5.2)

	Фаза като комбинация, за до 4 цикъла	Фаза като монотерапия*
Ниволумаб	1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути Първата доза трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб.
Ипилимумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца.

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Таблица 8: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с перорално приложение на кабозантиниб при RCC

	Комбинирана терапия*
Ниволумаб	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути
Кабозанти- ниб	40 mg веднъж дневно перорално.

*При OPDIVO в комбинация с кабозантиниб OPDIVO трябва да продължи да се прилага до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването. Приложението на кабозантиниб трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на кабозантиниб.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

Таблица 9: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и платина-базирана химиотерапия, последвано от монотерапия с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, при NSCLC

	Фаза като комбинация за 2 цикъла на платина-базирана химиотерапия	Фаза като комбинация от ниволумаб плюс ипилимумаб*
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути
Ипилимумаб	1 mg/kg на всеки 6 седмици за 30 минути	1 mg/kg на всеки 6 седмици за 30 минути
Платина-базирана химиотерапия	На всеки 3 седмици	-

*Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Неoadювантно лечение на NSCLC

Таблица 10: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение на NSCLC (вж. точка 5.1)

	Комбинирана терапия за 3 цикъла
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути
Платина-базирана химиотерапия	На всеки 3 седмици

Неoadювантно и адювантно лечение на NSCLC

Таблица 11: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение, последвано от монотерапия с ниволумаб, за адювантно лечение на NSCLC

	Фаза като комбинация Неoadювантна фаза за 4 цикъла	Фаза като монотерапия* Адювантна фаза
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути	480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути
Платина-базирана химиотерапия	На всеки 3 седмици	-

*Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването или рецидив, неприемлива токсичност или до 13 цикъла (вж. точка 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

Таблица 12: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия за OSCC (вж. точка 5.1)*

	Комбинирана терапия
Ниволумаб	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути
Флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия	На всеки 4 седмици

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход (GEJ) или хранопровода

Таблица 13: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (вж. точка 5.1)*

	Комбинирана терапия
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути или 240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
Флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия	На всеки 2 седмици или на всеки 3 седмици, в зависимост от терапевтичната схема

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Уротелен карцином (UC)

Таблица 14: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин, последвано от монотерапия с ниволумаб, за UC (вж. точка 5.1)

	Фаза като комбинация, до 6 цикъла	Фаза като монотерапия*
Ниволумаб	360 mg на всеки 3 седмици за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 30 минути
Цисплатин и гемцитабин	На всеки 3 седмици	-

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца от първата доза, което настъпи първо.

Нелекуван преди това класически Ходжкинов лимфом (cHL) стадий III или IV

Таблица 15: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD за нелекуван преди това cHL (вж. точка 5.1)

		Фаза като комбинация, за 6 цикъла*
Ниволумаб	Възрастни и юноши (на и над 12 години и с тегло най-малко 80 kg)	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути
Ниволумаб	Юноши (на и над 12 години и с тегло под 80 kg)	3 mg/kg на всеки 2 седмици за 30 минути
Доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD)		На всеки 2 седмици

*Един цикъл ниволумаб в комбинация с AVD е 28 дни

Рецидивиращ или рефрактерен cHL

Таблица 16: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин при рецидивиращ или рефрактерен cHL

	Комбинирана терапия*
Ниволумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути Само за цикъл 1 ниволумаб трябва да се прилага на ден 8 на цикъла. За цикли 2-6 ниволумаб трябва да се прилага 30 минути след завършване на приложението на брентуксимаб ведотин на същия ден.
Брентуксимаб ведотин	1,8 mg/kg до максимално 180 mg на всеки 3 седмици за 30 минути За цикли 1-6 брентуксимаб ведотин трябва да се прилага на ден 1 на цикъла.

*Лечението е базирано на риска, адаптирано според отговора. Вижте точка 5.1 за информация относно стратификацията на риска. Оценка на тумора трябва да се извършва след всеки 2 цикъла и лечението трябва да се прекрати в случай на прогресия на заболяването в който и да е момент на оценка:

- нисък риск от рецидив: до 6 цикъла от комбинацията и продължаване към консолидираща терапия, ако се постига пълен отговор
- стандартен риск от рецидив: до 4 цикъла от комбинацията и продължаване към консолидираща терапия, ако се постига пълен отговор.

В случай на субоптимален отговор до 4 цикъла на комбинирано лечение пациентите трябва да получат интензивна терапия преди да преминат към консолидираща терапия, след като бъде постигнат пълен отговор (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението

Лечението с OPDIVO като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб или други терапевтични средства, трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост (и до максималната продължителност на терапията, ако е посочена за показанието).

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 OPDIVO при монотерапия или в комбинация с други терапевтични средства. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. В Таблица 17 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. Когато ниволумаб се прилага в комбинация с други терапевтични средства, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на тези терапевтични средства по отношение на дозата.

Таблица 17: Препоръчвани модификации на лечението с OPDIVO или OPDIVO в комбинация

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

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация 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
	Диария или колит степен 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан хепатит без НСС	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
БЕЛЕЖКА: за пациенти с RCC, лекувани с OPDIVO в комбинация с кабозантиниб с повишени чернодробни ензими, вижте указанията за дозиране след тази таблица.	Повишение степен 3 или 4 на AST, ALT или на общия билирубин	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан хепатит с НСС	Ако AST/ALT е в рамките на нормалните граници на изходното ниво и се повишава до > 3 и ≤ 10 пъти ГГН или AST/ALT на изходното ниво е > 1 и ≤ 3 пъти ГГН и се повишава до > 5 и ≤ 10 пъти ГГН или AST/ALT на изходното ниво е > 3 и ≤ 5 пъти ГГН и се повишава до > 8 и ≤ 10 пъти ГГН	Отлагане на приложението на дозите до възстановяване на лабораторните стойности до изходните нива и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	AST/ALT се повишава до > 10 пъти ГГН или Общият билирубин се повишава до > 3 пъти ГГН	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
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	Повишение степен 4 на креатинина	Трайно прекратяване на лечението

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързани ендокринопатии	Симптоматични хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит степен 2 или 3 Надбъбречна 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 ^б до изчезване на симптомите
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Хипофизит степен 4 Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 Диабет степен 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързани кожни нежелани реакции	Обрив степен 3	Отлагане на приложението 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)
Имуносвързан миокардит	Миокардит степен 2	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия ^в
	Миокардит степен 3 и 4	Трайно прекратяване на лечението
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3 (първа проява)	Отлагане на приложението на дозите
	Степен 4 или рецидивираща 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
Синдром на припокриващи се миокардит-миозит- миастения гравис ^г	Синдром на припокриващи се миокардит- миозит-миастения гравис степен 2	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	Синдром на припокриващи се миокардит- миозит-миастения гравис степен 3 или 4	Трайно прекратяване на лечението

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

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

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

^в При пациенти, които преди това са имали имуносвързан миокардит, няма данни относно безопасността от повторно започване на терапията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

^г Проявява се като припокриване на две или и на трите заболявания. Трябва да се вземе предвид най-тежката CTCAE степен на отделните събития, за да се направи преценка за препоръчителната промяна на лечението.

Трайно прекратяване на лечението с OPDIVO като монотерапия или OPDIVO в комбинация с други терапевтични средства при:

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

На пациентите, лекувани с OPDIVO, трябва да се предостави 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.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия, относно дозирането, вижте КХП за лекарствените средства за комбинирана терапия. Ако някои средства са временно спрени, другите средства могат да бъдат продължени. Ако след отлагане приложението се възобнови, комбинираното лечение, монотерапията с OPDIVO или само химиотерапията могат да бъдат възобновени въз основа на преценката за отделния пациент.

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб при RCC

Когато OPDIVO се използва в комбинация с кабозантиниб, горните модификации на лечението, посочени в Таблица 17, се отнасят и за OPDIVO като самостоятелен компонент. В допълнение, при повишаване на нивата на ензимите при пациенти с RCC, лекувани с OPDIVO в комбинация с кабозантиниб:

- Ако ALT или AST са > 3 пъти ГГН, но са ≤ 10 ГГН без същевременно общият билирубин да е ≥ 2 ГГН, приложението на OPDIVO и на кабозантиниб трябва да се отложи, докато тези нежелани реакции не се подобрят до степен 0-1. Може да се обмисли кортикостероидна терапия. След подобрение може да се обмисли възобновяване на терапията с единия лекарствен продукт или и с двата. Ако се възобнови приемът на кабозантиниб, вижте КХП на кабозантиниб.
- Ако ALT или AST са > 10 пъти ГГН или > 3 пъти ГГН при положение, че общият билирубин е ≥ 2 ГГН, приложението и на OPDIVO и на кабозантиниб трябва да се преустанови окончателно и да се обмисли кортикостероидна терапия.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (РК) 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 или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Данните от пациенти с тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация. OPDIVO трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 3 \times$ ГГН и всяко отклонение в стойността на AST).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ниволумаб при деца на възраст под 18 години все още не са установени освен при юноши на и над 12 години с меланом или нелекуван преди това cHL и педиатрични пациенти на възраст на и над 5 години с рецидивиращ или рефрактерен cHL. Наличните понастоящем данни за OPDIVO като монотерапия, в комбинация с ипилимумаб, в комбинация с брентуксимаб ведотин или в комбинация с AVD са описани в точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2.

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. Таблицы 1 до 16). Инфузията трябва да се прилага чрез стерилен, апирогенен вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, 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 и/или химиотерапия, първо трябва да се прилага OPDIVO, след това ипилимумаб (ако е приложимо) и след това в същия ден, химиотерапията, с изключение на приложението в комбинация с AVD при пациенти с нелекуван преди това cHL. Когато се прилага в комбинация с AVD, първо трябва да се прилагат доксорубицин, винбластин и дакарбазин, последвани от OPDIVO на същия ден. Когато се прилага в комбинация с брентуксимаб ведотин, за цикъл 1 брентуксимаб ведотин трябва да се прилага на ден 1, а OPDIVO на ден 8. За цикъл 2-6 OPDIVO трябва да се прилага най-малко 30 минути след завършване на инфузията с брентуксимаб ведотин на същия ден. 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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Оценка на PD-L1 статуса

При оценката на PD-L1 статуса на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Оценка на MSI/MMR статус

При оценката на MSI-H и dMMR статуса на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Имуносвързани нежелани реакции

Преди да започнете комбинирано приложение на ниволумаб, вижте КХП на другите терапевтични средства на комбинираната терапия. Имуносвързани нежелани реакции се проявяват с по-висока честота, когато ниволумаб се прилага в комбинация с ипилимумаб, в сравнение с ниволумаб като монотерапия. Имуносвързаните нежелани реакции се проявяват с подобна честота, когато OPDIVO се прилага в комбинация с кабозантиниб, в комбинация с брентуксимаб ведотин или в комбинация с AVD спрямо ниволумаб като монотерапия. Затова, указанията по-долу за имуносвързаните нежелани реакции се отнасят за OPDIVO като компонент на комбинираната терапия, освен ако не е посочено друго. Повечето имуносвързани нежелани реакции са овладени или отшумяват с подходящо лечение, включващо модификации в лечението и включване на кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързаните нежелани реакции, засягащи повече от една система от органи, могат да се появят едновременно.

Нежелани реакции от страна на сърцето и белия дроб, 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 рецидивиращи 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. Ако за лечение на нежелана реакция се използва имуносупресия 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 имуносупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

При пациенти с предшестващо автоимунно заболяване (АИЗ) данните от наблюдателни проучвания показват, че рискът от имуномедиирани нежелани реакции след имунна терапия с инхибитори на контролни точки може да бъде повишен в сравнение с риска при пациенти без предшестващо АИЗ. В допълнение обострянията на основното АИЗ са чести, но повечето от тях са леки и се овладяват.

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

Лечението с ниволумаб или ниволумаб 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 заболяването етиология.

При пневмонит степен 3 или 4, лечението с ниволумаб или ниволумаб 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 ниволумаб 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 подобрение, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение, 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 ниволумаб 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. Съобщава се за цитомегаловирусна (CMV) инфекция/реактивация при пациенти с кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит. Трябва да се изключи инфекциозната и друга етиология на диарията, по тази причина трябва да се извършат подходящи лабораторни изследвания и допълнителни изследвания. Ако диагнозата на кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит се потвърди, трябва да се обмисли добавяне на алтернативно имуносупресивно средство към кортикостероидната терапия или подмяна на кортикостероидната терапия.

При диария или колит степен 4, 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 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 подобрение, 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. Персистираща диария или колит трябва 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. Необходимо е да се изключи инфекциозна или свързана със заболяването 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. Необходимо е да се изключи свързана със заболяването 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, надбъбречна 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 лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. 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 надбъбречна 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) надбъбречна 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 лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. 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.

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 летален 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 пациентът 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 лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на Guillain-Barré, миастения гравис, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис, миастеничен синдром, асептичен менингит, енцефалит, гастрит, саркоидоза, дуоденит, миозит, миокардит, рабдомиолиза и миелит. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на синдрома на Vogt-Koyanagi-Harada, хипопаратиреоидизъм и неинфекциозен цистит (вж. точка 4.2 и 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 подобрене, 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 случаи на миотоксичност (миозит, миокардит и рабдомиолиза) с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, някои от тях с летален изход. Ако пациент има признаци и симптоми на миотоксичност, той трябва да се наблюдава внимателно и спешно да се насочи към специалист за оценка и лечение. Въз основа на тежестта на миотоксичността, 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.

Диагнозата на миокардит изисква висок индекс на съмнение. Пациентите със сърдечни или сърдечно-белодробни симптоми трябва да бъдат оценени за потенциален миокардит. При съмнение за миокардит своевременно трябва да се започне висока доза стероиди (преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден) и да се инициира своевременна кардиологична консултация с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични указания. След установяване на диагноза миокардит, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи или трайно да се прекрати (вж. точка 4.2).

Съобщава се за случаи на синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства. Ранното разпознаване и агресивното лечение са от основно значение за справяне със свързаната заболяемост и риска от смърт.

При синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 3 или 4 приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се прекрати трайно (вж. точка 4.2). Трябва да се започне лечение с кортикостероиди, както е клинично показано.

При синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 2 приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи и трябва да се започне лечение с кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2). При настъпване на подобрене може да се обмисли възобновяване на приложението на ниволумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене въпреки започването на кортикостероиди, дозата на кортикостероида трябва да се коригира, както е клинично показано и приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати.

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

Наблюдава се хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) при монотерапия с ниволумаб и употреба на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб. Необходимо е повишено внимание, когато ниволумаб се прилага като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб. Ако HLH бъде потвърдена, прилагането на ниволумаб самостоятелно или в комбинация с ипилимумаб, трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH.

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за реакции, свързани с инфузията, включително тежки реакции, свързани с инфузията, по време на клинични проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или други терапевтични средства (вж. точка 4.8). В случай на тежка или животозастрашаваща инфузионна реакция, инфузията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или друго терапевтично средство 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 или други терапевтични средства 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 лептоменингеални метастази, автоимунно заболяване и пациенти, които са приемали системни имunosупресори преди началото на проучването, са изключени от основните клинични проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите с очен/увеален меланом са изключени от основните клинични проучвания за меланом. В допълнение, при CA209037 са изключени пациенти, които имат степен 4 нежелана лекарствена реакция, свързана с анти-CTLA-4 терапия (вж. точка 5.1). Пациентите с изходен функционален скор 2, с лекувани лептоменингеални метастази, очен/увеален меланом, автоимунно заболяване и пациенти, които са получили нежелани реакции степен 3-4, свързани с предишна анти-CTLA-4 терапия са включени в проучване CA209172 (вж. точка 5.1). Поради липса на данни за пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването и пациенти с мозъчни или лептоменингеални метастази, 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. Подобрието 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).

Адьювантно лечение на меланом

Липсват данни за адьювантно лечение 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, адьювантно лъчелечение след неврохирургична резекция на лезии на централната нервна система и предходен адьювантен 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 анти тяло (включително ипилимумаб или всяко друго анти тяло 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 рак на белия дроб

Първа линия лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Пациенти с активно автоимунно заболяване, интерстициална белодробна болест, протичаща със симптоми, заболявания, изискващи системна имunosупресия, активни (нелекувани) мозъчни метастази, получили предварително системно лечение на напреднало заболяване или които са имали сенсibiliзираци EGFR мутации или ALK транслокации са изключени от основното изпитване - първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.5 и 5.1). Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) (вж. точка 5.1). При тези пациенти ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск за всеки отделен пациент.

Лечение на NSCLC след предшестваща химиотерапия

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 основните клинични проучвания за NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите с изходен функционален скор 2 са включени в проучване CA209171 (вж. точка 5.1). Поради липса на данни за пациенти с автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, активни мозъчни метастази и пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването, 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 неплоскоклетъчен 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).

Неoadьювантно лечение на NSCLC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активно автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, заболявания, изискващи системна имunosупресия, нерезектабилно или метастатично заболяване, които са получили предварително противотуморно лечение на резектабилно заболяване или които са имали известни EGFR мутации или ALK транслокации са изключени от основното изпитване при неoadьювантно лечение на резектабилен NSCLC (вж. точка 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Неоадювантно и адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , периферна невропатия степен 2 или по-висока, активно автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, заболявания, изискващи системна имunosупресия, нерезектабилно или метастатично заболяване, които са получили предходно противотуморно лечение за резектабилно заболяване, или които са имали EGFR мутации или известни ALK транслокации или са имали мозъчни метастази, са изключени от основното изпитване при неоадювантно и адювантно лечение на NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Пациентите с примитивен мезотелиом на перитонеума, перикарда, тестиса или туника вагиналис, интерстициална белодробна болест, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия и мозъчни метастази (освен ако не са подлагани на хирургична резекция или стереотактична лъчетерапия и без еволюиране в рамките на 3 месеца преди включването в проучването) са изключени от основното проучване при първа линия на лечение на MPM (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се използва с внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Бъбречноклетъчен карцином

Ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

Пациенти с анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, 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.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб

Пациенти с активни мозъчни метастази, автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия са изключени от клиничните проучвания на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб (вж. точка 4.5 и 5.1). При липса на данни, ниволумаб в комбинация с кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Когато ниволумаб се прилага с кабозантиниб, се съобщават по-високи честоти на повишаване на ALT и AST степен 3 и 4, в сравнение с на ниволумаб като монотерапия при пациенти с авансирал RCC (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими трябва да се наблюдават преди започване и периодично по време на лечението. Трябва да се спазват указанията относно лечението и за двете лекарства (вж. точка 4.2 и КХП на кабозантиниб).

Класически Ходжкинов лимфом

Ниволумаб като монотерапия

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.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD

Пациенти с активно автоимунно заболяване, изискващо системно лечение през последните 2 години, пациенти с периферна невропатия > степен 2, лимфом на ЦНС и пациентите с активен интерстициален пневмонит или интерстициална белодробна болест са изключени от клиничното изпитване на ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD. Поради липса на

данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Когато ниволумаб се прилага в комбинация с AVD при пациенти с класически Ходжкинов лимфом, се съобщава за по-висока честота на неутропения степен 3 или 4. Трябва да се прави пълна кръвна картина преди всеки цикъл и според клиничните показания. Пациентите с повишен риск за фебрилна неутропения, включително по-възрастни пациенти, трябва да се проследяват внимателно и трябва да се обмисли профилактика с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) съгласно местните клинични указания.

Ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин

Пациентите с активно автоимунно заболяване, с нодуларен лимфоцитно-преобладаващ HL, и които са с предходна експозиция на анти-PD1, анти-PDL1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антитела или всяко друго антитяло или лекарство със специфичен таргет Т-клетъчна костимулация или чекпойнт пътища, са изключени от клиничното изпитване на ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин за лечение на cHL (вж. точка 5.1).

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

Случаи на остра реакция на присадката срещу приемателя (GVHD) и трансплантационно свързана смъртност (TRM) са наблюдавани при проследяването на пациенти с класически Ходжкинов лимфом, подложени на алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT) след предишна експозиция на ниволумаб. Трябва внимателно да се оцени потенциалната полза от HSCT и възможният повишен риск от свързани с трансплантацията усложнения, при всеки отделен пациент, (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-базирана терапия и висок туморен товар.

Уротелен карцином

Лечение на авансирал уротелен 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 уротелен 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.

Адювантно лечение на уротелен карцином

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 (с изключение на пациенти с изходен функционален скор 2, които не са получавали неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин и се считат за неподходящи за адювантна химиотерапия с цисплатин), данни за заболяване след операция, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното изпитване за адювантно лечение на уротелен карцином (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна преценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Колоректален карцином с dMMR или MSI-H

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или лептоменингеални метастази, активно автоимунно заболяване, или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното проучване при dMMR или MSI-H метастатичен CRC (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Лечение от първа линия на OSCC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , каквато и да е анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия, или с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода, са изключени от клиничното изпитване при OSCC (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна преценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

В проучването за първа линия лечение на OSCC е наблюдаван по-голям брой смъртни случаи в рамките на 4 месеца при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с химиотерапията. Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на ефекта на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, преди започване на лечение при пациенти с по-лоши прогностични характеристики и/или агресивно заболяване (вж. точка 5.1).

Лечение на OSCC след предшестваща първа линия химиотерапия

По-голямата част от наличните клинични данни за езофагеален плоскоклетъчен карцином са при пациенти от азиатски произход (вж. точка 5.1).

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , мозъчни метастази, които са симптоматични или се нуждаят от лечение, очевидна туморна инвазия в органи, разположени в непосредствена близост до хранопровода (напр. аортата или дихателните пътища), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното проучване при езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC) (вж. точка 4.5 и 5.1). При липса на данни ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Лекарите трябва да вземат предвид забавеното начало на ефекта на ниволумаб преди започване на лечението при пациенти с езофагеален плоскоклетъчен карцином. По-голям брой смъртни случаи в рамките на 2,5 месеца след рандомизиране е наблюдаван при ниволумаб в сравнение с химиотерапия. Не могат да бъдат идентифицирани конкретни фактори, свързани с ранните смъртни случаи (вж. точка 5.1).

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , които не са получавали едновременно химиорадиотерапия (CRT) преди операция, с резектабилно заболяване в стадий IV, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното проучване за карцином на хранопровода и гастроезофагеалния преход (вж. точки 4.5 и 5.1). При липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание

при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Пациентите, които са имали изходен функционален скор по ECOG ≥ 2 , нелекувани метастази в централната нервна система, активно, известно или предполагаемо автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното проучване при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (вж. точка 4.5 и 5.1). При липсата на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Проучване CA209649 изключва пациенти с известен HER2-положителен статус. Пациенти с неопределен статус са допуснати в проучването и представляват 40,3% от пациентите (вж. точка 5.1).

Хепатоцелуларен карцином

Пациентите с изходен функционален скор по ECOG ≥ 2 , предходна трансплантация на черен дроб, чернодробно заболяване клас C по Child-Pugh, анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, анамнеза за чернодробна енцефалопатия (в рамките на 12 месеца от рандомизацията), клинично значим асцит, инфекция с HIV или активна съпътстваща инфекция с вируса на хепатит B (HBV) и вируса на хепатит C (HCV) или HBV и вируса на хепатит D (HDV), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия са изключени от клиничното проучване на HCC (вж. точки 4.5 и 5.1). Налични са ограничени данни при пациенти с HCC с клас B по Child-Pugh. При липсата на данни ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последван от ниволумаб, трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

При HCC е наблюдаван по-голям брой смъртни случаи в рамките на 6 месеца при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с леватиниб или сорафениб. По-високият риск от смърт може да бъде свързан с лоши прогностни характеристики. Лекарите трябва да вземат предвид този риск преди започване на лечение с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при пациенти с лоши прогностни характеристики.

Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 0,1 mmol (или 2,5 mg) натрий. Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон с 4 ml, 25 mg натрий на флакон с 10 ml, 30 mg натрий на флакон с 12 ml или 60 mg натрий на флакон с 24 ml, което е еквивалентно съответно на 0,5%, 1,25%, 1,5% или 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий от СЗО за възрастен. Приемът на натрий може да варира, в случай че за етапите на разреждане се използва натриев хлорид.

OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,94 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 4 ml; 2,14 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 10 ml; 2,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 12 ml; и 5,0 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 24 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Карта на пациента

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ниволумаб е човешко моноклонално антитяло, затова проучвания на фармакокинетичните взаимодействия не са провеждани. Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират от цитохром Р450 (СYP) 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

Преди започване на терапията с ниволумаб трябва да се избягва употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво, 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 имunosвързани 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 за употребата на ниволумаб при бременни жени. Проучвания при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Установено е, че човешкият IgG4 преминава през плацентарната 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

Ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или други терапевтични средства повлиява в малка степен 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

В сборните данни за ниволумаб като монотерапия при различни видове тумори (n = 4 646) с минимален период на проследяване, вариращ от 2,3 до 28 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (44%), мускулно-скелетна болка (28%), диария (26%), обрив (24%), кашлица (22%), гадене (22%), пруритус (19%), намален апетит (17%), артралгия (17%), запек (16%), диспнея (16%), коремна болка (15%), инфекция на горните дихателни пътища (15%), пирексия (13%), главоболие (13%), анемия (13%) и повръщане (12%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки до умерено тежки (степен 1 или 2). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 44%, като 0,3% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. След проследяване от минимум 63 месеца при NSCLC не са установени нови сигнали, свързани с безопасността.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 18 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия (n = 4 646). Тези реакции са представени по системно-органни 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 18: Нежелани реакции с ниволумаб като монотерапия

	Ниволумаб като монотерапия
Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония ^a , бронхит
Редки	асептичен менингит ⁿ
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки	хистиоцитен некротизиращ лимфаденит (болест на Kikuchi)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	лимфопения ^b , анемия ^{b, n} , левкопения ^b , неутропения ^{a, b} , тромбоцитопения ^b
Нечести	еозинофилия
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини), свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)
Нечести	саркоидоза
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантат на солиден орган ^c
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нечести	надбъбречна недостатъчност ⁿ , хипопитуитаризъм, хипофизит, диабет
Редки	диабетна кетоацидоза, хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^b
Чести	дехидратация, понижено телно, хипогликемия ^b
Нечести	метаболитна ацидоза
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^ж

	Ниволумаб като монотерапия
Нарушения на нервната система	
Много Чести	главоболие
Чести	периферна невропатия, замайване
Нечести	полиневропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^м
Редки	синдром на Guillain-Barré, демиелинизация, миастеничен синдром, енцефалит ^{а, к} , неврит на зрителния нерв
С неизвестна честота	миелит (включително напречен миелит)
Нарушения на очите	
Чести	замъглено зрение, сухота в очите
Нечести	увеит
С неизвестна честота	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada ^е
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия, предсърно мъждене
Нечести	миокардит ^а , перикардни нарушения ^з , аритмия (включително камерна аритмия)
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония
Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея ^а , кашлица
Чести	пневмонит ^а , плеврален излив
Нечести	белодробна инфилтрация
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек
Чести	колит ^а , стоматит, сухота в устата
Нечести	панкреатит, гастрит
Редки	язва на дванадесетопръстника, панкреасна екзокринна недостатъчност, цьолиакия
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	хепатит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^в , пруритус
Чести	витилио, суха кожа, еритем, алоpecia
Нечести	псориазис, розацея, еритема мултиформе, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{а, г} , синдром на Stevens-Johnson ^а
С неизвестна честота	лихен склерозус ^ж , други форми на лихен
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетни болки ^д , артралгия
Чести	Артрит
Нечести	ревматична полимиалгия
Редки	синдром на Sjögren, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^а , рабдомиолиза ^{а, г}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^а
Редки	тубулоинтерстициален нефрит, неинфекциозен цистит

Ниволумаб като монотерапия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия
Чести	болка, болка в областта на гръдния кош, едем ^п
Изследвания^б	
Много чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), хипонатриемия, хипоалбуминемия, повишена алкална фосфатаза, повишен креатинин, повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена липаза, хиперкалиемия, повишена амилаза, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хиперкалциемия
Чести	повишен общ билирубин, хипернатриемия, хипермагнезиемия

Честотата на нежеланите реакции представени в Таблица 18 може да не се дължи изцяло само на ниволумаб, принос може да има и основното заболяване.

^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 Обрив е съставен термин, който включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, фоликуларен обрив, макулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, ексфолиативен обрив, дерматит, акнеформен дерматит, алергичен дерматит, атопичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, псориазичен дерматит, медикаментозен обрив и пемфигоид.

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

^д Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, междуребрена миалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.

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

^ж Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

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

^и Анемия е съставен термин, който наред с други причини, включва хемолитична анемия и автоимунна анемия, понижено ниво на хемоглобин, желязодефицитна анемия, намален брой на червените кръвни клетки.

^й Включва надбъбречна недостатъчност, остра надбъбречна недостатъчност и вторична надбъбречна недостатъчност.

^к Включва енцефалит и лимбичен енцефалит.

^л Едем е съставен термин, който включва генерализиран едем, периферен едем, периферен оток и оток.

^м Съобщава се за случаи на синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.4).

Ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.2)

Обобщен профил на безопасност

Когато се прилага ниволумаб в комбинация, вижте КХП на другите терапевтични средства за допълнителна информация относно профила на безопасност, преди да започнете терапията.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)

В сборни данни за ниволумаб, приложен в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) при различни видове тумори (n = 2 626) с минимален период на проследяване, вариращ от 6 до 47 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (47%), диария (35%), обрив (37%), гадене (27%), пруритус (29%), мускулно-скелетна болка (26%), пирексия (23%), намален апетит (22%), кашлица (21%), коремна болка (18%), повръщане (18%), запек (18%), артралгия (18%), диспнея (17%), хипотиреоидизъм (16%), главоболие (15%), инфекция на горните дихателни пътища (13%), едем (13%) и замайване (10%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 66% за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), като 1,0% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, умора (62%), обрив (57%), диария (52%), гадене (42%), пруритус (40%), пирексия (36%) и главоболие (26%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока, от честотата, съобщавана в сборните данни за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия). При пациентите, лекувани с ниволумаб 360 mg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg и

химиотерапия за NSCLC, анемия (32%) и неутропения (15%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока от честотата, съобщавана в сборните данни за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия).

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия

В сборните данни за ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия при различните видове тумори ($n = 1\,800$), с минимално проследяване в диапазон от 7,4 до 23,6 месеца или след 3 цикъла на лечение на резектабилен NSCLC, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са гадене (48%), умора (40%), периферна невропатия (33%), намален апетит (31%), запек (31%), диария (28%), повръщане (24%), обрив (19%), коремна болка (18%), стоматит (18%), мускулно-скелетна болка (18%), пирексия (16%), кашлица (13%), оток (включително периферен оток) (12%) и пруритус (11%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 са 69% за ниволумаб в комбинация с химиотерапия с 1,2% летални нежелани реакции, приписвани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия. Медианата на продължителност на лечението е 6,14 месеца (95% CI: 5,78; 6,60) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия. При резектабилен NSCLC, деветдесет и три процента (93%) от пациентите са получили 3 цикъла с ниволумаб в комбинация с химиотерапия.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD

В набора от данни за ниволумаб 240 mg или 3 mg/kg на всеки 2 седмици в комбинация с химиотерапия с AVD като първа линия на лечение на cHL ($n = 490$) с минимално проследяване 30,4 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са гадене (70,4%), неутропения (61%), умора (59,0%), анемия (52%), запек (49,2%), левкопения (45,1%), мускулно-скелетна болка (42,7%), повишена трансаминаза (41,2%), периферна невропатия (41%), повръщане (33,5%), стоматит (30,6%), хипергликемия (29,8%), диария (27,6%), лимфопения (25,9%), кашлица (25,7%), обрив (24,7%), главоболие (23,9%), алоpecia (22,7%), коремна болка (21,8%), диспнея (21,6%), пирексия (21,6%), диспепсия (20,4%), хипоалбуминемия (18%), повишена алкална фосфатаза в кръвта (17,6%), пруритус (17,6%), хипертония (16,3%), намален апетит (16,3%), болка (15,7%), хипокалциемия (13,3%), тромбоцитопения (12%), хипонатриемия (12%), замаяност (12%), хипокалиемия (11%), тахикардия (10,8%), болка в областта на гръдния кош (10,8%) и дисгеузия (10%). Честотата на нежелани реакции степен 3-5 е 71,2%, като 0,6% летални нежелани реакции се приписват на ниволумаб в комбинация с AVD.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб

В набора от данни за ниволумаб 240 mg, прилаган на всеки 2 седмици в комбинация с кабозантиниб 40 mg веднъж дневно при RCC ($n = 320$), с минимален период на проследяване от 16,0 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са диария (64,7%), умора (51,3%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (40,0%), стоматит (38,8%), мускулно-скелетна болка (37,5%), хипертония (37,2%), обрив (36,3%), хипотиреоидизъм (35,6%), намален апетит (30,3%), гадене (28,8%), коремна болка (25,0%), дисгеузия (23,8%), инфекция на горните дихателни пътища (20,6%), кашлица (20,6%), сърбеж (20,6%), артралгия (19,4%), повръщане (18,4%), дисфония (17,8%), главоболие (16,3%), диспепсия (15,9%), световъртеж (14,1%), запек (14,1%), пирексия (14,1%), оток (13,4%), мускулен спазъм (12,2%), диспнея (11,6%), протеинурия (10,9%) и хипертиреоидизъм (10,0%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 78%, като 0,3% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство.

Ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин

В набора от данни за ниволумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици в комбинация с брентуксимаб ведотин 1,8 mg/kg на всеки 3 седмици при всички лекувани пациенти с рецидивиращ или рефрактерен cHL ($n = 72$), с минимално проследяване 40,7 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са гадене (50,0%), обрив (29,2%), пирексия (26,4%), главоболие (25,0%), диария (25,0%), мускулно-скелетна болка (25,0%), коремна болка (22,2%), свръхчувствителност (20,8%), реакция, свързана с инфузията (18,1%), повръщане (18,1%), умора (18,1%), повишени трансаминази (13,9%) и запек (11,1%). Честотата на нежелани реакции от степен 3-5 е 36,1%. Не се съобщава за летални нежелани реакции, свързани с лекарството.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщените нежелани реакции, получени от набора от сборните данни при пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) (n = 2 626), ниволумаб в комбинация с химиотерапия (n = 1 800) и ниволумаб в комбинация с кабозантиниб (n = 320), са представени в Таблица 19. Тези реакции са представени по системо-органни 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 $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 19: Нежелани реакции с ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Инфекции и инфестации			
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища		инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония, бронхит, конюнктивит	инфекция на горните дихателни пътища, пневмония ^a	пневмония
Редки	асептичен менингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	анемия ^{b, i} , тромбоцитопения ^b , левкопения ^b , лимфопения ^b , неутропения ^b	неутропения ^b , анемия ^{b, i} , левкопения ^b , лимфопения ^b , тромбоцитопения ^b	анемия ^b , тромбоцитопения ^b , левкопения ^b , лимфопения ^b , неутропения ^b
Чести	еозинофилия	фебрилна неутропения ^a	еозинофилия
Нечести	фебрилна неутропения	еозинофилия	
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза		
Нарушения на имунната система			
Чести	реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини), свръхчувствителност	свръхчувствителност, реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини)	свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)
Нечести			реакция на свръхчувствителност, свързана с инфузията
Редки	саркоидоза		
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантат на солиден орган ^ж		

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на ендокринната система			
Много чести	хипотиреозидизъм		хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм
Чести	хипертиреозидизъм, тиреозидит, надбъбречна недостатъчност, хипофизит, хипопитуитаризъм, захарен диабет	хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм, захарен диабет	надбъбречна недостатъчност
Нечести	диабетна кетоацидоза	надбъбречна недостатъчност, тиреозидит, хипопитуитаризъм, хипофизит	хипофизит, тиреозидит
Редки	хипопаратиреозидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипогликемия ^б , хипергликемия ^б , понижено тегло
Чести	дехидратация, хипоалбуминемия, хипофосфатемия, понижено тегло	хипоалбуминемия, хипофосфатемия	дехидратация
Нечести	метаболитна ацидоза		
Редки		тумор лизис синдром	
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ³		
Нарушения на нервната система			
Много чести	главоболие	периферна невропатия	дисгеузия, замайване, главоболие
Чести	замайване, периферна невропатия	парестезия, замайване, главоболие	периферна невропатия
Нечести	полиневропатия, перонеална невропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), енцефалия, миастения гравис, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л	синдром на Guillain-Barré	автоимунен енцефалит, синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Редки	синдром на Guillain-Barré, неврит, миелит (включително напречен миелит), неврит на зрителния нерв	енцефалит, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л	
С неизвестна честота		миелит (включително напречен миелит), неврит на зрителния нерв	синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на ухото и лабиринта			
Чести			тинитус
Нарушения на очите			
Чести	замъглено зрение, сухота в очите	сухота в очите, замъглено зрение	сухота в очите, замъглено зрение
Нечести	увеит, еписклерит	увеит	увеит
Редки	синдром на Vogt- Koynagi-Harada		
Сърдечни нарушения			
Чести	тахикардия, предсърно мъждене	тахикардия, предсърно мъждене	предсърно мъждене, тахикардия
Нечести	миокардит ^a , аритмия (включително камерна аритмия) ^a , брадикардия	миокардит	миокардит
С неизвестна честота	перикардни нарушения ⁿ		
Съдови нарушения			
Много чести			хипертония
Чести	хипертония	тромбоза ^{a, k} , хипертония, васкулит	тромбоза ^k
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Много чести	кашлица, диспнея	кашлица	дисфония, диспнея, кашлица
Чести	пневмонит ^a , белодробна емболия ^a , плеврален излив	пневмонит ^a , диспнея	пневмонит, белодробна емболия, плеврален излив, епистаксис
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария ^a , стоматит, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария, повръщане, гадене, запек, стоматит, коремна болка, диспепсия
Чести	колит ^a , панкреатит, стоматит, гастрит, сухота в устата	колит, сухота в устата	колит, гастрит, орална болка, сухота в устата, хемороиди
Нечести	дуоденит	панкреатит	панкреатит, перфорация на тънките черва ^a , глосодиния
Редки	интестинална перфорация ^a , панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция		
С неизвестна честота		панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция	панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция
Хепатобилиарни нарушения			
Чести	хепатит		хепатит
Нечести		хепатит	

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Много чести	обрив ^в , пруритус	обрив ^в , пруритус	синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, обрив ^в , сърбеж
Чести	алопеция, витилиго, уртикария, суха кожа, еритем	синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, хиперпигментация на кожата, алопеция, суха кожа, еритем	алопеция, суха кожа, еритем, промяна на цвета на косата
Нечести	синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, псориазис, форми на лихен ^г		псориазис, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{а, д} , лихен склерозус		
С неизвестна честота			лихен склерозус, други форми на лихен
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	мускулно-скелетна болка ^е , артралгия	мускулно-скелетна болка ^е	мускулно-скелетна болка ^е , артралгия, мускулен спазъм
Чести	мускулни спазми, мускулна слабост, артрит	артралгия, мускулна слабост	артрит
Нечести	ревматична полимиалгия, миозит (включително полимиозит) ^а		миопатия, остеонекроза на челюстта, фистула
Редки	спондилоартропатия, синдром на Sjögren, рабдомиолиза ^а		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Много чести			протеинурия
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^а	бъбречна недостатъчност ^а	бъбречна недостатъчност, остро увреждане на бъбреците
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит, нефрит	неинфекциозен цистит, нефрит	нефрит
Редки	неинфекциозен цистит		неинфекциозен цистит ^з
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	умора, пирексия, едем (включително периферен едем)	умора, пирексия, едем (включително периферен едем)	умора, пирексия, едем
Чести	болка в областта на гръдния кош, болка, втрисане	общо неразположение	болка, болка в областта на гръдния кош

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Изследвания			
Много чести	повишена алкална фосфатаза ^б , повишена AST ^б , повишена ALT ^б , повишен общ билирубин ^б , повишен креатинин ^б , повишена амилаза ^б , повишена липаза ^б , хипонатриемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипокалиемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипокалциемия ^б , хипомагнезиемия ^б	хипокалциемия ^б , повишена AST ^б , повишена ALT ^б , хипонатриемия ^б , повишена амилаза ^б , хипомагнезиемия ^б , повишена алкална фосфатаза ^б , хипокалиемия ^б , повишен креатинин ^б , повишена липаза ^б , хиперкалиемия ^б , повишен общ билирубин ^б	повишена алкална фосфатаза ^б , повишена ALT ^б , повишена AST ^б , повишен общ билирубин ^б , повишен креатинин ^б , повишена амилаза ^б , повишена липаза ^б , хипокалиемия ^б , хипомагнезиемия ^б , хипонатриемия ^б , хипокалциемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипофосфатемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипермагнезиемия ^б , хипернатриемия ^б
Чести	хипернатриемия ^б , хипермагнезиемия ^б , повишен тиреоид- стимулиращ хормон, повишена гама- глутамилтрансфераза	хипернатриемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипермагнезиемия ^б	повишен холестерол в кръвта, хипертриглицеридемия

Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 19, може да не се дължи изцяло на ниволумаб, а принос могат да имат основното заболяване или лекарствен продукт, използван в комбинация.

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

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

^в Обрив е съставен термин, който 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, псориазичен дерматит, медикаментозен обрив, нодуларен обрив и пемфигоид.

^г Лихен е съставен термин, който включва лихеноидна кератоза и лихен планус.

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

^е Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, междуребрена миалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.

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

^з Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

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

^й Анемия е съставен термин, който наред с други причини, включва хемолитична анемия и автоимунна анемия, понижено ниво на хемоглобин, желязодефицитна анемия, намален брой на червените кръвни клетки.

^к Тромбоза е съставен термин, който включва тромбоза на порталната вена, белодробна венозна тромбоза, белодробна тромбоза, тромбоза на аортата, артериална тромбоза, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на тазовите вени, тромбоза на вена кава, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайниците.

^л Съобщава се за случаи на синдром на припокриване се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин (n = 72) и ниволумаб в комбинация с AVD (n = 490), са представени в Таблица 20. Тези реакции са представени по системно-органни 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 $< 1/100$).

Таблица 20: Нежелани реакции с ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства

	Комбинация с брентуксимаб ведотин	Комбинация с AVD
Инфекции и инфестации		
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища	
Чести		инфекция на горните дихателни пътища, пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести		неутропения ^a , анемия, левкопения ^b , лимфопения ^b , тромбоцитопения
Чести	неутропения, анемия, лимфопения, фебрилна неутропения, левкопения, тромбоцитопения	фебрилна неутропения, еозинофилия
Нарушения на имунната система		
Много чести	свръхчувствителност ^г , реакция, свързана с инфузията	
Чести		реакция, свързана с инфузията, свръхчувствителност ^г
Нечести		саркоидоза
Нарушения на ендокринната система		
Чести	хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм	хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм
Нечести		тиреоидит, надбъбречна недостатъчност, хипопаратиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	намален апетит, хипергликемия, хипокалиемия, хипернатриемия	хипергликемия, хипоалбуминемия, намален апетит, хипокалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия
Чести		хипогликемия, дехидратация, хипофосфатемия, хиперкалиемия, хиперкалциемия, хипомагнезиемия, хипернатриемия, хипермагнезиемия
Нечести		тумор лизис синдром, захарен диабет
Нарушения на нервната система		
Много чести	главоболие	периферна невропатия, главоболие, замаяване, дисгеузия
Чести	периферна невропатия, замаяност	
Нечести		енцефалит
Сърдечни нарушения		
Много чести		тахикардия
Чести		перикарден излив
Нечести		предсърдно мъждене, перикардит
Нарушения на очите		
Чести		замъглено зрение, сухота в очите
Нечести		увеит
Съдови нарушения		
Много чести		хипертония
Чести	тромбоза	тромбоза

	Комбинация с брентуксимаб ведотин	Комбинация с AVD
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	кашлица	кашлица, диспнея
Чести	пневмонит, диспнея	пневмонит, плеврален излив
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек	гадене, запек, повръщане, стоматит, диария, коремна болка, диспепсия
Чести	стоматит	сухота в устата, гастрит, колит
Нечести		панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		
Нечести		имуносвързан хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	обрив ^д	обрив ^д , алоpecia, пруритус
Чести	алопеция, пруритус, суха кожа, еритем, уртикария	суха кожа, хиперпигментация на кожата
Нечести		синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	мускулно-скелетна болка ^е	мускулно-скелетна болка ^е
Чести		мускулни спазми, мускулна слабост
Нечести		артрит, миозит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	бъбречна недостатъчност	
Нечести		бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	пирексия, умора	умора, пирексия, болка, болка в областта на гръдния кош
Чести	оток	оток, втрисане
Изследвания		
Много чести	повишени трансаминази ^ж	повишени трансаминази ^ж , повишена алкална фосфатаза в кръвта
Чести	повишен общ билирубин, повишена амилаза, повишена липаза	повишен креатинин в кръвта, понижено тегло, повишен билирубин в кръвта
Нечести		повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена липаза, повишена амилаза

Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 20, може да не се дължи изцяло на ниволумаб самостоятелно или в комбинация с други терапевтични средства, а принос могат да имат основното заболяване или лекарствен продукт, използван в комбинация.

^а Неутропения включва неутропения и понижен брой на неутрофилите.

^б Левкопения включва левкопения и понижен брой на белите кръвни клетки.

^в Лимфопения включва лимфопения и понижен брой на лимфоцитите.

^г Свръхчувствителност е съставен термин, който включва анафилактична реакция.

^д Обрив е съставен термин, който включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, папулозен обрив, акнеформен дерматит и алергичен дерматит.

^е Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мигалгия, болка във врата, болка в крайниците, болка в гръбначния стълб, артралгия и болка в челюстта.

^ж Повишени трансаминази е съставен термин, който включва повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза.

Описание на избрани нежелани реакции

Приложението на ниволумаб като монотерапия и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства е свързано с имуносвързани нежелани реакции. В повечето случаи, имуносвързаните нежелани реакции се овладяват чрез подходяща лекарствена терапия. По принцип окончателно прекратяване на лечението е било необходимо при по-голяма част от пациентите, получаващи ниволумаб в комбинация с други средства, отколкото при тези, получаващи ниволумаб като монотерапия. В Таблица 21 е представен процентът пациенти с имуносвързани нежелани реакции, които окончателно са прекратили терапията, според схемата на прилагане. В допълнение, за пациентите, които са имали събитие, в Таблица 21 са представени процентите от пациентите, при които са били необходими високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон дневно), според схемата на прилагане. Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Таблица 21: Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията или при които са били необходими високи дози кортикостероиди по дозови схеми (ниволумаб като монотерапия, ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), ниволумаб в комбинация с химиотерапия или ниволумаб в комбинация с кабозантиниб)

	Ниволумаб като монотерапия %	Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) %	Ниволумаб в комбинация с химиотерапия %	Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб %
Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията				
Пневмонит	1,4	2,1	2,0	2,5
Колит	1,2	6	1,8	2,5
Хепатит	1,1	5	0,7	4,1
Нефрит и бъбречна дисфункция	0,3	1,1	3,1	0,6
Ендокринопатии	0,5	2,2	0,6	1,3
Кожни прояви	0,8	1,0	0,9	2,2
Свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията	0,1	0,3	1,7	0
Имуносвързани нежелани реакции, при които са били необходими високи дози кортикостероиди^{a,б}				
Пневмонит	65	59	59	56
Колит	14	32	9	8
Хепатит	21	39	7	23
Нефрит и бъбречна дисфункция	22	27	9	9
Ендокринопатии	5	18	4,3	4,2
Кожни прояви	3,3	8	6	8
Свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията	18	18	22	0

^a 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 3,3% (155/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 0,9% (42/4 646) и 1,7% (77/4 646) от пациентите. За случаи степен 3 или 4 се съобщава съответно при 0,7%

(33/4 646) и < 0,1% (1/4 646) от пациентите. При шест пациенти (0,1%) изходът е летален. Медианата на времето на поява е 15,1 седмици (диапазон: 0,7-85,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 107 пациенти (69,0%), при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,7 седмици (диапазон: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест, е 6,0% (157/2 626). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 3,0% (78/2 626), 1,0 (27%/2 626) и 0,3% (8/2 626) от пациентите. При четирима пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,7 месеца (диапазон: 0,1-56,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 129 пациенти (82,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1⁺-149,3⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест, е 4,4% (80/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 2,2% (40/1 800), 0,9% (17/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите. При трима пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 24,6 седмици (диапазон: 0,6-96,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 58 пациенти (72,5%), като медианата на времето до отшумяване е 10,4 седмици (диапазон: 0,3⁺-171,4⁺).

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест е 5,6% (18/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 1,9% (6/320) и 1,6% (5/320). Медианата на времето до първа поява е 26,9 седмици (диапазон: 12,3-74,3 седмици). Реакциите отшумяват при 14 пациенти (77,8%) при медиана на времето до отшумяване 7,5 седмици (диапазон: 2,1-60,7⁺ седмици).

Имуносвързан колит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на диария, колит или често изхождане са 15,4% (716/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 9,9% (462/4 646) и 4,0% (186/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,4% (67/4 646) и < 0,1% (1/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 8,3 седмици (диапазон: 0,1-115,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 639 пациенти (90,3%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,9 седмици (диапазон: 0,1-124,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на диария или колит е 26,0% (682/2 626). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 8,1% (212/2 626), 6,4% (167/2 626) и 0,2% (4/2 626) от пациентите. При двама пациенти (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (диапазон: 0,0-48,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 618 пациенти (91%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,9 седмици (диапазон: 0,1-170,0⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на диария или колит е 46,7%, включително степен 2 (13,6%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (0,4%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на диария или колит е 22,5% (405/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 7,2% (130/1 800), 3,1% (56/1 800) и 0,3% (6/1 800) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 4,4 седмици (диапазон: 0,1-93,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 357 пациенти (88,6%), като медианата на времето до отшумяване е 1,6 седмици (диапазон: 0,1-212,3⁺).

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на диария, колит, чести изхождания или ентерит е 59,1% (189/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 25,6% (82/320) и 6,3% (20/320) от пациентите. Степен 4 се съобщава при 0,6% (2/320). Медианата на времето до поява е 12,9 седмици (диапазон: 0,3-110,9-седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 143 пациенти (76,1%) при медиана на времето до отшумяване 12,9 седмици (диапазон: 0,1-139,7⁺ седмици).

Имуносвързан хепатит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 8,0% (371/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 4,3% (200/4 646) и 1,8% (82/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6% (74/4 646) и 0,3% (15/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 10,6 седмици (диапазон: 0,1-132,0).

Отшумяване на реакциите настъпва при 298 пациенти (81,4%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1-126,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 21,2% (556/2 626).

Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 5,0% (132/2 626); 8,3% (218/2 626) и 1,3% (34/2 626) от пациентите. При седем пациенти (0,3%) се наблюдава летален изход. Медианата на времето до поява е 1,5 месеца (диапазон: 0,0-36,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 482 пациенти (87,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,9 седмици (диапазон: 0,1-175,9⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 30,1%, включително степен 2 (6,9%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (1,8%). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за НСС, честотата на отклонения в изследванията на чернодробната функция е 34,3%, включително степен 2 (8,4%), степен 3 (14,2%) и степен 4 (2,7%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 18% (322/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 5,1% (92/1 800), 2,6% (47/1 800) и < 0,1 (1/1 800) от пациентите. Медианата на времето до поява е 7,0 седмици (диапазон: 0,1-99,0). Отшумяване на реакциите настъпва при 258 пациенти (81,1%) с медиана на времето до отшумяване на реакциите 7,4 седмици (диапазон: 0,4-240,0⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с AVD, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 41,2% (202/490). Съобщава се за случаи степен 2, степен 3 и степен 4 съответно при 6,1% (30/490), 4,7% (23/490) и 0,6% (3/490) от пациентите.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на отклоненията в чернодробните функционални показатели е 41,6% (133/320). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 се съобщават съответно при 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) и 0,6% (2/320) от пациентите. Медианата на времето до поява е 8,3 седмици (диапазон: 0,1-107,9-седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 101 пациенти (75,9%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 9,6 седмици (диапазон: 0,1-89,3⁺ седмици).

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 2,6% (121/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 1,5% (69/4 646) и 0,7% (32/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 0,4% (18/4 646) и < 0,1% (2/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 12,1 седмици (диапазон: 0,1-79,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 80 пациенти (69,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 8,0 седмици (диапазон: 0,3-79,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 5,4% (141/2 626). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 2,0% (52/2 626); 0,8% (21/2 626) и 0,4% (11/2 626) от пациентите. При двама пациенти (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,6 месеца (диапазон: 0,0-34,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 110 пациенти (78,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,9 седмици (диапазон: 0,1-172,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 10,9% (196/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 3,7% (66/1 800), 1,4% (25/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите. При двама пациенти (0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 6,7 седмици (диапазон: 0,1-60,7). Отшумяване на реакциите настъпва при 133 пациенти (67,9%) с медиана на времето до отшумяване на реакциите 9,1 седмици (диапазон: 0,1-226,0⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на нефрит, имуномедиран нефрит, бъбречна дисфункция, остро увреждане на бъбреците, повишен креатинин в кръвта или урея в кръвта е 10,0% (32/320). Случаи на степен 2 и степен 3 са съобщавани съответно при 3,4% (11/320) и 1,3% (4/320) от пациентите. Медианата на времето до поява е 14,2 седмици (диапазон: 2,1-87,1 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 18 пациенти (58,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 10,1 (диапазон: 0,6-90,9⁺ седмици).

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на тиреоидни нарушения, включително хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм е 13,0% (603/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 6,6% (305/4 646) и 6,2% (290/4 646) от пациентите. Тиреоидни нарушения степен 3 се съобщават при 0,2% (8/4 646). Съобщават се хипофизит (3 степен 1, 7 степен 2, 9 степен 3 и 1 степен 4), хипопитуитаризъм (6 степен 2 и 1 степен 3), надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренална недостатъчност, остра адренална недостатъчност и понижен кортикотрофин в кръвта) (2 степен 1, 23 степен 2 и 11 степен 3), захарен диабет (включително захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза) (1 степен 1, 3 степен 2 и 8 степен 3 и 2 степен 4). Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 11,1 седмици (диапазон: 0,1-126,7). Отшумяване на реакциите настъпва при 323 пациенти (48,7%). Медианата на времето до отшумяване е 48,6 седмици (диапазон 0,4-204,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на нарушения на щитовидната жлеза е 23,2% (608/2 626). Случаи на нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 12,7% (333/2 626) и 1,0% (27/2 626) от пациентите. Хипофизит (включително лимфоцитен хипофизит) степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 1,9% (49/2 626) и 1,5% (40/2 626) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,6% (16/2 626) и 0,5% (13/2 626) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренална недостатъчност, остра адренална недостатъчност, понижен кортикотрофин в кръвта и имуномедирана надбъбречна недостатъчност) степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 2,7% (72/2 626), 1,6% (43/2 626) и 0,2% (4/2 626) от пациентите. Захарен диабет степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно (включително захарен диабет тип 1 и диабетна кетоацидоза) при < 0,1% (1/2 626), 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) и 0,2% (6/2 626) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 2,1 месеца (диапазон: 0,0-28,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 297 пациенти (40,0%). Времето до отшумяване варира от 0,3 до 257,1⁺ седмици.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на нарушения на щитовидната жлеза е 12,8% (230/1 800). Нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 са съобщени при съответно 6,3% (114/1 800) и 0,1% (2/1 800) от пациентите. Хипофизит степен 3 се наблюдава при 0,1% (2/1 800) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава при 0,2% (4/1 800) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 0,6% (11/1 800) и 0,2% (3/1 800) и < 0,1% (1/1 800) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален поради надбъбречна недостатъчност. Съобщава се за захарен диабет, включително захарен диабет тип 1 и фулминантен захарен диабет тип 1 (4 степен 2, 2 степен 3 и 1 степен 4), и диабетна кетоацидоза (1 степен 2 и 1 степен 4). Медианата на времето до появата на тези ендокринопатии е 15,3 седмици (диапазон: 1,1-124,3). Отшумяване настъпва при 101 пациенти (40,1%). Времето до отшумяване варира от 0,3⁺ до 233,6⁺ седмици.

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на нарушенията на щитовидната жлеза е 43,1% (138/320). Случаи на тиреоидни нарушения степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 23,1% (74/320) и 0,9% (3/320) от пациентите. Хипофизит се наблюдава при 0,6% (2/320) от пациентите, всички степен 2. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност) се наблюдава при 4,7% (15/320) от пациентите. Случаи на надбъбречна недостатъчност степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 2,2% (7/320) и 1,9% (6/320) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 12,3 седмици (диапазон: 2,0-89,7 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 50 пациенти (35,2%). Времето до отшумяване варира от 0,9 до 132,0⁺ седмици.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на обрив е 30,0% (1396/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1, съобщени при 22,8% (1060/4 646) от пациентите. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 5,9% (274/4 646) и 1,3% (62/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 6,7 седмици (диапазон: 0,1-121,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 896 пациенти (64,6%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 20,1 седмици (0,1-192,7⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на обрив е 46,1% (1 210/2 626). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщавани съответно при 14,3% (375/2 626), 4,6% (120/2 626) и 0,1% (3/2 626) от пациентите. Медианата на времето до началото е 0,7 месеца (диапазон: 0,0-33,8). Отшумяване на реакцията настъпва при 843 пациенти (70%), с медиана на времето до отшумяване е 12,1 седмици (диапазон: 0,1-268,7⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на обрив е 65,2%, включително степен 2 (20,3%) и степен 3 (7,8%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на обриви е 25,4% (457/1 800). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 6,2% (111/1 800) и 2,3% (42/1 800) от пациентите. Медианата на времето до поява е 6,4 седмици (диапазон: 0,1-97,4). Отшумяване на реакцията настъпва при 320 пациенти (70,2%), с медиана на времето до отшумяване е 12,1 седмици (диапазон: 0,1-258,7⁺).

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на поява на обрив е 62,8% (201/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 23,1% (74/320) и 10,6% (34/320) от пациентите. Медианата на времето до първа поява е 6,14 седмици (диапазон: 0,1-104,4 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 137 пациенти (68,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 18,1 седмици (диапазон: 0,1-130,6⁺ седмици).

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от тях с летален изход (вж. точка 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 4,0% (188/4 646), включително 9 случая степен 3 и 3 степен 4.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 4,5% (118/2 626). Случаи степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 1,9% (49/2 626); 2,4% (62/2 626); 0,2% (6/2 626) и < 0,1% (1/2 626) от пациентите. При пациентите с МРМ, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 12%.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на реакциите на свръхчувствителност/инфузия е 8,2% (148/1 800). Случаи от степен 2, степен 3 и степен 4 се съобщават съответно при 4,6% (83/1 800), 1,1% (20/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на поява на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията е 2,5% (8/320). Всичките 8 пациенти са с тежест степен 1 или 2 степен. Случаи степен 2 се съобщават при 0,3% (1/320) от пациентите.

Усложнения при аlogenна HSCT при класически Ходжкинов лимфом

Съобщава се за бързо настъпваща GVHD при употреба на ниволумаб преди и след аlogenна HSCT (вж. точка 4.4).

Сред 62 оценени пациенти от две cHL проучвания, оценяващи лечението при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен cHL след ASCT, които са преминали аlogenна HSCT след прекратяване на монотерапия с ниволумаб, при 17/62 пациенти (27,4%) е съобщена остра GVHD степен 3 или 4. При четирима пациенти (6%) се съобщава за хиперостра GVHD, която се определя като остра GVHD, проявяваща се до 14 дни след инфузията на стволови клетки. При шестима пациенти (12%), в рамките на първите 6 седмици от трансплантацията, се съобщава за фебрилен синдром, без установен инфекциозен причинител, който изисква терапия със стероиди. Стероиди са приложени при четирима пациенти и трима от пациентите отговарят на терапията със стероиди. При двама пациенти се проявява венооклузивна болест на черния дроб, един от пациентите е с летален изход след GVHD и мултиорганна недостатъчност.

Деветнадесет от 62 пациенти (30,6%) са починали след усложнения от аlogenна HSCT след ниволумаб. Медианата на проследяване от последваща аlogenна HSCT при тези 62 пациенти е 38,5 месеца (диапазон: 0-68 месеца).

Повишени чернодробни ензими, когато ниволумаб се комбинира с кабозантиниб при RCC

В клинично проучване при нелекувани преди това пациенти с RCC, получаващи ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, се наблюдава повишена честота степен на 3 и 4 повишаване на ALT (10,1%) и на AST (8,2%) в сравнение с монотерапия с ниволумаб при пациенти с авансирал RCC. При пациенти със степен ≥ 2 повишена ALT или AST ($n = 85$): медианата на времето до първа поява е 10,1 седмици (диапазон: 2,0 до 106,6 седмици), 26% получават кортикостероиди с медиана на продължителността 1,4 седмици (диапазон: 0,9 до 75,3 седмици), а отшумяване на реакциите до степен 0-1 се наблюдава при 91% с медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,3 седмици (диапазон: 0,4 до 108,1⁺ седмици). Сред 45-те пациенти със степен ≥ 2 повишена ALT или AST, които са подложени на повторно лечение с ниволумаб ($n = 10$) или кабозантиниб ($n = 10$), прилагани като самостоятелно терапевтично средство, или и с двете ($n = 25$), рецидив на степен ≥ 2 повишен ALT или AST се наблюдава при 3 пациенти, получаващи ниволумаб, 4 пациенти, получаващи кабозантиниб, и 8 пациенти, получаващи и ниволумаб и кабозантиниб.

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: 3,4% анемия (всички степен 3), 0,7% тромбоцитопения, 0,7% левкопения, 8,7% лимфопения, 0,9% неутропения, 1,7% повишена алкална фосфатаза, 2,6% повишена AST, 2,3% повишена ALT, 0,8% повишен общ билирубин, 0,7% повишен креатинин, 2,0% хипергликемия, 0,7% хипогликемия, 3,8% повишена амилаза, 6,9% повишена липаза, 4,7% хипонатриемия, 1,6% хиперкалиемия, 1,3% хипокалиемия, 1,1% хиперкалциемия, 0,6% хипермагнезиемия, 0,4% хипомагнезиемия, 0,6% хипокалциемия, 0,6% хипоалбуминемия и $< 0,1\%$ хипернатриемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), процентът пациенти, които са имали влошаване от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели степен 3 или 4, е както следва: 4,8% анемия, 1,8% тромбоцитопения, 2,2% левкопения, 6,9% лимфопения, 3,3% неутропения, 2,7% повишена алкална фосфатаза, 9,8% повишена AST, 9,3% повишена ALT, 2,3% повишен общ билирубин, 1,8% повишен креатинин, 1,4% за хипоалбуминемия, 7,1% хипергликемия, 0,7% хипогликемия, 7,8% повишена амилаза, 16,3% повишена липаза, 0,8% хипокалциемия, 0,2% хипернатриемия, 0,8% хиперкалциемия, 2,0% хиперкалиемия, 0,8% хипермагнезиемия, 0,4% хипомагнезиемия, 3,0% хипокалиемия и 8,7% хипонатриемия.

При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, по-висок процент от пациентите са имали влошаване от изходното ниво до повишена ALT степен 3 или 4 (15,3%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, съотношението на пациентите, които имат влошаване от изходното ниво до отклонение в лабораторните показатели степен 3 или 4, е както следва: 14,7% анемия, 6,2% тромбоцитопения, 11,7% левкопения, 13,6% лимфопения, 26,3% неутропения, 2,0% повишена алкална фосфатаза, 3,3% повишена AST, 2,6% повишена ALT, 1,9% повишен билирубин, 1,3% повишен креатинин, 4,5% повишена амилаза, 5,2% повишена липаза, 0,4% хипернатриемия, 8,1% хипонатриемия, 1,8% хиперкалиемия, 5,1% хипокалиемия, 0,7% хиперкалциемия, 1,8% хипокалциемия, 1,5% за хипермагнезиемия; 2,9% хипомагнезиемия, 3,7% хипергликемия и 0,6% хипогликемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, процентът на пациентите, при които има нарастване на отклоненията в лабораторните показатели до степен 3 или 4 спрямо изходното ниво, е както следва: 3,5% за анемия (всички степен 3), 0,3% за тромбоцитопения, 0,3% за левкопения, 7,5% за лимфопения, 3,5% за неутропения, 3,2% за повишена алкална фосфатаза, 8,2% за с повишена AST, 10,1% за повишена ALT, 1,3% за повишен общ билирубин, 1,3% за повишен креатинин, 11,9% за повишена амилаза, 15,6% за повишена липаза, 3,5% за хипергликемия, 0,8% за хипогликемия, 2,2% за хипокалциемия, 0,3% за хиперкалциемия, 5,4% за с хиперкалиемия, 4,2% за хипермагнезиемия, 1,9% за хипомагнезиемия, 3,2% за хипокалиемия, 12,3% за хипонатриемия и 21,2% за хипофосфатемия.

Имуногенност

От 3 529 пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg или 240 mg като монотерапия на всеки 2 седмици и оценявани за наличие на антитела срещу него, 328 пациенти (9,3%) са позитивни за наличие на антитела, появили се по време на лечението, от които 21 пациенти (0,6%) позитивни за неутрализиращи антитела.

Едновременното приложение с химиотерапия не повлиява имуногенността на ниволумаб. От 1 407 пациенти, лекувани с ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия и подлежащи на оценка за наличието на анти-лекарствени антитела, 7,2% са дали положителен тест за наличие на анти-лекарствени антитела, появили се по време на лечението, а 0,5% са 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, 24,9% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици, и 37,8% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици. Честотата на наличие на неутрализиращи антитела срещу ниволумаб е 0,8% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, 1,5% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 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 13,7%, а на неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб варира от 0 до 0,4%.

От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия и оценявани за наличие на антитела срещу ниволумаб или неутрализиращи антитела срещу ниволумаб, честотата на наличие на антитела срещу ниволумаб е 33,8%, а честотата на неутрализиращите антитела е 2,6%. От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия и оценявани за наличие на антитела срещу ипилимумаб или неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб, честотата на антителата срещу ипилимумаб е била 7,5%, а неутрализиращите антитела са били 1,6%.

От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин и оценявани за наличие на антитела срещу ниволумаб, честотите на антитела срещу ниволумаб при пациентите с нисък риск от рецидив и пациентите със стандартен риск от рецидив са съответно 36% и 12,5%. Никой от пациентите не е позитивен за неутрализиращи антитела срещу ниволумаб.

От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин и оценявани за наличие на антитела срещу брентуксимаб, честотата на антитела срещу брентуксимаб при пациентите с нисък риск от рецидив и пациентите със стандартен риск от рецидив са съответно 95,8% и 58,5%. Всички пациенти, развили антитела срещу брентуксимаб ведотин, са позитивни за неутрализиращи антитела срещу брентуксимаб ведотин.

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.

Педиатрична популация

Ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

Безопасността на ниволумаб като монотерапия (3 mg/kg на всеки 2 седмици) и в комбинация с ипилимумаб (ниволумаб 1 mg/kg или 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвани от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици) е оценена при 97 педиатрични пациенти на възраст от ≥ 1 година до < 18 години (включително 53 пациенти от 12 до < 18 години) с рецидивирани или рефрактерни солидни или хематологични тумори, включително авансирал меланом, в клинично проучване SA209070. Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, лекувани с ниволумаб като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност. Не са налични данни за дългосрочната безопасност от използването на ниволумаб при юноши на и над 12 години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (съобщени при поне 20% от педиатричните пациенти), лекувани с ниволумаб като монотерапия, са умора (35,9%) и намален апетит (21,9%). По-голямата част от нежеланите реакции, съобщени при монотерапия с ниволумаб, са степен 1 или 2 по степен на тежест. Една или повече нежелани реакции степен 3 до 4 са съобщени при двадесет и един пациенти (33%).

Най-често съобщаваните нежелани реакции (съобщени при поне 20% от педиатричните пациенти), лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, са умора (33,3%) и макуло-папулозен обрив (21,2%). По-голямата част от нежеланите реакции, съобщени при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, са степен 1 или 2 по степен на тежест. Една или повече нежелани реакции степен 3 до 4 са съобщени при десет пациенти (30%).

Безопасността на ниволумаб като монотерапия (3 mg/kg на всеки 2 седмици) и в комбинация с ипилимумаб (3 mg/kg ниволумаб, последван от 1 mg/kg ипилимумаб на всеки 3 седмици за 4 дози, последван от ниволумаб монотерапия 3 mg/kg на всеки 2 седмици) е оценена при 151 педиатрични пациенти на възраст ≥ 6 месеца до < 18 години с високостепенни първични злокачествени заболявания на ЦНС. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност (вж. точка 5.1) в сравнение с наличните данни от проучвания при възрастни по показания.

Ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин

Безопасността на ниволумаб (3 mg/kg на всеки 3 седмици) в комбинация с брентуксимаб ведотин (1,8 mg/kg на всеки 3 седмици) е оценена при 49 педиатрични пациенти на възраст ≥ 5 до < 18 години с рецидивирал или рефрактерен cHL в клиничното проучване SA209744. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при най-малко 20% от педиатричните пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин, са гадене (57,1%), пирексия

(30,6%), коремна болка (26,5%), обрив (24,5%), главоболие (22,4%), мускулно-скелетна болка (22,4%), диария (20,4%), повръщане (20,4%), умора (20,4%), реакция, свързана с инфузията (20,4%) и свръхчувствителност (20,4%). По-голямата част от нежеланите реакции, съобщени при ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин, са степен 1 или 2 по тежест. Нежелани реакции степен 3 до 4 са съобщени при 17 пациенти (34,7%).

Ниволумаб в комбинация с AVD

Безопасността на ниволумаб в комбинация с AVD е оценена при 120 педиатрични пациенти на и над 12 години с нелекуван преди това cHL стадий III или IV в клиничното проучване CA2098UT (вж. точка 5.1). Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD.

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 SCCHN, адювантна терапия при меланом и адювантна терапия при ОС или GEJC са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1). Данните от пациенти с dMMR или MSI-H CRC на възраст 75 години или повече са ограничени (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). При пациенти с MPM се наблюдава по-висок процент сериозни нежелани реакции и процент на прекратяване поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече (съответно 68% и 35%) в сравнение с всички пациенти, приемали ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (съответно 54% и 28%). При пациенти с HCC се наблюдава по-висока честота на сериозни нежелани реакции и прекратяване поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече (съответно 67% и 35%) в сравнение с всички пациенти, приемали ниволумаб с ипилимумаб (съответно 53% и 27%).

Относно лечението с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, данните за пациенти с RCC на възраст 75 и повече години са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1).

Сред тридесетте пациенти на възраст ≥ 65 години, които са получавали ниволумаб в комбинация с AVD, при 70% (21/30) е приложен G-CSF в сравнение с 56,1% (258/460) при пациенти < 65 години. Съобщената честота на неутропения е числено по-ниска при пациентите, получили G-CSF (52,4%) в сравнение с неполучилите (66,7%). Честотата на фебрилна неутропения е по-висока при пациенти на възраст ≥ 65 години (16,7%) в сравнение с пациентите < 65 години (5,9%).

Чернодробно или бъбречно увреждане

В проучването за неплоскоклетъчен 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 се 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 и конюгати антитяло-лекарство, PD-1/PDL-1 (рецептор за програмирана клетъчна смърт-1/лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1) инхибитори. АТС код: L01FF01

Механизъм на действие

Ниволумаб е имуноглобулин G4 (IgG4) - човешко моноклонално антитяло (HuMAb), което се свързва с рецептор-1 на програмираната клетъчна 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 антитуморните 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 антитуморни отговори при метастатичен меланом. При туморни модели на сингенни мишки, двойната блокада на PD-1 и CTLA-4 води до синергична антитуморна 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 адювантно лечение на меланом, авансирал меланом и авансирал RCC.

Меланом

Адювантно лечение на меланом

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб спрямо плацебо (CA20976K)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 480 mg като монотерапия за лечение на пациенти с пълна резекция на меланом са оценени в рандомизирано, двойно сляпо проучване фаза 3 (CA20976K). Проучването включва пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, със стадий IIB или стадий IIC по системата на Американския съвместен комитет по рак (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 8-мо издание, с хистологично потвърден меланом с пълна оперативна резекция. За включване се изисква пълна резекция на първичния меланом с отрицателни граници и отрицателна биопсия на сентинелен лимфен възел в рамките на 12 седмици преди рандомизирането. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. От проучването са изключени пациенти с очен/увеален меланом или меланом на лигавицата, активно аутоимунно заболяване, всякакво заболяване, изискващо

системно лечение с кортикостероиди (≥ 10 mg на ден преднизон или еквивалент) или други имunosупресивни лекарства, както и пациенти с предходна терапия за меланом с изключение на операция.

Общо 790 пациенти са рандомизирани (2:1) да получават или ниволумаб ($n = 526$), приложен интравенозно за 30 минути при доза 480 mg на всеки 4 седмици, или плацебо ($n = 264$) за до 1 година или до рецидив на заболяването, или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по AJCC 8-мо издание Т-категория (T3b спрямо T4a спрямо T4b). Оценки на тумора са извършвани на всеки 26 седмици през години 1-3 и на всеки 52 седмици от 3 години до 5 години. Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемост без рецидив (recurrence-free survival, 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. Вторичните измерители на резултата включват OS и преживяемост без отдалечена метастаза (distant metastasis-free survival, DMFS).

Исходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 19-92), 61% са мъже и 98% са бели. Скорът за функционален статус по ECOG на изходно ниво е 0 (94%) или 1 (6%). Шестдесет процента са със стадий IIb, а 40% – стадий IIC.

При първичен предварително определен междинен анализ (минимално време на проследяване 7,8 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрене на RFS с ниволумаб в сравнение с плацебо с HR 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). При актуализиран описателен RFS анализ (с минимално време на проследяване 15,6 месеца) ниволумаб продължава да демонстрира подобрене на RFS с HR 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Данните за OS са недостатъчни. При допълнителен описателен RFS анализ (с минимално време на проследяване 26,9 месеца) ниволумаб продължава да демонстрира подобрене на RFS с HR 0,62 (95% CI: 0,47-0,80). Медианата на проследяване е 34,25 месеца в рамото на ниволумаб и 33,92 месеца в рамото на плацебо. Резултатите са съпоставими с официалния междинен анализ. Резултатите, съобщени от анализите с минимално проследяване 15,6 месеца, са обобщени в Таблица 22 и Фигура 1.

Таблица 22: Резултати за ефикасност (CA20976K)

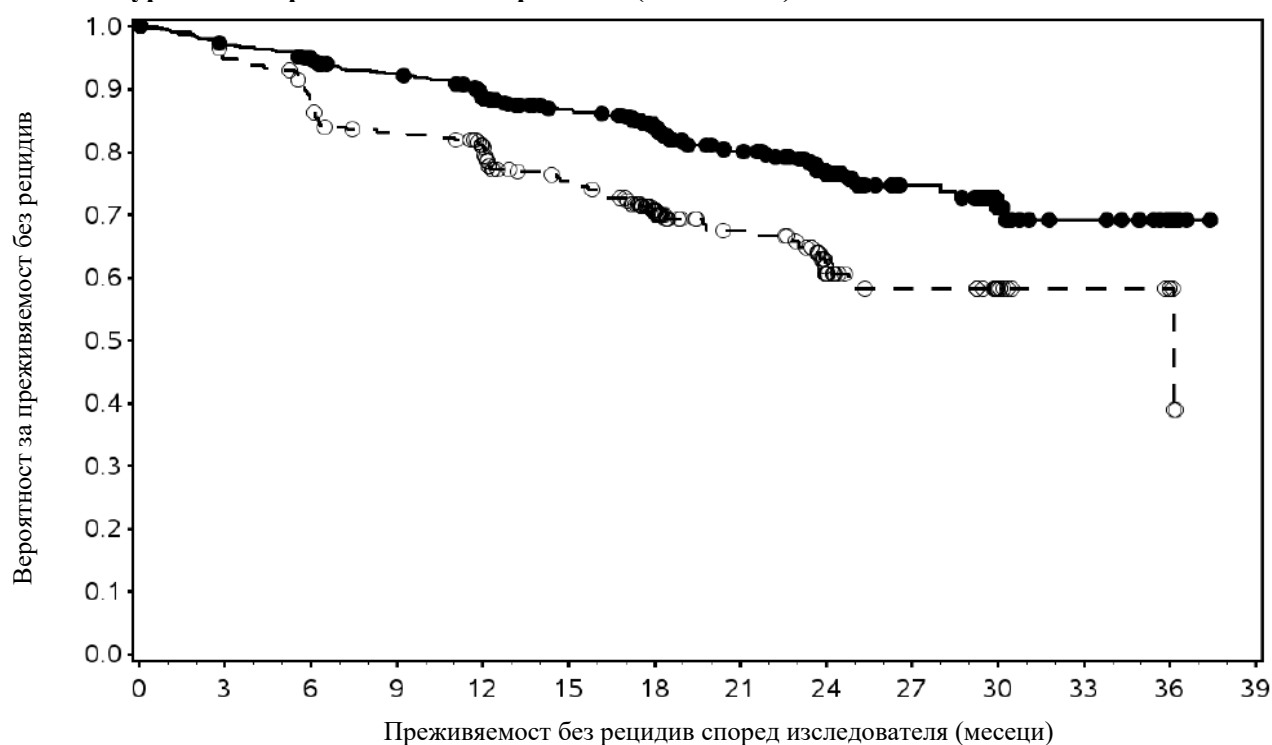
	ниволумаб ($n = 526$)	плацебо ($n = 264$)
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 15,6 месеца		
Преживяемост без рецидив		
Събития	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Коефициент на риск ^a		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Медиана (95% CI) месеци	NR	36,14 (24,77; NR)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Честота (95% CI) на 18 месеца ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Базиран на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

Ползата по отношение на RFS си съответства в рамките на основните подгрупи, включително стадий на заболяването, Т-категория и възраст.

Фигура 1: Преживяемост без рецидив (CA20976K)



Брой участници в риск

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

- Ниволумаб (събития: 102/526), медиана и 95% CI: NR
- - -○- - - Плацебо (събития: 84/264), медиана и 95% CI: 36,14 (24,77; NR)

Ниволумаб спрямо плацебо - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Въз основа на дата на заключване на данните: 21 февруари-2023 г., минимално проследяване 15,6 месеца

Данни за туморна PD-L1 експресия са налични за 302/790 (38,2%) рандомизирани пациенти (36,3% и 42,0% съответно в рамената с ниволумаб и плацебо), тъй като PD-L1 експресията не е фактор за стратификация при рандомизирането. Експлораторните анализи на RFS по PD-L1 експресия показват HR за ниволумаб спрямо плацебо 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) при пациенти (N = 167) с PD-L1 експресия $\geq 1\%$, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) при пациенти (N = 135) с PD-L1 експресия $< 1\%$ и 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) при пациенти (N = 488) с неопределена/несъобщена/неоценена PD-L1 експресия.

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, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209238). Проучването включва възрастни пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, със стадий IIIB/C или стадий IV по системата на 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 независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациентите с предшестващо аутоимунно заболяване или всяко състояние, което изисква лечение с кортикостероиди (преднизон ≥ 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 ≥ 6 месеца преди рандомизирането), предходна терапия с анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти CTLA-4 анти тяло (включително ипилимумаб или всяко друго анти тяло или лекарство със специфичен таргет Т-клетъчна костимулация 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 период 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 са оценки на тумора на всеки 12 седмици за първите 2 години и след това на всеки 6 месеца. Първичната крайна точка е преживяемост без рецидив (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.

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 18-86), 58% са мъже и 95% са бели. Скорът за функционален статус 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.

При първичен предварително определен междинен анализ (минимално проследяване 18 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрение на RFS с ниволумаб в сравнение с ипилимумаб с HR 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; стратифициран log-rank $p < 0,0001$). При актуализиран описателен RFS анализ с минимално проследяване 24 месеца, подобрението на RFS е потвърдено с HR 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$), а за OS данните са недостатъчни. Резултатите за ефикасност с минимално проследяване 36 месеца (предварително определен окончателен анализ за PFS) и 48 месеца (предварително определен окончателен анализ за OS) са представени в Таблица 23 и Фигури 2 и 3 (цялата рандомизирана популация).

Таблица 23: Резултати за ефикасност (CA209238)

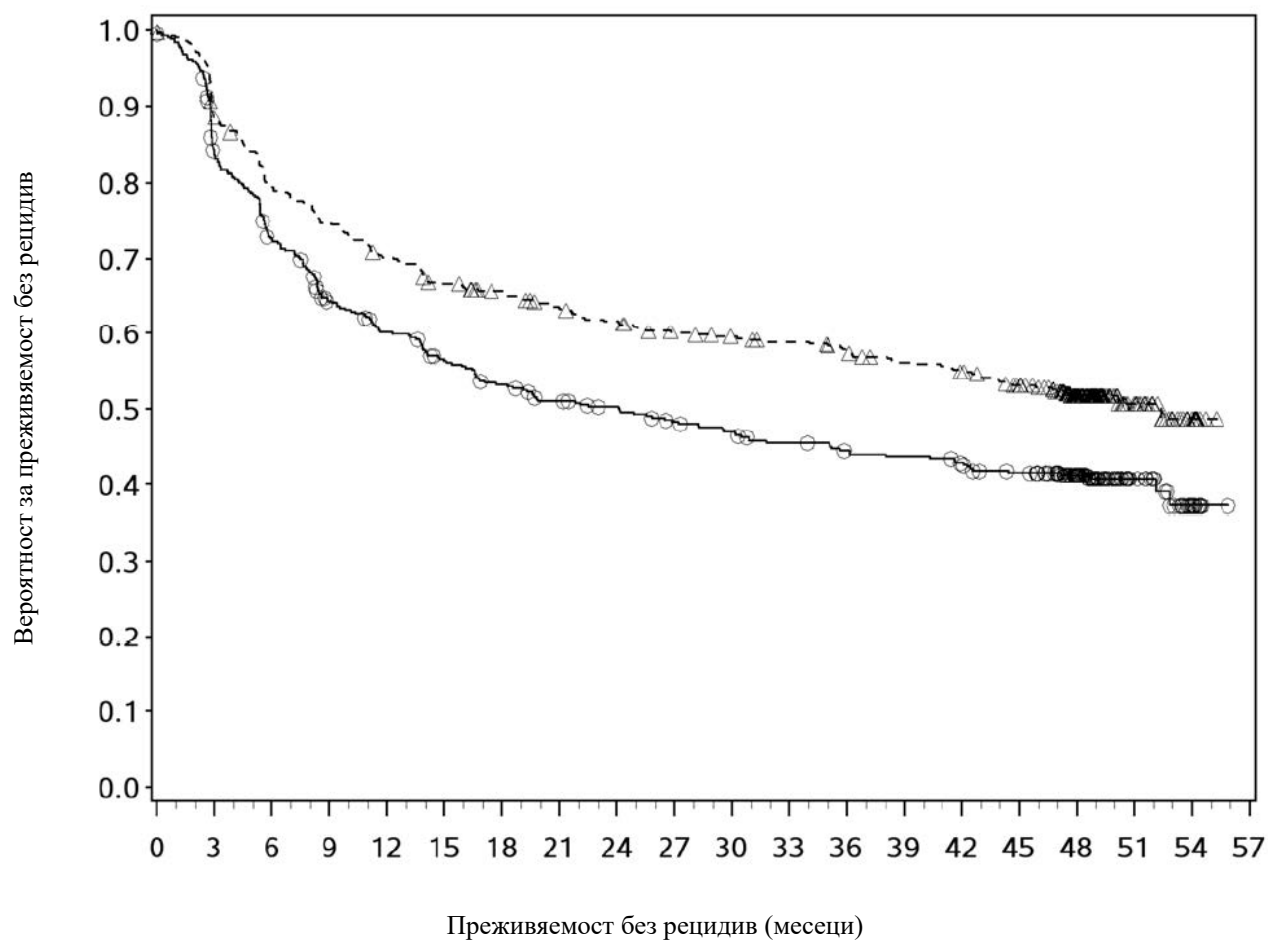
	ниволумаб (n = 453)	ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453)
Предварително определен окончателен анализ		
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 36 месеца		
Събития	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Коефициент на риск ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-стойност		$p < 0,0001$
Медиана (95% CI) месеци	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 48 месеца		
Събития	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Коефициент на риск ^a		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Медиана (95% CI) месеци	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Честота (95% CI) на 12 месеца	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Честота (95% CI) на 18 месеца	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)

	ниволумаб (n = 453)	ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453)
Честота (95% CI) на 24 месеца	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Честота (95% CI) на 36 месеца	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Честота (95% CI) на 48 месеца	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Окончателен предварително определен анализ		
Обща преживяемост с минимално проследяване 48 месеца		
Събития	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Коефициент на риск ^a		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-стойност		0,3148
Медиана (95% CI) месеци	Не е достигната	Не е достигната
Честота (95% CI) на 12 месеца	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Честота (95% CI) на 18 месеца	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Честота (95% CI) на 24 месеца	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Честота (95% CI) на 36 месеца	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Честота (95% CI) на 48 месеца	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Изведен от стратифициран модел за пропорционалност на риска.

С минимално проследяване 36 месеца проучването демонстрира статистически значимо подобрение 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. С минимално проследяване 48 месеца, показано на Фигура 2, проучването продължава да демонстрира подобрение на RFS в рамото на ниволумаб, сравнено с рамото на ипилимумаб. Ползата по отношение на RFS се запазва във всички подгрупи.

Фигура 2: Преживяемост без рецидив (CA209238)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Ипилимумаб

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

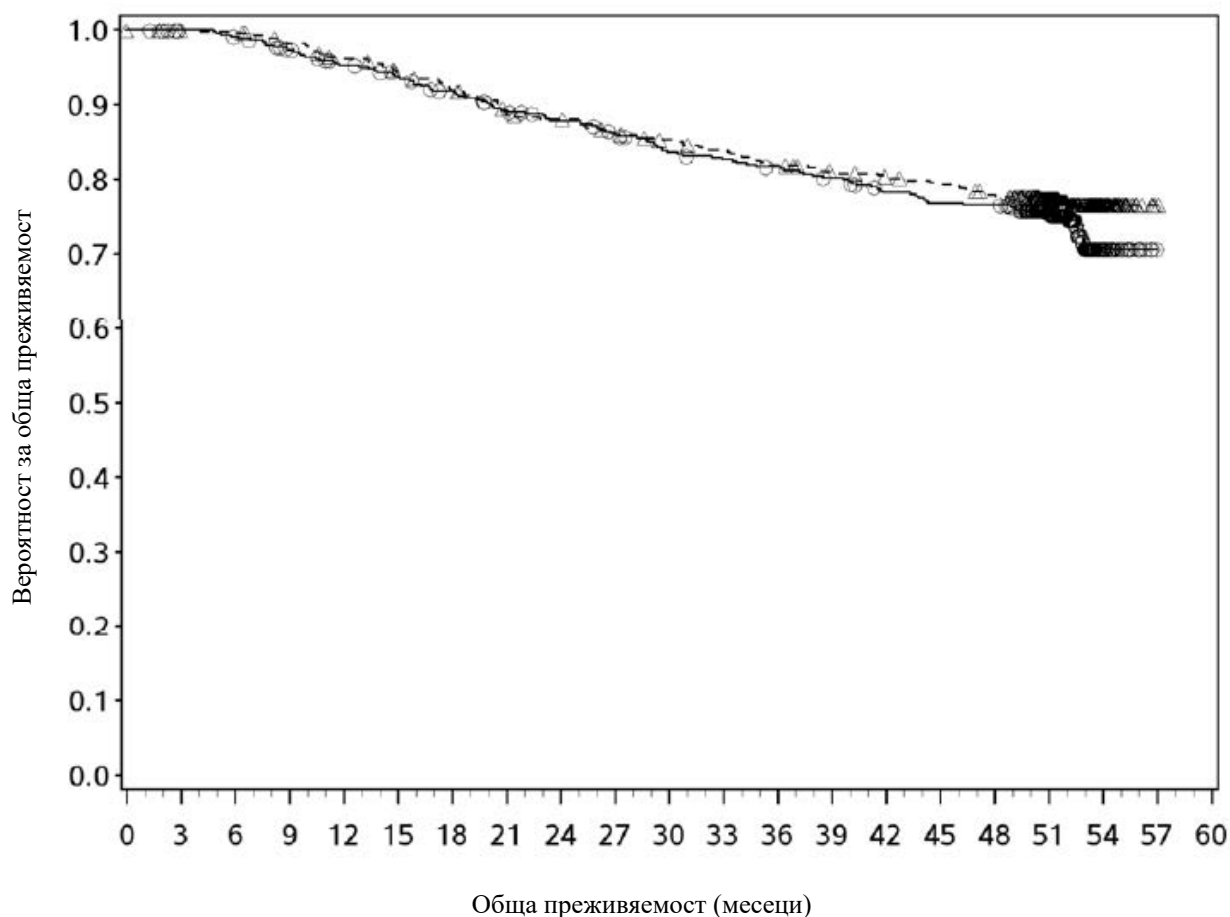
---△---

Ниволумаб

—○—

Ипилимумаб

Фигура 3: Обща преживяемост (CA209238)



Брой участници в риск

Ниволумаб	453	450	447	438	427	416	405	388	383	373	366	359	350	341	337	332	324	237	45	1	0
Ипилимумаб	453	447	442	430	416	407	395	382	373	363	350	345	340	333	322	316	315	218	40	0	0

---△--- Ниволумаб —○— Ипилимумаб

С минимално проследяване 48 месеца, показано на Фигура 3, медианата на OS не е достигната и в двете групи (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-стойност: 0,3148). Ефектите на последващи ефективни противоракови терапии се явяват смущаващи фактори по отношение на данните за обща преживяемост. Последваща системна терапия е получена съответно при 33% и 42% от пациентите в рамото на ниволумаб и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1 терапия, анти-CTLA-4 антители или друга имунотерапия) е получена съответно при 23% и 34% от пациентите в рамото на ниволумаб и ипилимумаб.

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 Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30 и EQ-5D индекс на полезност и визуална аналогова скала (visual analog scale, VAS).

Лечение на авансирал меланом

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо дакарбазин (CA209066)

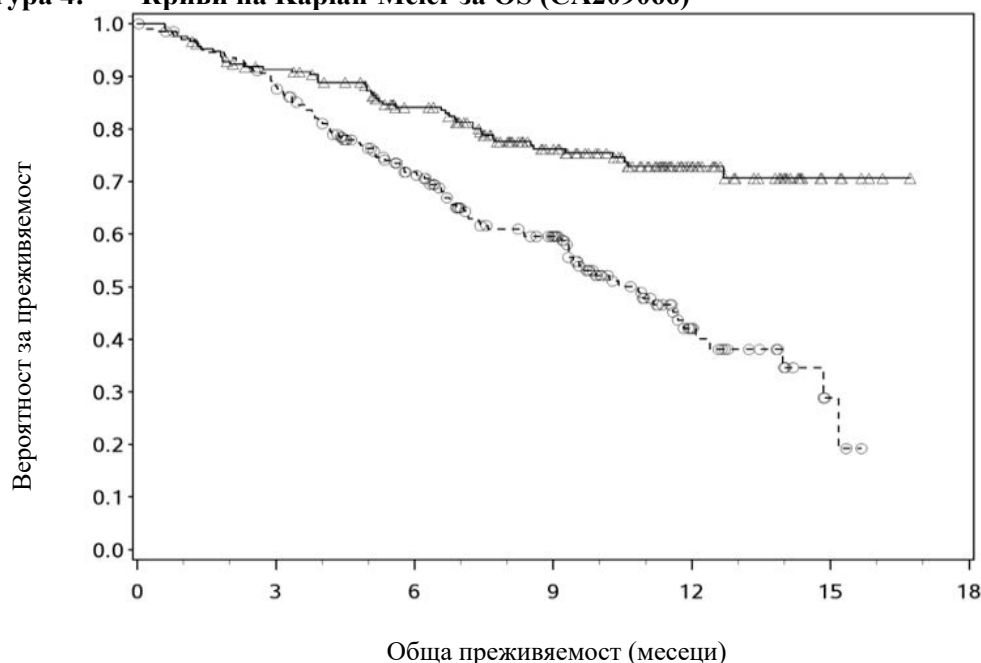
Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (нерезектабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойно сляпо проучване фаза 3 (CA209066). Проучването включва възрастни пациенти (18 и повече години) с потвърден BRAF див тип меланом стадий III или IV без предшестваща терапия и със скор за функционален

статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациенти с активно аутоимунно 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 1 000 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 събития 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 (≥ 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 4.

Фигура 4: 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 (събития: 50/210), медиана и 95% CI: N.A.

---○--- Дакарбазин (събития: 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 24.

Таблица 24: 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)
Честота (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)
Честота (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 ⁺)

	ниволумаб (n = 210)	дакарбазин (n = 208)
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 (нерезектабилен 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 аутоимунно заболяване, очен меланом, активни мозъчни или лептоменингеални метастази или с установена анамнеза за свързани с ипилимумаб нежелани реакции от висока степен (степен 4 по СТСАЕ v4.0), с изключение на отзвучали реакции като гадене, умора, реакции на мястото на инфузия или ендокринопатии, 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 (1 000 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.

Съставните измерители на първичния резултат за ефикасност са потвърдени 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 измерители на резултата 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. Характеристиките на изходното ниво 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 ефикасност са представени в Таблица 25.

Таблица 25: Най-добър общ отговор, 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 съгласно RECIST, версия 1.1.

Няма статистически значима разлика между ниволумаб и химиотерапия в 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 предшестващо 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 е 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).

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209172)

Проучване CA209172 е отворено проучване с едно рамо за монотерапия с ниволумаб при пациенти със стадий III (нерезектабилен) или стадий IV метастатичен меланом след предишна терапия, съдържаща анти-CTLA-4 моноклонални антители. Първичната крайна точка е безопасността, а ефикасността е вторична крайна точка. От 1 008 лекувани пациенти, 103 (10%) са имали очен/увеален меланом, 66 (7%) са имали скор 2 за функционален статус по ECOG, 165 (16%) са имали асимптоматично лекувани и нелекувани метастази в централната нервна система, 13 (1,3%) са имали лекувани лептоменингеални метастази, 25 (2%) са имали автоимунно заболяване и 84 (8%) са имали имуносвързани нежелани събития степен 3-4 при предишна анти-CTLA-4 терапия. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност при всички лекувани пациенти и общият профил на безопасност е сходен в подгрупите. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя за степента на повлияване на седмица 12 са представени в Таблица 26 по-долу.

Таблица 26: Степен на повлияване на седмица 12 – всички пациенти, подлежащи на оценка на отговора и по подгрупи (CA209172)

	Общо	Очен/ Увеален меланом	ECOG PS 2	CNS метастази	Автоимунно заболяване	Степен 3-4 имуносвър- зани нежелани реакции с анти- CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Отговорите са оценени по RECIST, версия 1.1 за 588/1 008 (58,3%) от пациентите, които продължават лечението през седмица 12 и имат проследяващо сканиране на седмица 12.

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 (нерезектабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойно слъпо проучване фаза 3 (CA209067). Разликите между двете групи на ниволумаб са дескриптивно оценени. Проучването включва възрастни пациенти с потвърден нерезектабилен

меланом стадий III или IV. 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 нерезектабилен 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.

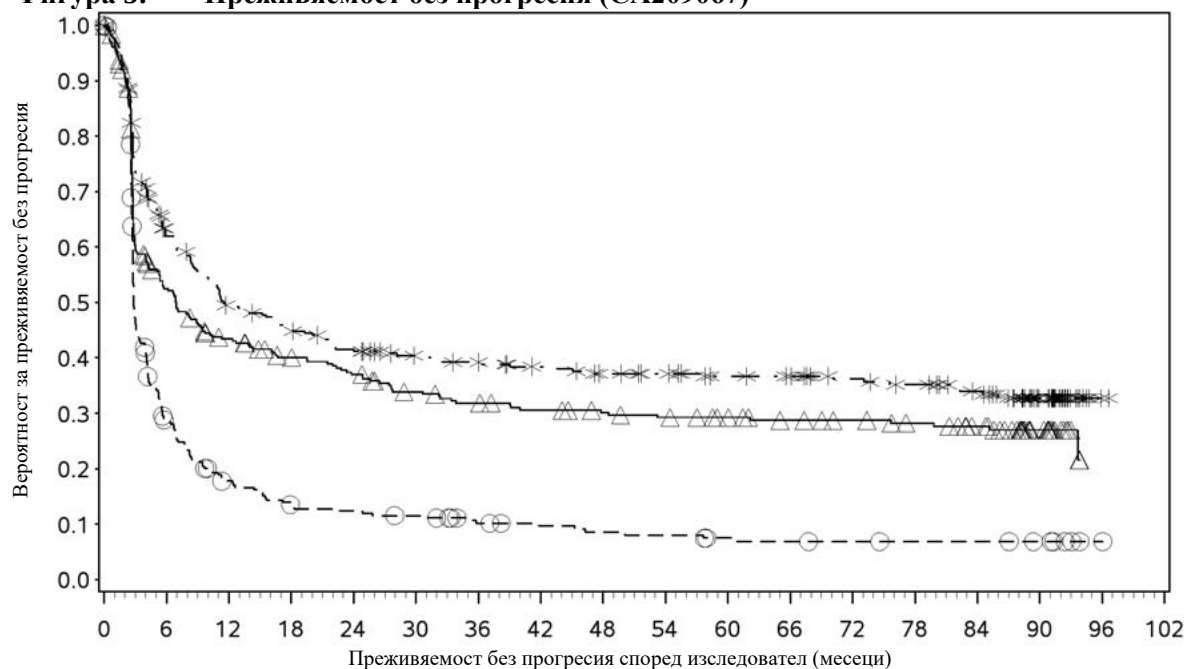
Общо 945 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с ипилимумаб ($n = 314$), ниволумаб като монотерапия ($n = 316$) или ипилимумаб като монотерапия ($n = 315$). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб получават интравенозно ниволумаб 1 mg/kg за 60 минути и интравенозно 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 сравнителното рамо 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 Американския съвместен комитет за рака (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. Първичните показатели са преживяемост без прогресия и OS. ORR и продължителността на отговора също са оценени.

Исходните 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 IV (93%); 58% са със заболяване M1c при включване в 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. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

При първичен анализ (минимално проследяване 9 месеца), медианата на PFS е 6,9 месеца в групата на ниволумаб в сравнение с 2,9 месеца с групата на ипилимумаб (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Медианата на PFS е 11,5 месеца в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, в сравнение с 2,9 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Резултатите за PFS от описателния анализ (при минимален период на проследяване 90 месеца) са показани във Фигура 5 (цялата рандомизирана популация), Фигура 6 (туморна PD-L1 гранична стойност 5%) и Фигура 7 (туморна PD-L1 гранична стойност 1%).

Фигура 5: Преживяемост без прогресия (CA209067)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

314 175 138 126 112 103 99 93 87 84 78 76 70 66 57 33 1 -

Ниволумаб

316 151 120 106 97 84 78 73 69 66 62 57 54 50 44 21 0 -

Ипилимумаб

315 78 46 34 31 28 21 18 16 15 12 11 10 9 9 7 1 -

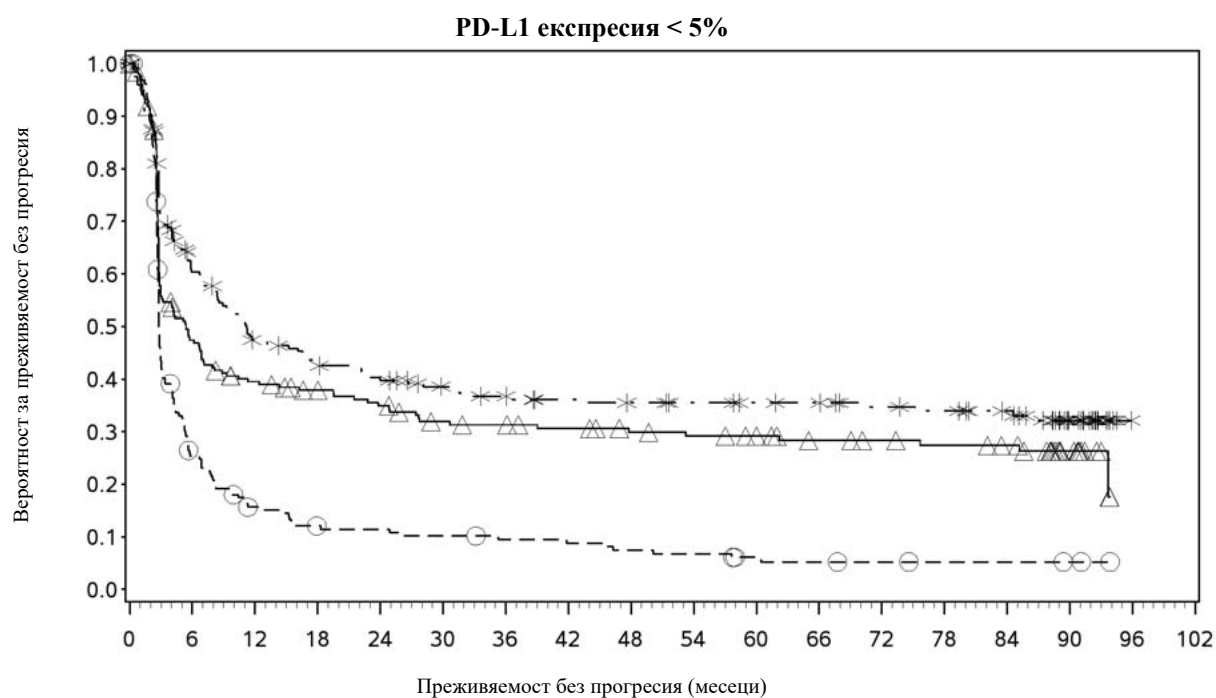
- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 189/314), медиана и 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 49% (44; 55), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 36% (32; 42),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 33% (27; 39)
- △— Ниволумаб (събития: 208/316), медиана и 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 42% (36; 47), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 29% (24; 35),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 27% (22; 33)
- Ипилимумаб (събития: 261/315), медиана и 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 18% (14; 23), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 8% (5; 12),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 7% (4; 11)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Фигура 6: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 127/210), медиана и 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)

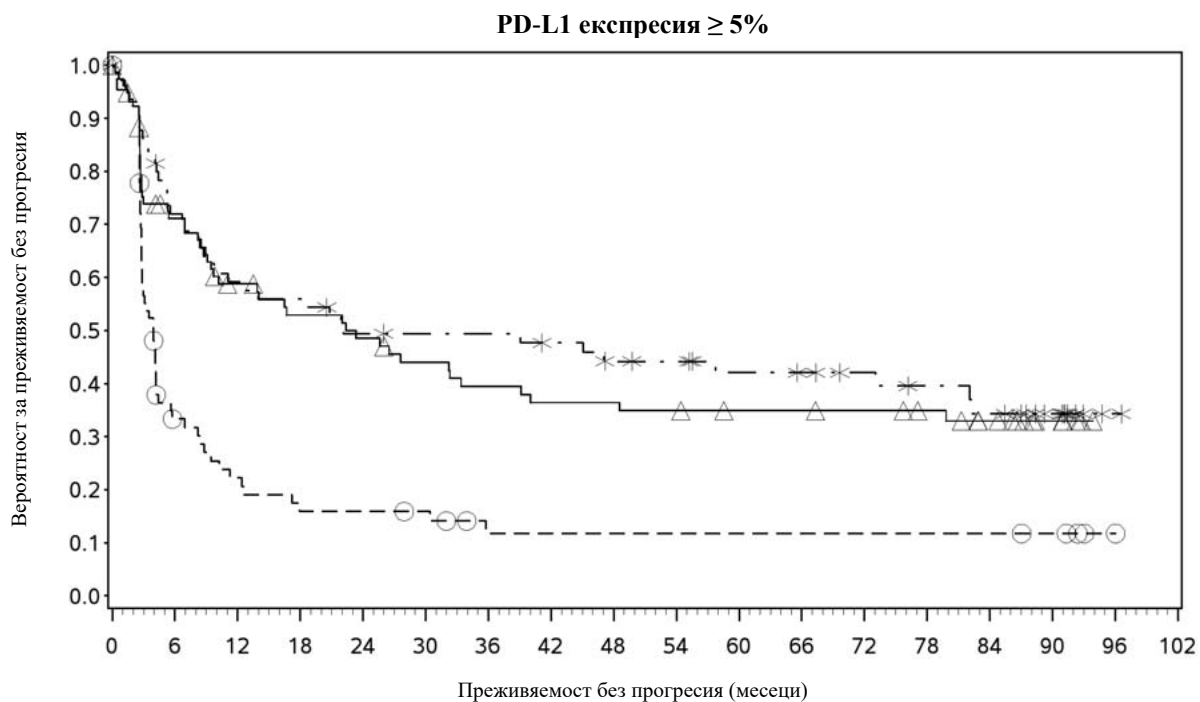
—△— Ниволумаб (събития: 139/208), медиана и 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)

---○--- Ипилимумаб (събития: 171/202), медиана и 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб – коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Ниволумаб

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ипилимумаб

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 36/68), медиана и 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△---

Ниволумаб (събития: 48/80), медиана и 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)

---○---

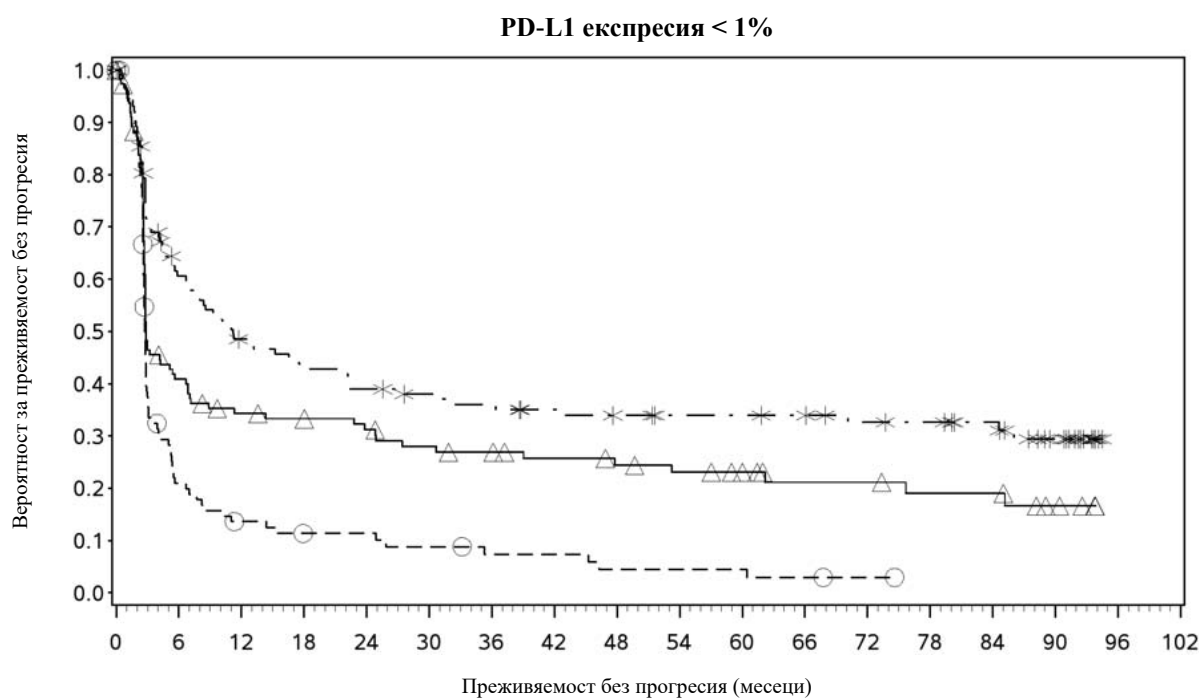
Ипилимумаб (събития: 60/75), медиана и 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Фигура 7: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/123), медиана и 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Ниволумаб (събития: 85/117), медиана и 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

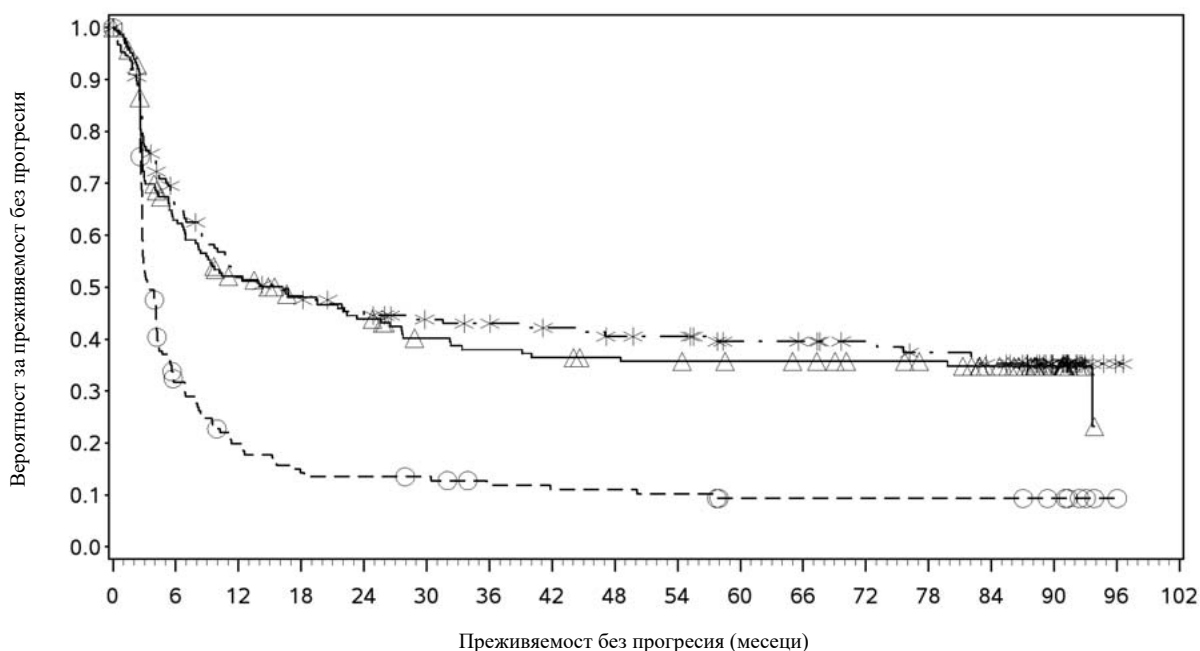
---○--- Ипилимумаб (събития: 94/113), медиана и 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 експресия $\geq 1\%$



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 90/155), медиана и 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)

---△--- Ниволумаб (събития: 102/171), медиана и 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ипилимумаб (събития: 137/164), медиана и 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)

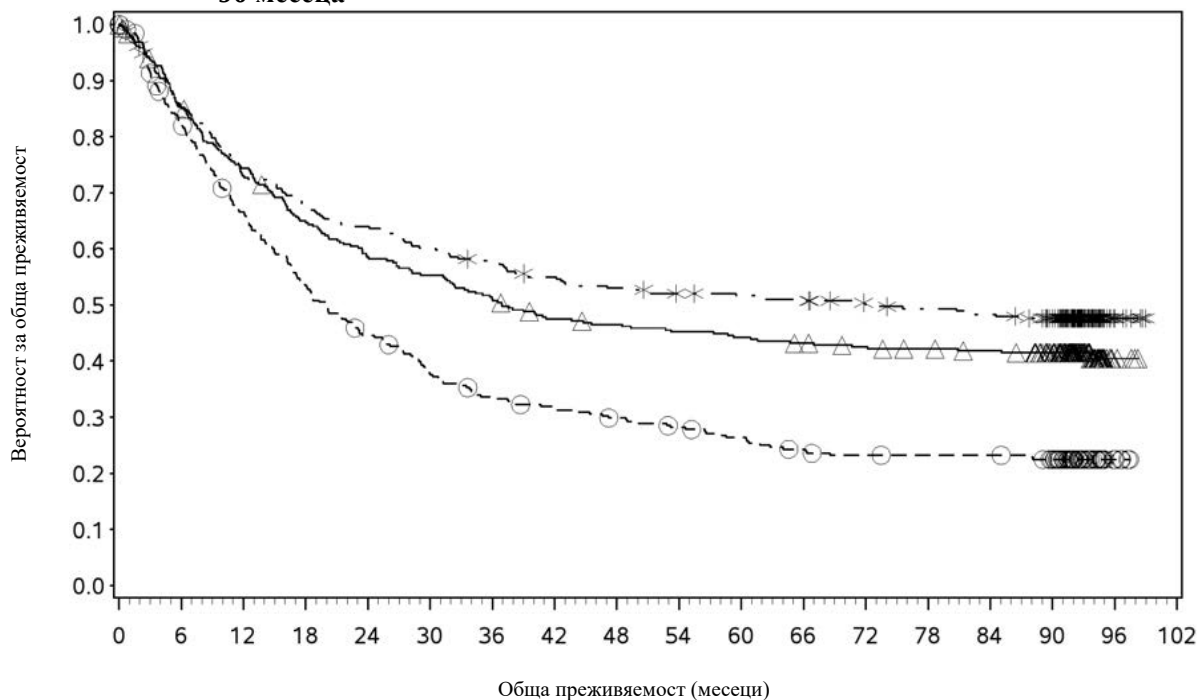
Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Първичният OS анализ е проведен след като всички пациенти са били проследявани минимум 28 месеца. На 28 месеца медианата на OS не е достигната в групата на ниволумаб в сравнение с 19,98 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,63, 98% CI: 0,48; 0,81; p-стойност: < 0,0001). Медианата на OS не е достигната в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с групата на ипилимумаб (HR = 0,55, 98% CI: 0,42; 0,72; p-стойност: < 0,0001).

Резултатите от OS при допълнителен описателен анализ, предприет при минимално проследяване 90 месеца, показват съответствие с първоначалния първичен анализ. OS резултатите от този проследяващ анализ са показани във Фигура 8 (всички рандомизирани), Фигури 9 и 10 (при гранична стойност на туморен PD-L1 5% и 1%).

OS анализът не отчита получените в последствие терапии. Последваща системна терапия е получена съответно при 36,0%, 49,1% и 66,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1 терапия, анти-CTLA-4 антитяло или друга имунотерапия) е получена съответно при 19,1%, 34,2% и 48,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб.

Фигура 8: Обща преживяемост (CA209067) – Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

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

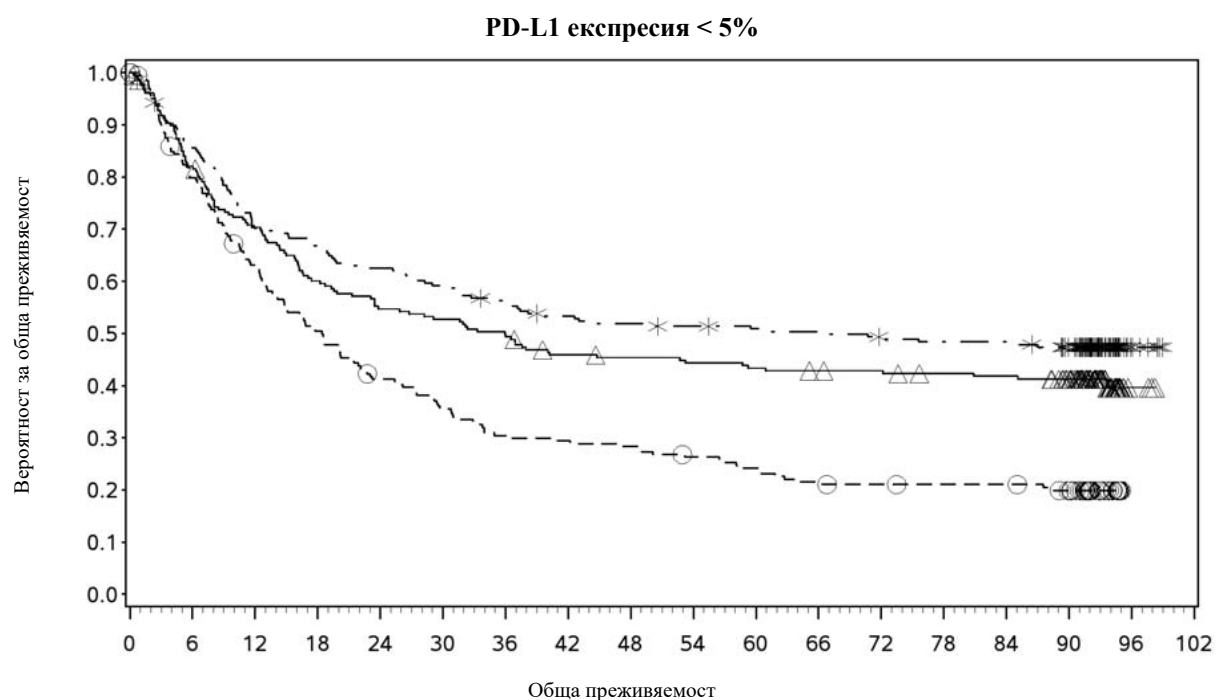
- - - * - - - Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 162/314), медиана и 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 73% (68; 78), 24 месеца: 64% (59; 69), 36 месеца: 58% (52; 63) и 60 месеца: 52% (46; 57) и 90 месеца: 48% (42; 53)
- △— Ниволумаб (събития: 182/316), медиана и 95% CI: 36,93 месеца (28,25; 58,71)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 74% (69; 79), 24 месеца: 59% (53; 64), 36 месеца: 52% (46; 57) и 60 месеца: 44% (39; 50) и 90 месеца: 42% (36; 47)
- - - ○ - - - Ипилимумаб (събития: 235/315), медиана и 95% CI: 19,94 месеца (16,85; 24,61)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 67% (61; 72), 24 месеца: 45% (39; 50), 36 месеца: 34% (29; 39) и 60 месеца: 26% (22; 31) и 90 месеца: 22% (18; 27)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Фигура 9: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067) - Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

Ниволумаб+ипилимумаб

210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Ниволумаб

208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ипилимумаб

202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 109/210), медиана и 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)

—△—

Ниволумаб (събития: 121/208), медиана и 95% CI: 35,94 месеца (23,06; 60,91)

---○---

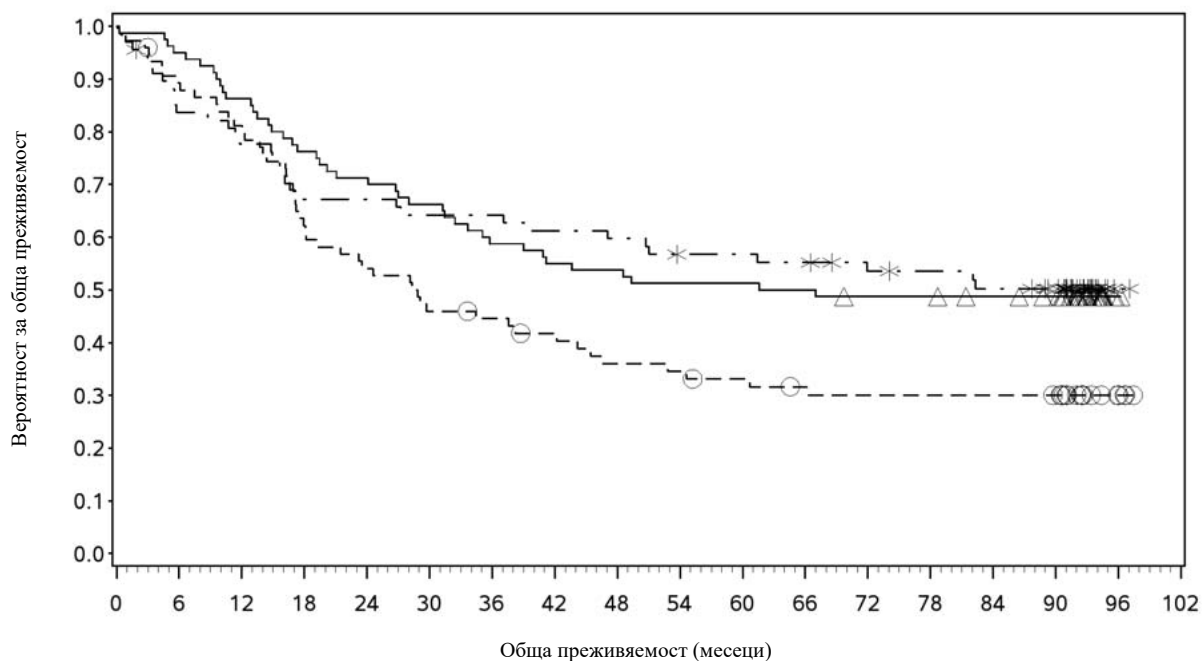
Ипилимумаб (събития: 157/202), медиана и 95% CI: 18,40 месеца (13,70; 22,51)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 експресия $\geq 5\%$



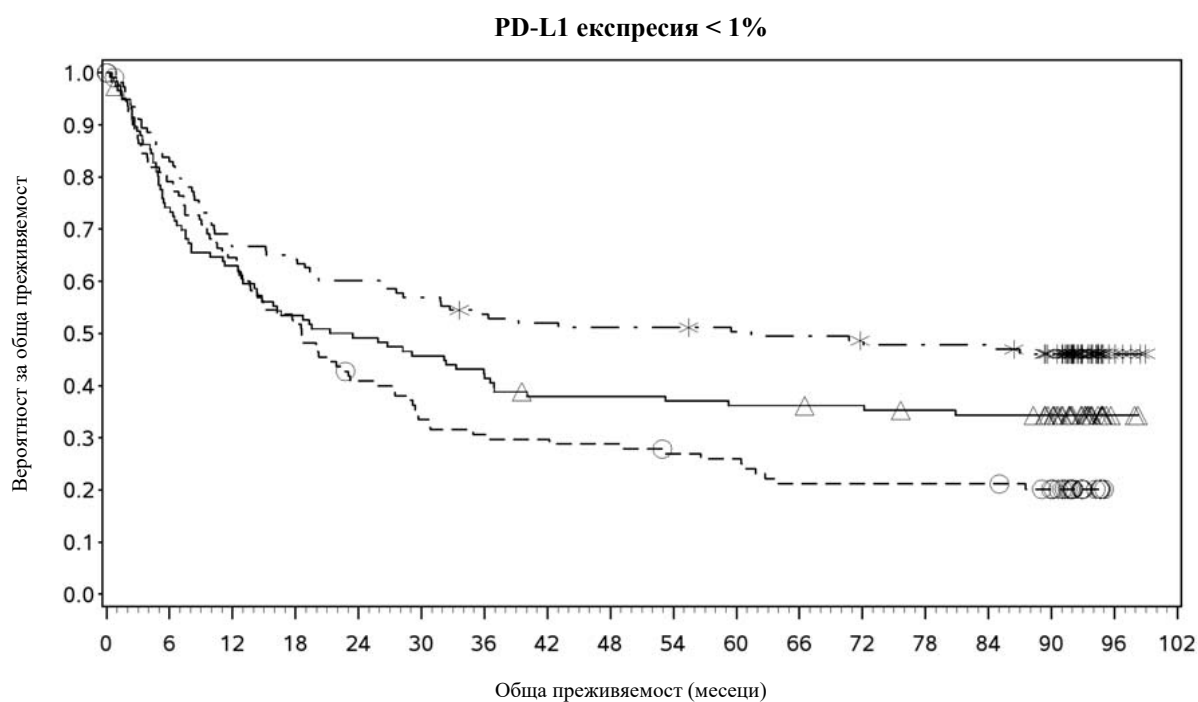
Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 33/68), медиана и 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
 ---△--- Ниволумаб (събития: 41/80), медиана и 95% CI: 64,28 месеца (33,64; N.A.)
 ---○--- Ипилимумаб (събития: 51/75), медиана и 95% CI: 28,88 месеца (18,10; 44,16)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Фигура 10: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067) - Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 66/123), медиана и 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)

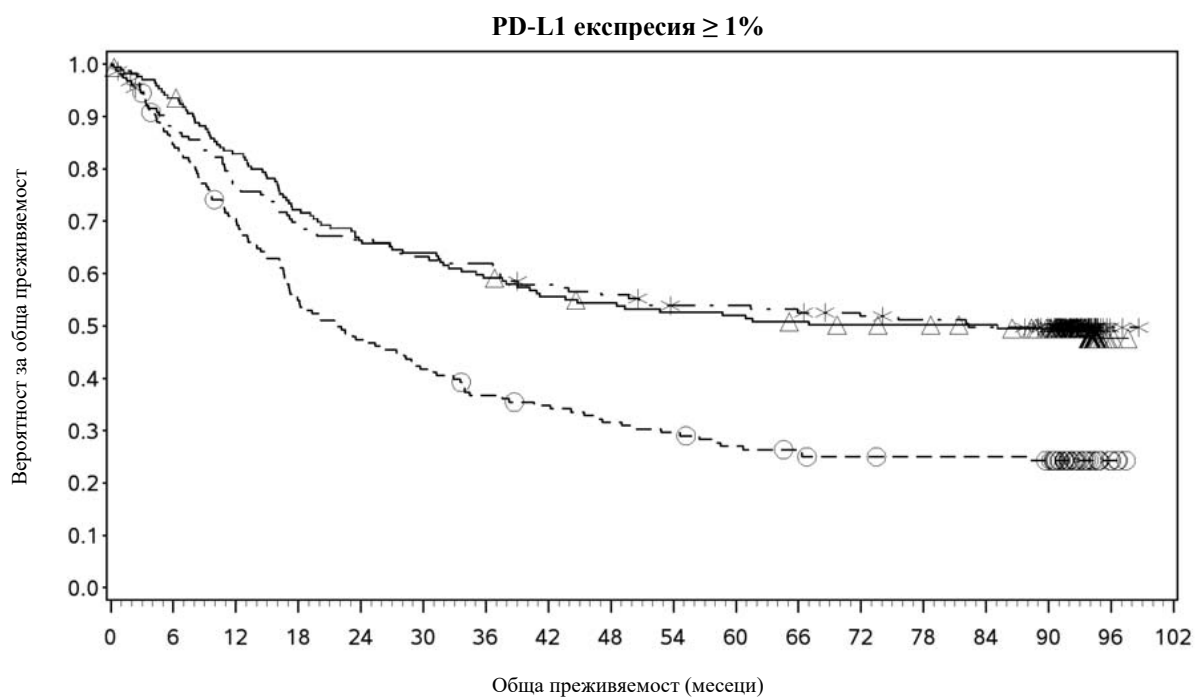
—△— Ниволумаб (събития: 76/117), медиана и 95% CI: 23,46 месеца (13,01; 36,53)

---○--- Ипилимуаб (събития: 87/113), медиана и 95% CI: 18,56 месеца (13,67; 23,20)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)

Ниволумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/155), медиана и 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)

---△--- Ниволумаб (събития: 86/171), медиана и 95% CI: 85,09 месеци (39,00; N.A.)

---○--- Ипилимуаб (събития: 121/164), медиана и 95% CI: 21,49 месеца (16,85; 29,08)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Ниволумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Минималното време на проследяване на ORR анализа е бил 90 месеца. Отговорите са обобщени в Таблица 27.

Таблица 27: Обективен отговор (CA209067)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	ниволумаб (n = 316)	ипилимумаб (n = 315)
Обективен отговор	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Съотношение на шансовете (спрямо ипилимумаб)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Пълен отговор (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Частичен отговор (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Стабилно заболяване (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Продължителност на отговора			
Медиана (диапазон), месеци	N.A. (69,1; N.A.)	90,8 (45,7; N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Дял с ≥ 12 месеца продължителност	68%	73%	44%
Дял с ≥ 24 месеца продължителност	58%	63%	30%
ORR (95% CI) по туморна PD-L1 експресия			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
$\geq 5\%$	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
$\geq 1\%$	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

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 90 месеца.

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 27) след 90-месечно проследяване с най-добър общ отговор от пълен отговор в корелация с подобрена преживяемост.

След 90-месечно проследяване, медианата на продължителност на отговора при пациенти с ниво на туморна PD-L1 експресия $\geq 5\%$ е 78,19 месеца (диапазон: 18,07- N.A.) в рамото на комбинацията, 77,21 месеца (диапазон: 26,25- N.A.) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 31,28 месеца (диапазон: 6,08 – N.A.) в рамото на ипилимумаб. При туморна PD-L1 експресия < 5%, медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 61,93 – N.A.) в рамото на комбинацията са 90,84 месеца (диапазон: 50,43 – N.A.) в рамото на

ниволумаб като монотерапия и 19,25 месеца (обхват: 5,32 - 47,44) 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 експлораторни, 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 90-месечно проследяване, пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат медиана на PFS съответно 16,76 месеца (95% CI: 8,28; 32,0) и 11,7 месеца (95% CI: 7,0; 19,32), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат медиана на PFS съответно 5,62 месеца (95% CI: 2,79; 9,46) и 8,18 месеца (95% CI: 5,13; 19,55). При пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат медиана на PFS съответно 3,09 месеца (95% CI: 2,79; 5,19) и 2,83 месеца (95% CI: 2,76; 3,06).

След 90-месечно проследяване, пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат ORR съответно 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) и 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат ORR съответно 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) и 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). При пациенти, позитивни за BRAF V600 мутацията и BRAF див тип пациенти, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат ORR от 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) и 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

След 90-месечно проследяване при позитивни пациенти за BRAF V600 мутация, медианата на OS не е достигната в рамото на комбинацията и 45,5 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб. Медианата на OS при пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация в рамото на монотерапия с ипилимумаб е била 24,6 месеца. При пациенти с BRAF див тип медианата на OS е 39,06 месеца в рамото на комбинацията, 34,37 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб и 18,5 месеца в рамото на монотерапия с ипилимумаб. OS коефициентите на риска за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия са 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) при пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) при пациенти с BRAF див тип.

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

CA209069 е рандомизирано, двойно сляпо проучване фаза 2, сравняващо комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ипилимумаб като монотерапия при 142 пациенти с авансирал (нерезектабилен 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 2 и 3 година е съответно 68% (95% CI: 56; 78) и 61% (95% CI: 49; 71) за комбинираната терапия (n = 73) и съответно 53% (95% CI: 36; 68) и 44% (95% CI: 28; 60) за ипилимумаб (n = 37).

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Неoadювантно лечение на NSCLC

Рандомизирано, отворено проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия спрямо платина-базирана химиотерапия (CA209816)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с 3 цикъла на платина-базирана химиотерапия са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209816). Проучването включва пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата ECOG,

измеримо заболяване (съгласно RECIST, версия 1.1), което е хистологично потвърден NSCLC стадий IB (≥ 4 cm), II или IIIA (съгласно 7^{-ото} издание на Критерии за стадиране на AJCC/Международен съюз за контрол на рака (7th edition AJCC/Union for International Cancer Control (UICC) staging criteria) и чиито тумори са резектабилни.

Следните критерии за подбор дефинират пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и са представителни за популацията пациенти със стадий II-IIIА съгласно 7^{-ото} издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC: всеки пациент с размер на тумора ≥ 5 cm, всеки пациент със заболяване N1 или N2 (независимо от размера на първичния тумор), пациенти с множество туморни възли в един и същ лоб или различни ипсилатерални лобове, пациенти с тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на висцералната плевра, париеалната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеалния перикард, медиастина, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирация ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината); или тумори, които засягат главния бронх; или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит, който засяга хилусната област или целия бял дроб.

Проучването не включва пациенти, които имат N2 статус и тумори, които също засягат медиастина, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирация ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината, или имат отделен(ни) туморен(ни) възел(ли) в различни ипсилатерални дялове.

От проучването са изключени пациенти с нерезектабилен или метастазирал NSCLC, известни EGFR мутации или ALK транслокации (тестването за EGFR мутации или ALK транслокации не е задължително при включване в проучването), периферна невропатия степен 2 или по-висока, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия. Рандомизацията е стратифицирана по ниво на туморната PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неизмеримо), стадий на заболяването (IB/II спрямо IIIA) и пол (мъже спрямо жени). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Общо 358 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия ($n = 179$), или платина-базирана химиотерапия ($n = 179$). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия са получавали ниволумаб 360 mg, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици до 3 цикъла. Пациентите в рамото на химиотерапия са получавали платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици до 3 цикъла. Платина-базираната химиотерапия се състои, по избор на изследователя, от паклитаксел 175 mg/m² или 200 mg/m² и карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (всяка хистология); пеметрексед 500 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (неплоскоклетъчна хистология); или гемцитабин 1 000 mg/m² или 1 250 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (плоскоклетъчна хистология). В рамото на химиотерапия са включени две допълнителни опции за схеми на лечение: винорелбин 25 mg/m² или 30 mg/m² и цисплатин 75 mg/m²; или доцетаксел 60 mg/m² или 75 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (всяка хистология).

Оценките на тумора са направени на изходно ниво, в рамките на 14 дни след операцията, на всеки 12 седмици след операцията в продължение на 2 години, след това на всеки 6 месеца в продължение на 3 години и всяка година в продължение на 5 години до рецидив или прогресия на заболяването. Първичните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без събития (EFS) въз основа на оценка от заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR) и честота на патологичен пълен отговор (pathological complete response rate, pCR) от заслепен независим патологичен преглед (blinded-independent pathology review, BIPR). OS е основен вторичен измерител на резултата за ефикасност, а експлораторните крайни точки включват осъществимост на операцията.

Като цяло изходните характеристики в ИТТ популацията са балансирани между групите на лечение. Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 34-84) с 51% от пациентите

≥ 65 години и 7% от пациентите ≥ 75 години; 50% от пациентите са от азиатски произход, 47% са бели и 71% са мъже. Изходният скор за функционален статус по ECOG е 0 (67%) или 1 (33%); 50% от пациентите с PD-L1 ≥ 1% и 43% с PD-L1 < 1%; 5% са със заболяване в стадий IB, 17% – в стадий IIA, 13% – в стадий IIB и 64% – в стадий IIIA; 51% са с плоскоклетъчна и 49% са с неплоскоклетъчна хистология, а 89% са бивши/настоящи пушачи. Дефинитивна операция е извършена при 83% от пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и при 75% от пациентите в рамото на химиотерапия. Адювантно системно лечение е получено от 14,8% от пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и от 25% от пациентите в рамото на химиотерапия.

Окончателният анализ на pCR и предварително определеният междинен анализ на EFS (минимално проследяване 21 месеца) при всички рандомизирани пациенти показват статистически значимо подобрение по отношение на pCR и EFS при пациентите, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия. Честотата на отговор по отношение на pCR е 24% в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и 2,2% в рамото на химиотерапия (разлика в pCR 21,6; 99% CI: 13,0; 30,3; съотношението на шансовете за pCR 13,9; 99% CI: 3,49; 55,75; стратифицирана p-стойност < 0,0001). Медианата на EFS е 31,6 месеца в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия (HR = 0,63; 97,38% CI: 0,43; 0,91; стратифицирана log-rank p-стойност 0,0052). При предварително определения междинен анализ HR за OS (минимално проследяване 21 месеца) е 0,57% (99,67% CI: 0,30; 1,07) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

При окончателния анализ на OS с минимално проследяване 59,9 месеца HR за OS е 0,72 (95,18% CI: 0,52; 1,00) със статистически значима p-стойност 0,0479 (стратифициран log-rank тест) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

Експлораторен анализ по подгрупи по отношение на туморна PD-L1 експресия и стадий на заболяването

Основните резултати за ефикасност за подгрупата на пациентите с туморна PD-L1 експресия ≥ 1% и заболяване стадий II-IIIА от експлораторен анализ с минимално време на проследяване 32,9 месеца са обобщени в Таблица 28.

Таблица 28: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 ≥ 1% и заболяване стадий II-IIIА* (CA209816)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 81)	химиотерапия (n = 86)
Преживяемост без събития според BICR		
Събития	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Коефициент на риск ^a (95% CI)		0,49 (0,29; 0,83)
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
Патологичен пълен отговор според VIPR		
Отговори (95% CI) ^b	26 (32,1%) (22,2; 43,4)	2 (2,3%) (0,3; 8,1)
Разлика на pCR (95% CI) ^c	29,8% (19,0; 40,7)	

^a Въз основа на нестратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

^b Оценки по Kaplan-Meier

^c Въз основа на метода на Clopper и Pearson.

^d Двустранният 95% доверителен интервал за некоригираната разлика е изчислен с използване на метода на Newcombe.

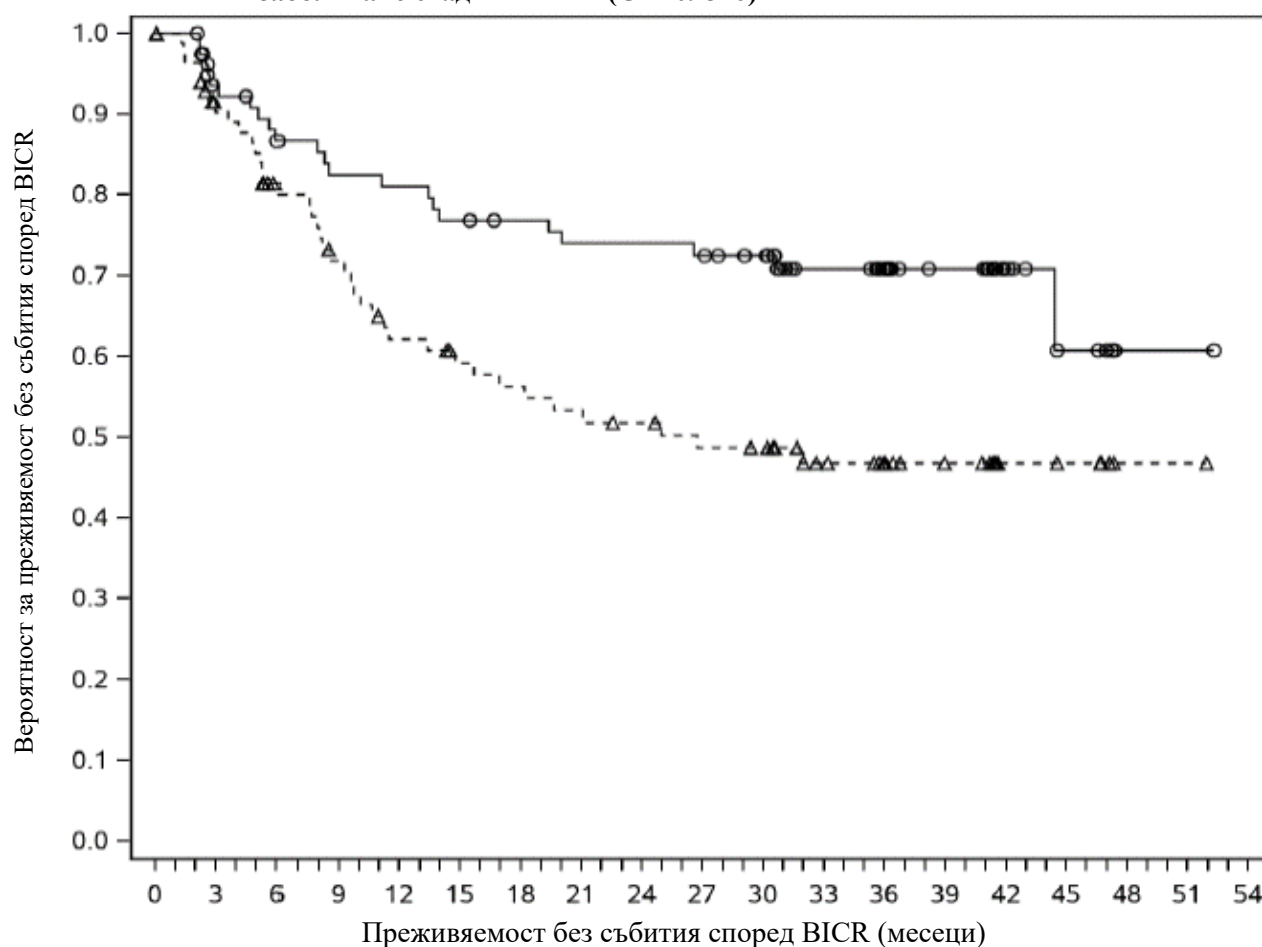
* 7^о издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC.

Минималното проследяване за EFS е 32,9 месеца, дата на заключване на данните: 06 септември 2022 г.

Дата на заключване на данните за pCR: 28 юли 2020 г.

Кривите на Kaplan-Meier за EFS за подгрупата пациенти с туморна PD-L1 експресия ≥ 1% и заболяване стадий II-IIIА с минимално проследяване 32,9 месеца са показани на Фигура 11.

Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за EFS при пациенти с туморна PD-L1 $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА (CA209816)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 22/81), медиана и 95% CI: NR (44,42; NR)

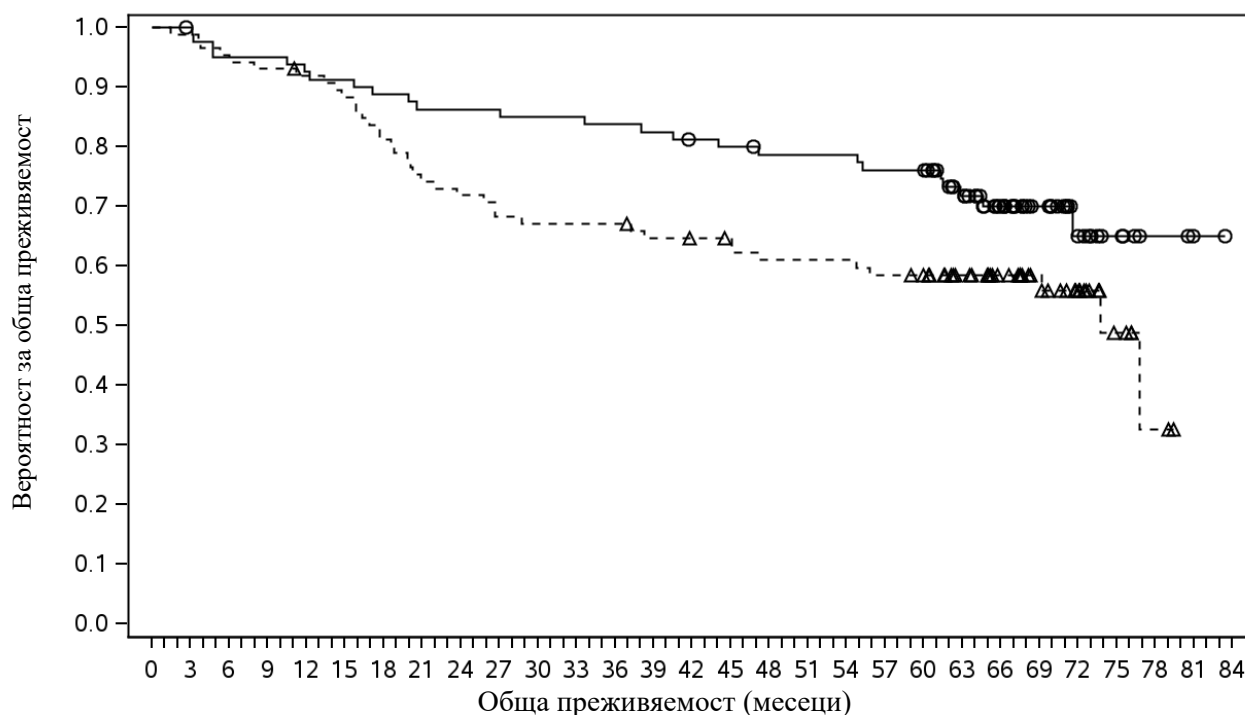
---△--- Химиотерапия (събития: 39/86), медиана на 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Въз основа на дата на заключение на данните: 06 септември 2022 г., минимално проследяване 32,9 месеца

По време на актуализирания анализ на EFS е извършен междинен анализ на OS (минимално проследяване 32,9 месеца). Експлораторният, описателен HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА е 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

При окончателния анализ (минимално проследяване 59,9 месеца) HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА е 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия. Съответните криви на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 12.

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 $\geq 1\%$ и заболяване от стадий II-IIIА (CA209816)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Химиотерапия

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 24/81), медиана и 95% CI: NR (71,59; NR)

---△--- Химиотерапия (събития: 38/86), медиана и 95% CI: 73,72 (47,34; NR)

Въз основа на дата на заключване на данните: 23 януари 2025 г., минимално проследяване 59,9 месеца

Неoadювантно и адювантно лечение на NSCLC

Рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 на неoadювантно лечение с ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия спрямо платина-базирана химиотерапия и адювантно лечение с ниволумаб като монотерапия спрямо плацебо (CA20977T)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия за 4 цикъла, последвано от ниволумаб монотерапия, са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване (CA20977T). В проучването са включени пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, чиито тумори са резектабилни, подозирани или хистологично потвърдени NSCLC стадий IIА (> 4 cm) до IIIB (T3-T4 N2) (съгласно 8^{-ото} издание на ръководството за стадиране на Американския съвместен комитет за рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC)). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Следните критерии за подбор дефинират пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и са представителни за популацията пациенти със стадий IIА-IIIB съгласно 8^{-ото} издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC: всеки пациент с размер на тумора > 4 cm, всеки пациент със заболяване N1 или N2 (независимо от размера на първичния тумор), пациенти с множество туморни възли в един и същ лоб или различни ипсилатерални лобове, пациенти с тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на висцералната плевра, париеталната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирация ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината); или

тумори, които засягат главния бронх; или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит, който засяга хилусната област или целия бял дроб.

От проучването са изключени пациенти с нерезектабилен или метастазирал NSCLC, EGFR мутации или известни ALK транслокации (тестването за ALK транслокации не е задължително при включване в проучването), мозъчни метастази, периферна невропатия степен 2 или по-висока, интерстициална белодробна болест или активен, неинфекциозен пневмонит (симптоматичен и/или изискващ лечение), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия.

Общо 461 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия, последвано от ниволумаб монотерапия (n = 229), или платина-базирана химиотерапия, последвана от плацебо (n = 232). В неoadювантната фаза пациентите получават или ниволумаб 360 mg, приложен интравенозно в продължение на 30 минути и двойна платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици, или плацебо и двойна платина-базирана химиотерапия, приложена на всеки 3 седмици, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност за до 4 цикъла. Пациентите в двете рамена на лечение могат да получават постоперативна лъчетерапия (post-operative radiation therapy, PORT) като стандартно лечение. В адювантната фаза в рамките на 90 дни след операцията пациентите получават или ниволумаб 480 mg интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването, рецидив или неприемлива токсичност за до 13 цикъла. Платина-базираната химиотерапия се състои от паклитаксел 175 mg/m² или 200 mg/m² и карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (всякаква хистология); пеметрексед 500 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (неплоскоклетъчна хистология); или цисплатин 75 mg/m² и доцетаксел 75 mg/m² (плоскоклетъчна хистология).

Стратификационните фактори при рандомизацията са ниво на туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ спрямо неопределима/неоценима), стадий на заболяването (стадий II спрямо стадий III) и туморна хистология (плоскоклетъчна спрямо непласкоклетъчна). Нивата на туморна PD-L1 експресия са оценени с използване на теста PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Оценки на тумора са направени на изходното ниво, в рамките на 14 дни след последната доза неoadювантно лечение и преди операцията, в рамките на 7 дни преди началото на адювантното лечение след операцията, на всеки 12 седмици след първата доза адювантно лечение за 2 години, след което на всеки 24 седмици за период до 5 години до рецидив на заболяването или прогресия, потвърдена чрез BICR.

От 442 пациенти в CA20977T 256 (58%) са с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ въз основа на теста PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон: 35 до 86), като 55% от пациентите са ≥ 65 години и 7% са ≥ 75 години, 69% от пациентите са бели, 28% са от азиатски произход, 2% са чернокожи и 75% са мъже. Скорът за функционален статус по ECOG на изходно ниво е 0 (59%) или 1 (41%); 36% са със заболяване в стадий II и 63% - в стадий III; 24% са с N1 и 39% са с N2; 25% са със засягане на един лимфен възел, а 14% са със засягане на множество лимфни възли; 61% са с тумори с плоскоклетъчна хистология и 39% са с тумори с непласкоклетъчна хистология, а 91% са бивши/настоящи пушачи.

Седемдесет и осем процента от пациентите в рамото на неoadювантно лечение с ниволумаб в комбинация с двойна платина-базирана химиотерапия, последвано от адювантно лечение с ниволумаб, са с дефинитивна операция в сравнение със 77% от пациентите в рамото на неoadювантно плацебо и двойна платина-базирана химиотерапия, последвана от плацебо. Приблизително 5% от пациентите във всяко рамо на лечение получават PORT.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемост без събития (EFS) въз основа на оценка от BICR. Допълнителните измерители на резултата за ефикасност включват обща преживяемост (OS), патологичен пълен отговор (pCR) и значим патологичен отговор, оценени чрез заслепен независим патологичен преглед (BIPR).

При предварително определения междинен анализ при всички рандомизирани пациенти с медиана на проследяването 25,4 месеца (диапазон: 15,7-44,2 месеца) проучването доказва статистически значимо подобрене на EFS. Медианата на EFS не е достигната (95% CI: 28,94; NE) в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб и е 18,43 месеца (95% CI: 13,63; 28,06) в рамото на химиотерапия/плацебо (HR = 0,58; 97,36% CI: 0,42; 0,81; стратифицирана log-rank p-стойност 0,00025). При предварително определения междинен анализ при всички рандомизирани пациенти с медиана на проследяването 41 месеца (диапазон: 31,3-59,8 месеца) медианата на OS не е достигната както в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб, така и в рамото на плацебо с химиотерапия/плацебо (HR = 0,85; 97,63% CI: 0,58; 1,25).

Експлораторен анализ по подгрупи по отношение на туморна PD-L1 експресия

EFS за подгрупата пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$, с медиана на проследяването 41 месеца (диапазон: 31,3-59,8 месеца) е представена в Таблица 29 и Фигура 13.

Таблица 29: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)

	ниволумаб с химиотерапия/ниволумаб (n = 128)	плацебо с химиотерапия/плацебо (n = 128)
Преживяемост без събития (EFS) според BICR		
Събития (%)	47 (37%)	70 (55%)
Медиана (месеци) ^a (95% CI)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

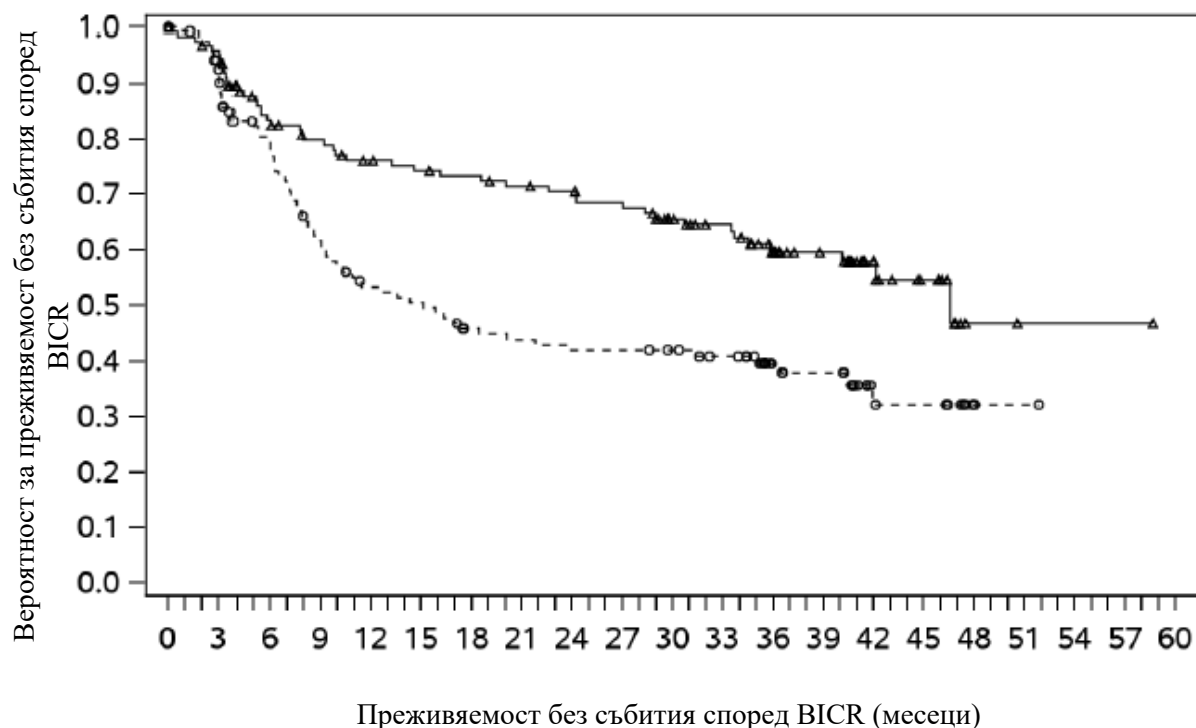
NE = не може да бъде определено

Минималното проследяване за EFS е 31,3 месеца, дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г.

^a Изчисление по Kaplan-Meier

^b Въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier за EFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Плацебо + химиотерапия/плацебо

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

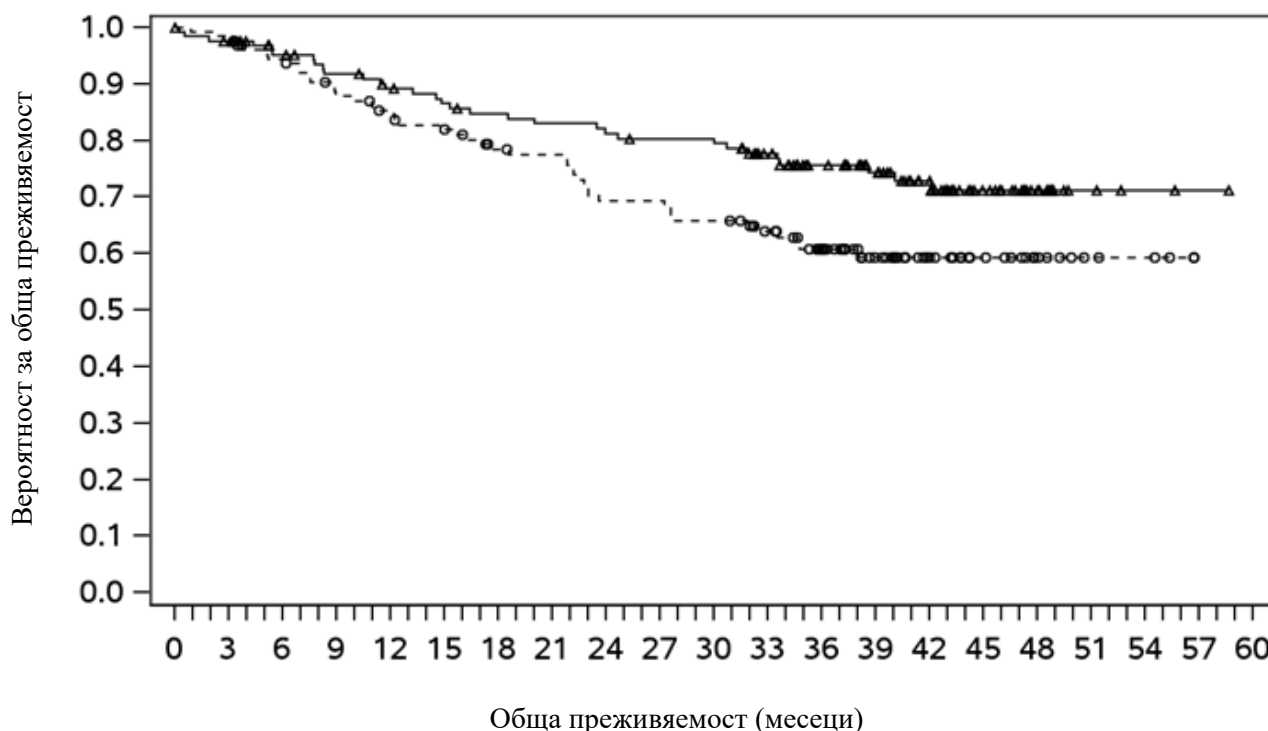
—△— Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб (събития: 47/128), медиана и 95% CI: 46,55 (35,81; NE)

---○--- Плацебо + химиотерапия/плацебо (събития: 70/128), медиана и 95% CI: 15,08 (9,33; 31,41)

Въз основа на дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г. минимално време на проследяване 31,3 месеца.

По време на актуализирания анализ на EFS е извършен междинен анализ на OS (минимално проследяване 31,3 месеца). Експлораторният описателен HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ е 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) за рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб спрямо рамото на плацебо с химиотерапия/плацебо. Кривите на Kaplan-Meier за OS за подгрупа пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ са показани на Фигура 14.

Фигура 14: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Плацебо + химиотерапия/плацебо

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб (събития: 31/128), медиана и 95% CI: NR

---○--- Плацебо + химиотерапия/плацебо (събития: 46/128), медиана и 95% CI: NR (38,08; NE)

Въз основа на дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г. минимално време на проследяване 31,3 месеца.

Първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 2 цикъла на платина-базирана химиотерапия спрямо 4 цикъла на платина-базирана химиотерапия (CA2099LA)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици и 2 цикъла на платина-базирана химиотерапия са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099LA). Проучването включва пациенти (на 18 години или повече) с хистологично потвърден неплюскоклетъчен или плюскоклетъчен стадий IV или рецидивиращ NSCLC (по 7-ма класификация на International Association for the Study of Lung Cancer), функционален статус по ECOG 0 или 1 и без предшестваща противоракова терапия (включително EGFR и ALK инхибитори). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациенти със сенсibiliзирани EGFR мутации или ALK транслокации, активни (нелекувани) мозъчни метастази, карциноматозен менингит, активно аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Пациентите с лекувани метастази в мозъка са отговаряли на изискванията, ако неврологичният им статус се е върнал към изходното ниво най-малко 2 седмици преди включването, или са преустановили приема на кортикостероиди, или са на стабилна или намаляваща доза < 10 mg еквиваленти на преднизон дневно. Рандомизирането е стратифицирано според хистологията (плюскоклетъчна спрямо неплюскоклетъчна), ниво на PD-L1 експресия на тумора ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$) и пол (мъже спрямо жени).

Общо 719 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и платина-базирана химиотерапия ($n = 361$), или платина-базирана химиотерапия ($n = 358$). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и платина-базирана химиотерапия получават ниволумаб 360 mg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици, в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 6 седмици и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици за 2 цикъла. Пациентите в рамото за химиотерапия са получавали платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла; пациентите с непlosкоклетъчен карцином са могли да получат по избор поддържаща терапия с пеметрексед.

Платина-базирана химиотерапия се състои от карбоплатин (AUC 5 or 6) и пеметрексед 500 mg/m²; или цисплатин 75 mg/m² и пеметрексед 500 mg/m² за непlosкоклетъчен NSCLC; или карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел 200 mg/m² за плоскоклетъчен NSCLC.

Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Лечението може да продължи след прогресирането на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и се счита, че има клинична полза според изследователя. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелано събитие, приписвано на ипилимумаб, имат право да продължат монотерапията с ниволумаб. Оценка на тумора се извършват на всеки 6 седмици след първата доза от лечението през първите 12 месеца, след това на всеки 12 седмици, до прогресия на заболяването или прекратяване на лечението.

Исходните характеристики на CA2099LA като цяло са балансирани във всички групи на лечение. Медианата на възраст е 65 години (диапазон: 26-86) с 51% ≥ 65 години и 10% ≥ 75 години. По-голямата част от пациентите са бели (89%) и мъже (70%). Исходният функционален статус по ECOG е 0 (31%) или 1 (68%), 57% от пациентите с PD-L1 $\geq 1\%$ и 37% с PD-L1 $< 1\%$, 31% са с плоскоклетъчна и 69% са с непlosкоклетъчна хистология, 17% имат метастази в мозъка, а 86% са бивши/настоящи пушачи. Нито един пациент не е получавал преди това имунотерапия.

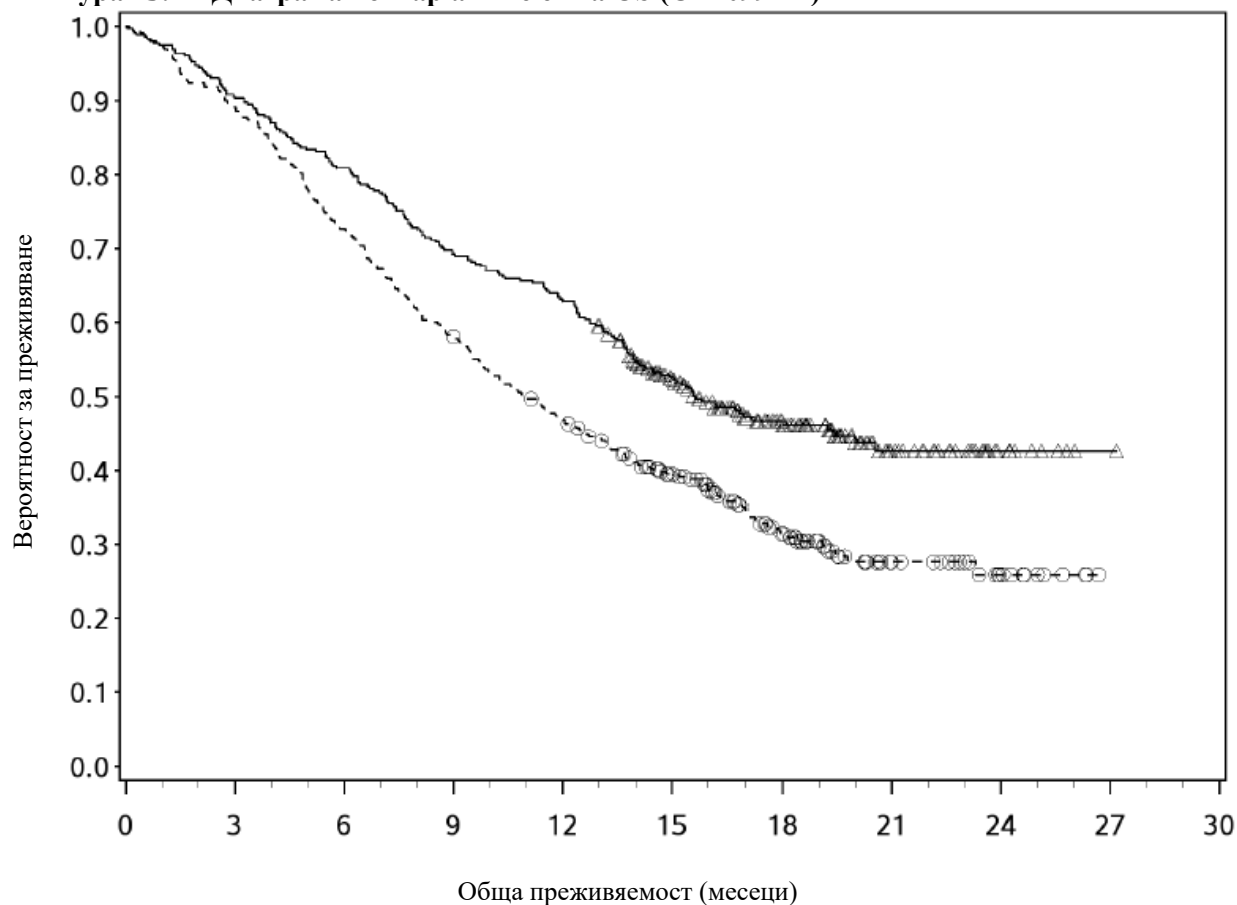
Първичният измерител на резултата за ефикасност на CA2099LA е OS. Допълнителни крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителността на отговора, оценена чрез BICR.

Проучването демонстрира статистически значима полза при OS, PFS и ORR за пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и платина-базирана химиотерапия, в сравнение с платина-базирана химиотерапия при предварително уточнен междинен анализ, когато са наблюдавани 351 събития (87% от планирания брой събития за окончателен анализ). Минималното проследяване за OS е 8,1 месеца.

Резултатите за ефикасност са показани на Фигура 15 (актуализиран анализ на OS с минимално време на проследяване 12,7 месеца) и Таблица 30 (първичен анализ с минимално проследяване 8,1 месеца).

Направен е актуализиран анализ на ефикасността, когато всички пациенти са с минимално време на проследяване 12,7 месеца (виж Фигура 15). По време на този анализ коефициентът на риск за OS е 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80), а коефициентът на риск за PFS е 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Фигура 15: Диаграма по Kaplan-Meier на OS (CA2099LA)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Химиотерапия

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия (събития: 190/361), медиана и 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Химиотерапия (събития: 242/358), медиана и 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Таблица 30: Резултати за ефикасност (CA2099LA)

	ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия (n = 361)	химиотерапия (n = 358)
Обща преживяемост		
Събития	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Коефициент на риск (96,71% CI) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Стратифицирана log-rank p-стойност ^b	0,0006	
Медиана (месеци) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Честота (95% CI) на 6 месеца	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	ниволумаб + ипилимумаб + химиотерапия (n = 361)	химиотерапия (n = 358)
Преживяемост без прогресия		
Събития	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Коефициент на риск (97,48% CI) ^а		0,70 (0,57; 0,86)
Стратифицирана log-rank p-стойност ^б		0,0001
Медиана (месеци) ^г (95% CI)	6,83 (5,5; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Честота (95% CI) на 6 месеца	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Честота на обективен отговор^д		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Стратифициран CMH тест p-стойност ^е		0,0003
Пълен отговор (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Частичен отговор (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Продължителност на отговора		
Медиана (месеци) (95% CI) ^г	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% с продължителност ≥ 6 месеца ^ж	74	41

^а базиран на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

^б p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,0329 за този междинен анализ.

^в p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,0252 за този междинен анализ.

^г Оценка по Kaplan-Meier.

^д Съотношение на пълен или частичен отговор; CI въз основа на метода на Clopper и Pearson.

^е p-стойността се сравнява с разпределената алфа от 0,025 за този междинен анализ.

^ж Въз основа на оценките на Kaplan-Meier за продължителността на отговора.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Последваща системна терапия е приложена съответно при 28,8% и 41,1% от пациентите в рамената с комбинация и с химиотерапия. Последваща имунотерапия (включително анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA4) е приложена съответно при 3,9% и 27,9% от пациентите в рамената с комбинация и с химиотерапия.

В проучване CA2099LA, подгрупов описателен анализ по отношение на химиотерапията, ползата по отношение на OS е показана при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия със плоскоклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) и при пациенти с неплоскоклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Таблица 31 обобщава резултатите за ефикасност по отношение на OS, PFS и ORR чрез туморна PD-L1 експресия в предварително зададени анализи на подгрупи.

Таблица 31: Резултати за ефикасност чрез туморна PD-L1 експресия (CA2099LA)

	ниволумаб + ипили- мумаб + химио- терапия	химио- тера- пия	ниволумаб + ипили- мумаб + химио- терапия	химио- тера- пия	ниволумаб + ипили- мумаб + химио- терапия	химио- тера- пия	ниволумаб + ипили- мумаб + химио- терапия	химио- тера- пия
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% до 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS Коефи- циент на риск (95% CI) ^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS Коефи- циент на риск (95% CI) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Коефициент на риск базиран на нестратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

Общо 70 пациенти с NSCLC на възраст ≥ 75 години са включени в проучване CA2099LA (37 пациенти в рамото с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия и 33 пациенти в рамото с химиотерапия). В тази подгрупа на проучването се наблюдава HR от 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) при OS и HR от 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) при PFS за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия спрямо химиотерапия. ORR в рамото с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия е 27,0% и 15,2% в рамото с химиотерапия. Четиридесет и три процента от пациентите на възраст ≥ 75 години са преустановили лечението с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия. Данните за ефикасност и безопасност на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия са ограничени при тази популация пациенти.

В подгруповия анализ се наблюдава намалена полза по отношение на преживяемостта при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия в сравнение с химиотерапия при пациенти, които никога не са били пушачи. Поради малкия брой пациенти обаче не може да се направят окончателни заключения от тези данни.

Лечение на NSCLC след предшествваща химиотерапия

Плоскоклетъчен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209017)

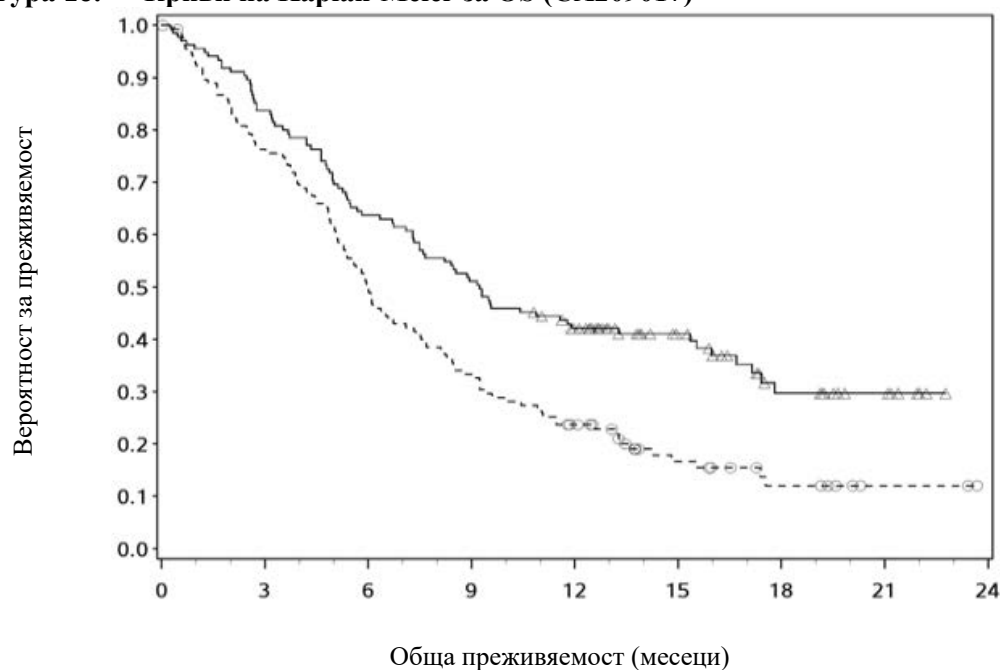
Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен плоскоклетъчен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209017). Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са имали прогресия в хода на лечението или след една предишна двойна платина-базирана схема на химиотерапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активно аутоимунно 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 до развитие на непоносимост. 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 като цяло 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 16.

Фигура 16: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209017)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Доцетаксел

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 86/135), медиана и 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Доцетаксел (събития: 113/137), медиана и 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

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 62,6 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 32.

Таблица 32: Резултати за ефикасност (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Първичен анализ		
Минимално време на проследяване: 10,6 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Коефициент на риск		0,59
95% 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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Съотношение на шансовете (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-стойност		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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Актуализиран анализ		
Минимално време 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)
Честота (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 продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия		
Честота (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
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 62,6 месеца		
Обща преживяемост^a		
Събития	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Коефициент на риск		0,62
95% CI		(0,48; 0,79)
Честота (95% CI) на 60 месеца	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Потвърден обективен отговор	20,0%	8,8%
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия		
Честота (95% CI) на 60 месеца	9,4 (4,8; 15,8)	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 подобрение 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 плоскоклетъчен NSCLC, след две или повече линии на терапия;

приложени са сходни критерии за включване както при проучване CA209017. Ниволумаб 3 mg/kg показва ORR 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 съгласно RECIST, версия 1.1. Изчислената степен на преживяемост за 1 година е 41%.

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209171)

Проучване CA209171 е отворено проучване с едно рамо за монотерапия с ниволумаб при пациенти с предишно лечение на авансирал или метастатичен плоскоклетъчен NSCLC. Първичната крайна точка е безопасността, а ефикасността е вторична крайна точка. От 811 лекувани пациенти, 103 (13%) са имали скор 2 за функционален статус по ECOG, 686 (85%) са били на възраст < 75 години и 125 (15%) са били на възраст ≥ 75 години. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност при всички лекувани пациенти и общият профил на безопасност е сходен в подгрупите. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя на ORR са представени в Таблица 33 по-долу.

Таблица 33: ORR основана на пациенти, подлежащи на оценка на отговора - общо и по подгрупи (CA209171)

Резултати	Общо	ECOG PS 2	< 75 години	≥ 75 години
N отговорили/ N оценени ^a	66/671	1/64	55/568	11/103
(%)	(9,8)	(6,1)	(9,7)	(10,7)
95% CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a включва потвърдени и непотвърдени отговори, сканирането е било задължително само през седмица 8/9 и през седмица 52.

^b CR+PR, доверителен интервал, изчислен по метода Clopper и Pearson.

Неплоскоклетъчен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209057)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен непласкоклетъчен 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-базирана 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.

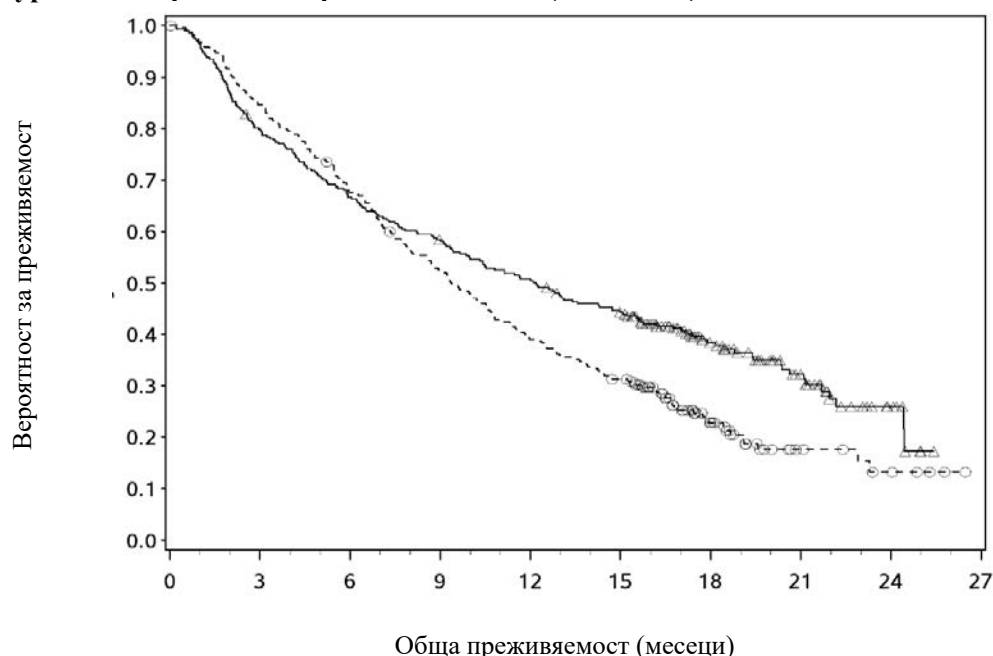
Общо 582 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици (n = 292), или доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n = 290). Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Извършено е оценяване 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. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест 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.

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 17.

Фигура 17: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209057)



Брой пациенти в риск

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

—△— Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 190/292), медиана и 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)
 ---○--- Доцетаксел (събития: 223/290), медиана и 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

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 34.

Таблица 34: Резултати за ефикасност (CA209057)

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Предварително определен междинен анализ		
Минимално време 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

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Медиана (95% CI) месеци	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Честота (95% CI) на 12 месеца	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Потвърден обективен отговор	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(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 риск	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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^a		
Събития	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Коефициент на риск ^a	0,75	
(95% CI)	(0,63, 091)	
Честота (95% CI) на 24 месеца	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Потвърден обективен отговор	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(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		
Честота (95% CI) на 24 месеца	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 62,7 месеца		
Обща преживяемост^г		
Събития	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Коефициент на риск ^а (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Честота (95% CI) на 60 месеца	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Преживяемост без прогресия		
Честота (95% CI) на 60 месеца	7,5 (4,5; 11,4)	Всички пациенти са или с прогресия или цензурирани или не са открити за проследяване

^а Произлиза от стратифициран пропорционален модел на риск.

^б 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.

^в Шестнадесет пациенти (6%), рандомизирани на доцетаксел, са прехвърлени по различно време към терапия с ниволумаб.

^г Седемнадесет 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 35 обобщава резултатите за ORR и OS по туморна PD-L1 експресия.

Таблица 35: ORR и OS по туморна PD-L1 експресия (CA209057)

PD-L1 експресия	ниволумаб	доцетаксел	
ORR по туморна PD-L1 експресия			
Минимално време 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)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% 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)
≥ 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)
≥ 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			
Минимално време на проследяване: 13,2 месеца			
	Брой събития (брой пациенти)		Нестратифициран коефициент на риск (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% до < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 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			
Минимално време на проследяване: 24,2 месеца			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Актуализиран анализ			
Минимално време на проследяване: 62,7 месеца			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc анализ; резултатите трябва да се интерпретират внимателно, поради малкия размер на извадката в рамките на подгрупите и че по време на проучването, анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmaDx 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, експлораторен 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 активирации мутации; въпреки това, поради малкия брой на пациентите, не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с химиотерапия (CA209743)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209743). Проучването включва пациенти (на възраст 18 или повече години) с хистологично потвърден и нелекуван до момента злокачествен мезотелиом на плеврата с епителиоидна или неепителиоидна хистология, с функционален статус по скалата на ECOG 0 или 1 и неподлагани на палиативна лъчетерапия в рамките на 14 дни от първата терапия в проучването. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1-статус.

Пациентите с примитивен мезотелиом на перитонеума, перикарда, тестиса или туника вагиналис, интерстициална белодробна болест, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия и мозъчни метастази (освен ако не са подлагани на хирургична резекция или стереотактична лъчетерапия и без еволюиране в рамките на 3 месеца преди включването в проучването) са изключени от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по хистология (епителиоиден спрямо саркоматоиден или смесен хистологичен подтип) и пол (мъже спрямо жени).

Общо 605 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (n=303) или химиотерапия (n=302). Пациентите от групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са получавали ниволумаб 3 mg/kg в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия на всеки 2 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия на всеки 6 седмици за до 2 години. Пациентите от групата на химиотерапия са получавали до 6 цикъла химиотерапия (всеки цикъл с продължителност 21 дни). Химиотерапията се състои от цисплатин 75 mg/m² и пеметрексед 500 mg/m² или карбоплатин AUC 5 и пеметрексед 500 mg/m².

Лечението е продължило до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Лечението може да продължи и след прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично стабилен и ако по мнение на изследователя е имал клинична полза от него. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат монотерапията с ниволумаб. Оценките на тумора са извършвани на всеки 6 седмици след първата доза от проучваното лечение през първите 12 месеца, след това на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването или до прекратяване на проучваното лечение.

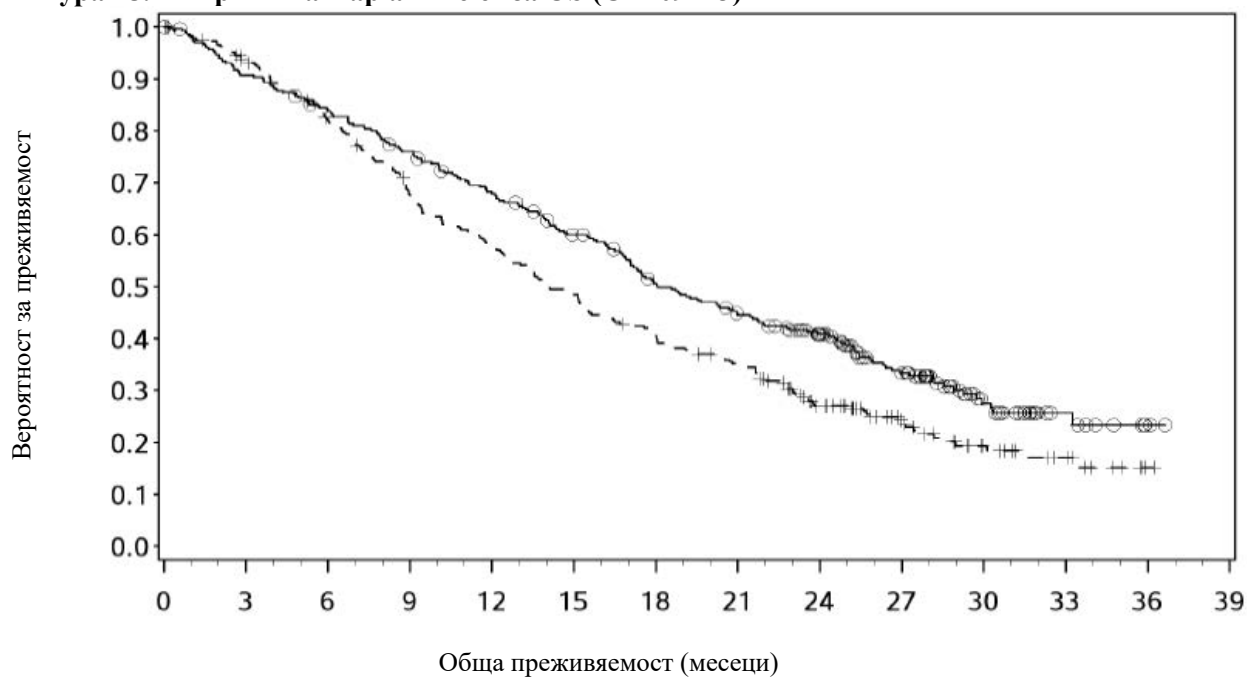
Изходните характеристики в CA209743 като цяло са балансирани във всички проучвани групи. Медианата на възрастта е 69 години (диапазон: 25-89) с 72% ≥ 65 години и 26% ≥ 75 години. По-голямата част от пациентите са мъже (77%) от бялата раса (85%). Изходният функционален статус по скалата на ECOG е 0 (40%) или 1 (60%), 80% от пациентите са с PD-L1 ≥ 1% и 20% с PD-L1 < 1%, 75% са с епителиоидна, а 25% с неепителиоидна хистология.

Първичният критерий за ефикасност в CA209743 е OS. Основните вторични крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителност на отговора, оценени чрез BICR с помощта на модифицирани критерии RECIST за мезотелиом на плеврата. Описателни анализи за тези вторични крайни точки са представени в Таблица 36.

Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с тези на химиотерапия при предварително уточнен междинен анализ, когато са наблюдавани 419 събития (89% от планирания брой събития за окончателен анализ). Минималното проследяване за OS е 22 месеца.

Резултатите за ефикасност са показани на Фигура 18 и в Таблица 36.

Фигура 18: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209743)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Химиотерапия

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

—○— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 200/303), медиана и 95% (CI): 18,07 (16,82; 21,45)
 ---+--- Химиотерапия (събития: 219/302), медиана и 95% (CI): 14,09 (12,45; 16,23)

Таблица 36: Резултати за ефикасност (CA209743)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 303)	химиотерапия (n = 302)
Обща преживяемост		
Събития	200 (66%)	219 (73%)
Коефициент на риск (96,6% CI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
p-стойност (стратифициран log-rank тест) ^b	0,002	
Медиана (месеци) ^a (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Честотата (95% CI) на 24-ия месец ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Преживяемост без прогресия		
Събития	218 (72%)	209 (69%)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 303)	химиотерапия (n = 302)
Честота на обективен отговор	40%	43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Пълен отговор (CR)	1,7%	0
Частичен отговор (PR)	38%	43%
Продължителност на отговора		
Медиана (месеци) ^в	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^а Стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска

^б р-стойността се сравнява с разпределената алфа стойност 0,0345 за този междинен анализ.

^в Изчислена по Kaplan-Meier

Последваща системна терапия е получена съответно от 44,2% и 40,7% от пациентите в рамото на комбинацията и на химиотерапията. Последваща имунотерапия (включително анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти CTLA 4) е получена съответно от 3,3% и 20,2% от пациентите в групата на комбинацията и химиотерапията.

Таблица 37 обобщава резултатите за ефикасност за OS, PFS и ORR според хистология в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 37: Резултати за ефикасност по хистология (CA209743)

	Епителоидна (n = 471)		Различна от епителоидна хистология (n = 134)	
	ниволумаб + ипилимумаб (n = 236)	химиотерапия (n = 235)	ниволумаб + ипилимумаб (n = 67)	химиотерапия (n = 67)
Обща преживяемост				
Събития	157	164	43	55
Коефициент на риск (95% CI) ^а		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Медиана (месеци) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Честотата (95% CI) на 24-ия месец	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Преживяемост без прогресия				
Коефициент на риск (95% CI) ^а		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Медиана (месеци) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Честота на обективен отговор	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% CI) ^б	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)

	Епителоидна (n = 471)		Различна от епителоидна хистология (n = 134)	
	ниволумаб + ипилимуаб (n = 236)	химиотерапия (n = 235)	ниволумаб + ипилимуаб (n = 67)	химиотерапия (n = 67)
Продължителност на отговора	8,44	6,83	24,02	4,21
Медиана (месеци) (95% CI) ^в	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)
^а Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.				
^б Доверителният интервал базиран на метода на Clopper и Pearson				
^в Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier				

Таблица 38 обобщава резултатите за ефикасност за OS, PFS и ORR по изходна PD-L1 туморна експресия в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 38: Резултати за ефикасност по туморна PD-L1 експресия (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ниволумаб + ипилимуаб (n = 57)	химио- терапия (n = 78)	ниволумаб + ипилимуаб (n = 232)	химиотерапия (n = 219)
Обща преживяемост				
Събития	40	58	150	157
Коефициент на риск (95% CI) ^а	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Медиана (месеци) (95% CI) ^б	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Процент (95% CI) на 24 месеца	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Преживяемост без прогресия				
Коефициент на риск (95% CI) ^а	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Медиана (месеци) (95% CI) ^б	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Честота на обективен отговор	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)
^а Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.				
^б Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier.				
^в Доверителен интервал, базиран на метода на Clopper и Pearson.				

В проучването CA209743 са включени общо 157 пациенти със МРМ на възраст ≥ 75 години (78 в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 79 в групата на химиотерапия). HR 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) за OS е наблюдаван при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо химиотерапия в рамките на тази подгрупа на проучването. Установена е по-висока честота на сериозни нежелани реакции и по-висок процент на прекратяване на терапията поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече в сравнение с всички пациенти, получавали ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. Точка 4.8). Поради експлораторния характер на този подгрупов анализ обаче не могат да се направят категорични заключения.

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/висок 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/висок 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. Лечението 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 BICR при пациенти със среден/висок риск.

Исходните характеристики като цяло 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 групите с ниволумаб 3 mg/kg в 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.

Резултатите за ефикасност при пациентите със среден/висок риск са показани в Таблица 39 (първичен анализ с минимално проследяване 17,5 месеца и с минимално проследяване 60 месеца) и на Фигура 19 (минимално проследяване 60 месеца).

Резултатите за OS при допълнителен описателен анализ, извършен при минимално проследяване 60 месеца, показват резултати, съответстващи на първоначалния първичен анализ.

Таблица 39: Резултати за ефикасност при пациенти със среден/висок риск (CA209214)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Първичен анализ минимално проследяване: 17,5 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	140 (33%)	188 (45%)
Коефициент на риск ^a	0,63	
99,8% CI	(0,44; 0,89)	
p-стойност ^{b,в}	< 0,0001	
Медиана (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Честота (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 ^{b,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)
Актуализиран анализ* минимално проследяване: 60 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	242 (57%)	282 (67%)
Коефициент на риск ^a	0,68	
95% CI	(0,58; 0,81)	

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Медиана (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Честота (95% CI)		
На 24 месеца	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
На 36 месеца	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
На 48 месеца	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
На 60 месеца	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Преживяемост без прогресия		
Събития	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Коефициент на риск ^а		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Медиана (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Потвърден обективен отговор (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^{г,д}		16,2 (10,0; 22,5)
Пълен отговор (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Частичен отговор (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Стабилно заболяване (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Медиана на продължителността на отговора^ж		
Месеци (диапазон)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^а На база стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^б На база стратифициран log-rank тест.

^в р-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 р-стойността е сравнена с алфа 0,001 с цел постигане на статистическа значимост.

^ж Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

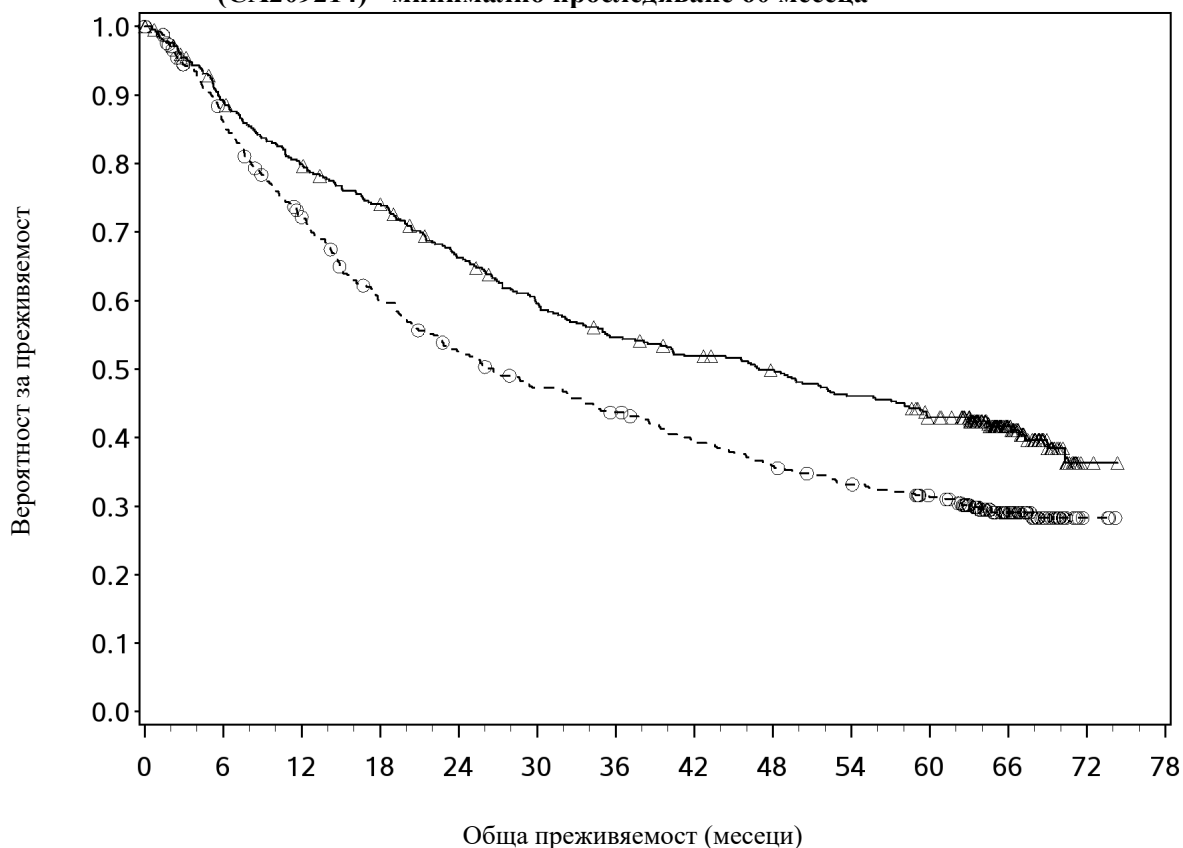
^з р-стойността е сравнена с алфа 0,009 с цел постигане на статистическа значимост.

“++” обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

* Описателен анализ въз основа на дата на заключване на данните: 26 февруари 2021 г.

Фигура 19: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти със среден/висок риск (CA209214) - минимално проследяване 60 месеца



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Сунитиниб

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

—△— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 242/425), медиана и 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Сунитиниб (събития: 282/422), медиана и 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Актуализиран описателен OS анализ е извършен, след като всички пациенти са били проследявани минимум 24 месеца. 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. При пациенти със среден/висок риск, OS полза 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб 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 приемат ниволумаб плюс ипилимумаб (n = 125) или сунитиниб (n = 124). Тези пациенти не са оценени като част от първоначалната популация за ефикасност. При минимум 24 месеца проследяване OS при пациентите с благоприятен риск, получаващи ниволумаб плюс ипилимумаб в сравнение със сунитиниб, са с коефициент на риск 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). При минимум 60 месеца проследяване, HR за OS е 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

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

Пациентите, на възраст ≥ 75 години, представляват 8% от всички пациенти със среден/висок 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 при минимум проследяване 17,5 месеца. Поради малкия размер на тази подгрупа, не могат да бъдат направени категорични заключения.

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб (CA2099ER)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg в комбинация с кабозантиниб 40 mg като първа линия на лечение на авансирал/метастатичен RCC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099ER). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с авансирал или метастатичен RCC със светлоклетъчна компонента, функционален статус по скалата на Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, и измеримо заболяване съгласно RECIST, версия 1.1, независимо от техния PD-L1 статус или рискова група по IMDC. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване или други заболявания, изискващи системна имunosупресия, пациенти, които са имали предшествашо лечение с анти-PD-1, анти PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антитяло, недостатъчно добре контролирана хипертония, въпреки антихипертензивната терапия, активни метастази в мозъка и неконтролирана надбъбречна недостатъчност. Пациентите са стратифицирани по прогностичен скор по скалата на IMDC, PD-L1 туморна експресия и по регион.

Общо 651 пациенти са рандомизирани в проучването да получат или ниволумаб 240 mg ($n = 323$), прилаган интравенозно на всеки 2 седмици в комбинация с кабозантиниб 40 mg дневно перорално или сунитиниб ($n = 328$) 50 mg дневно, прилаган перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици без приложение. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност при приложение на ниволумаб до 24 месеца. Лечението след първоначална прогресия, оценена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е разрешено, ако пациентът има клинична полза и понася изпитваното лекарство, както е определено от изследователя. Първата оценка на тумора след изходното ниво се извършва 12 седмици (± 7 дни) след рандомизиране. Последващи оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици (± 7 дни) до 60-та седмица, след това на всеки 12 седмици (± 14 дни) до рентгенографска прогресия, потвърдена чрез BICR. Първичната крайна точка за ефикасност е PFS, съгласно BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват OS и ORR като ключови вторични крайни точки.

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 28-90) с 38,4% на възраст ≥ 65 години, и 9,5% на възраст ≥ 75 години. Повечето пациенти са мъже (73,9%) и са от бялата раса (81,9%). Осем процента от пациентите са от азиатски произход, 23,2% и 76,5% от пациентите имат KPS на изходно ниво съответно от 70 до 80% и от 90 до 100%. Разпределението на пациентите според рисковите категории по IMDC е 22,6% с нисък риск, 57,6% със среден риск и 19,7% с висок риск. 72,5% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия $< 1\%$ или неопределено, а 24,9% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. 11,5% от пациентите имат тумори със саркоматоидни характеристики. Медианата на продължителността на терапията е 14,26 месеца (диапазон: 0,2-27,3 месеца) при пациенти, лекувани с ниволумаб и кабозантиниб, и 9,23 месеца (диапазон: 0,8-27,6 месеца) при пациенти лекувани със сунитиниб.

Проучването демонстрира статистически значима полза при PFS, OS и ORR при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб в сравнение със сунитиниб. Резултатите за ефикасност от първичния анализ (минимално проследяване 10,6 месеца; среден период на проследяване 18,1 месеца) са показани в Таблица 40.

Таблица 40: Резултати за ефикасност (CA2099ER)

	ниволумаб + кабозантиниб (n = 323)	сунитиниб (n = 328)
Преживяемост без прогресия		
Събития	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Коефициент на риск ^a	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-стойност ^{б,в}	< 0,0001	
Медиана (95% CI) ^г	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Обща преживяемост		
Събития	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Коефициент на риск ^a	0,60	
98.89% CI	(0,40; 0,89)	
p-стойност ^{б,в,д}	0,0010	
Медиана (95% CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Честота (95% CI)		
На 6 месеца	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Потвърден обективен отговор (BICR)		
(95% CI) ^е	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^ж	28,6 (21,7; 35,6)	
p-стойност ^з	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Частичен отговор (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Стабилно заболяване (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Медиана на продължителността на отговора^г		
Месеци (диапазон)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a На база стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска. Съотношението на риска е за ниволумаб и кабозантиниб спрямо сунитиниб.

^б log-rank тест стратифициран по прогностичния скор за оценка на риска IMDC (0, 1-2, 3-6), туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределено) и регион (Съединени щати/Канада/Западна Европа/- Северна Европа/ ROW), както са въведени в IRT.

^в Двустранни p-стойности от стратифициран редовен log-rank тест.

^г Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

^д Граница за статистически значима p-стойност < 0,0111.

^е CI въз основа на метода на Clorpe и Pearson.

^ж Корекция според стратата на разликата в степента на обективен отговор (ниволумаб + кабозантиниб - сунитиниб) въз основа DerSimonian and Laird.

^з Двустранни p-стойности от CMH тест.

NE = не може да бъде определено

Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение (Таблица 40). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение са съпоставими.

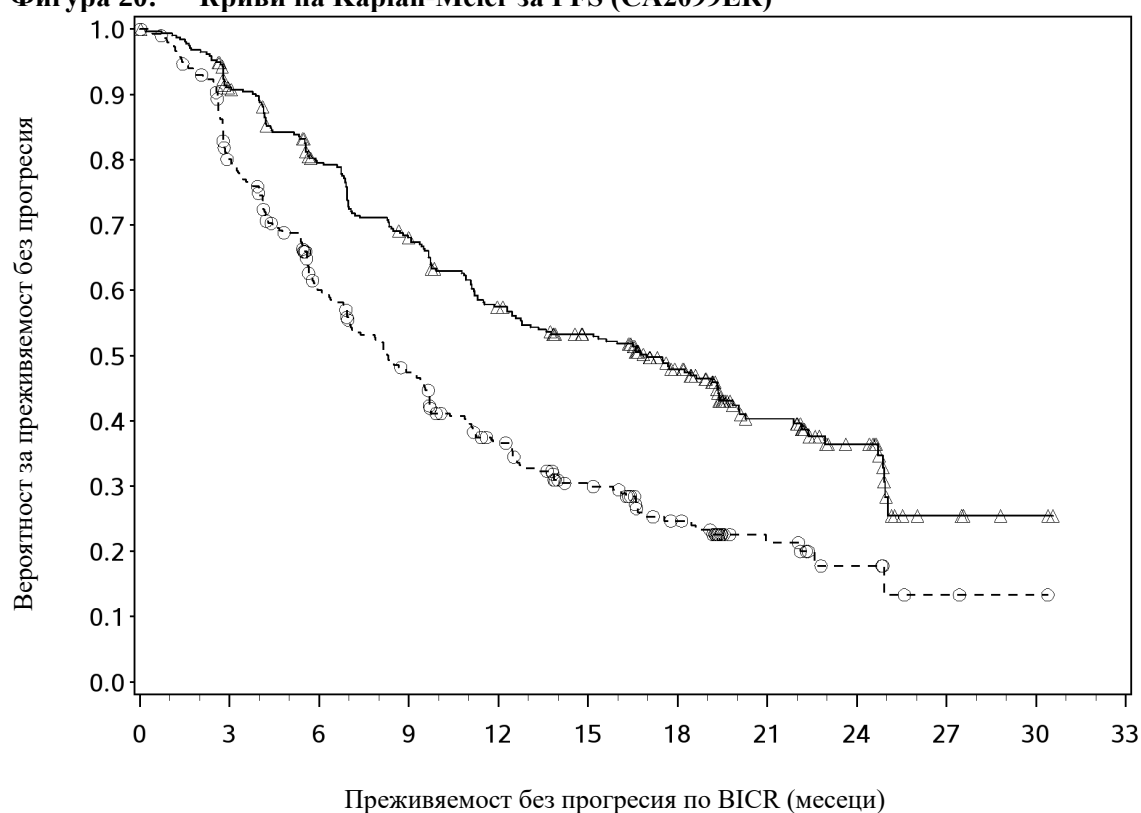
Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб независимо от рисковите категории по IMDC. Медианата на PFS на групата с нисък риск не е достигната за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 12,81 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Медианата на PFS за група със среден риск е 17,71 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 8,38 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Медианата на PFS за групата с висок риск е

12,29 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 4,21 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация кабозантиниб спрямо сунитиниб независимо от туморната PD-L1 експресия. Медианата на PFS при туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ е 13,08 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и 4,67 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). При туморна PD-L1 експресия $< 1\%$, медианата на PFS е 19,84 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и 9,26 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Извършен е актуализиран анализ на PFS и OS, когато всички пациенти са имали минимално време на проследяване 16,0 месеца и медианата на проследяване 23,5 месеца (вж. Фигура 20 и 21). Коефициентът на риск за PFS е 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Коефициентът на риск за OS е 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Актуализираните данни за ефикасност (PFS и OS) в подгрупите по рискови категории по IMDC и нива на PD-L1 експресия потвърждават първоначалните резултати. Съгласно актуализирания анализ се достига медиана на PFS в групата с нисък риск.

Фигура 20: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA2099ER)

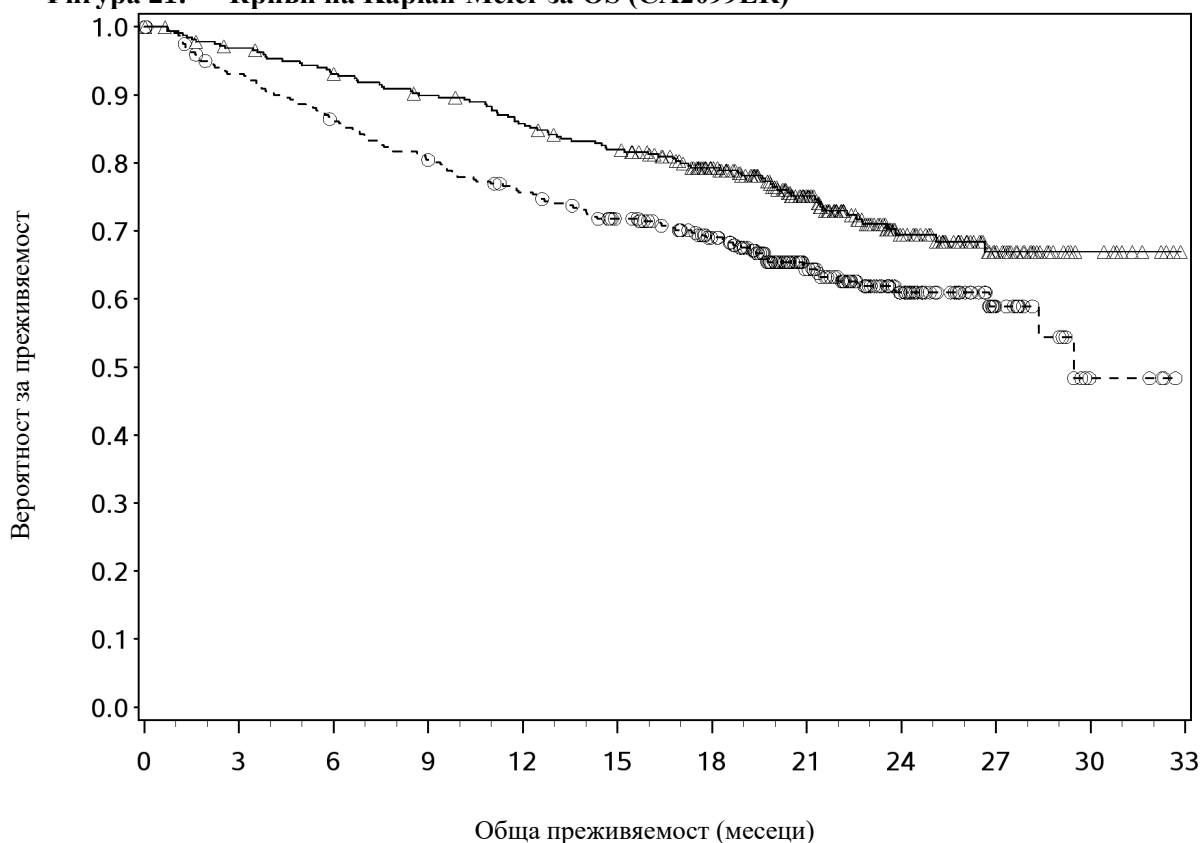


Брой участници в риск

Ниволумаб + Кабозантиниб	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Сунитиниб	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 175/323), медиана и 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Сунитиниб (събития: 206/328), медиана и 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Фигура 21: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA2099ER)



Брой участници в риск

Ниволумаб + кабозантиниб	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Сунитиниб	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 86/323), медиана и 95% CI: NE

---○--- Сунитиниб (събития: 116/328), медиана и 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

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 антиангиогенни схеми на лечение и не повече от 3 предшестващи схеми на системна терапия. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус по Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. 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 мишената на рапамицина при бозайниците (mTOR), активно аутоимунно заболяване или заболявания, 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 веднъж дневно, приети перорално. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 8 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 8 седмици след това за 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 прогресия, дефинирана съгласно

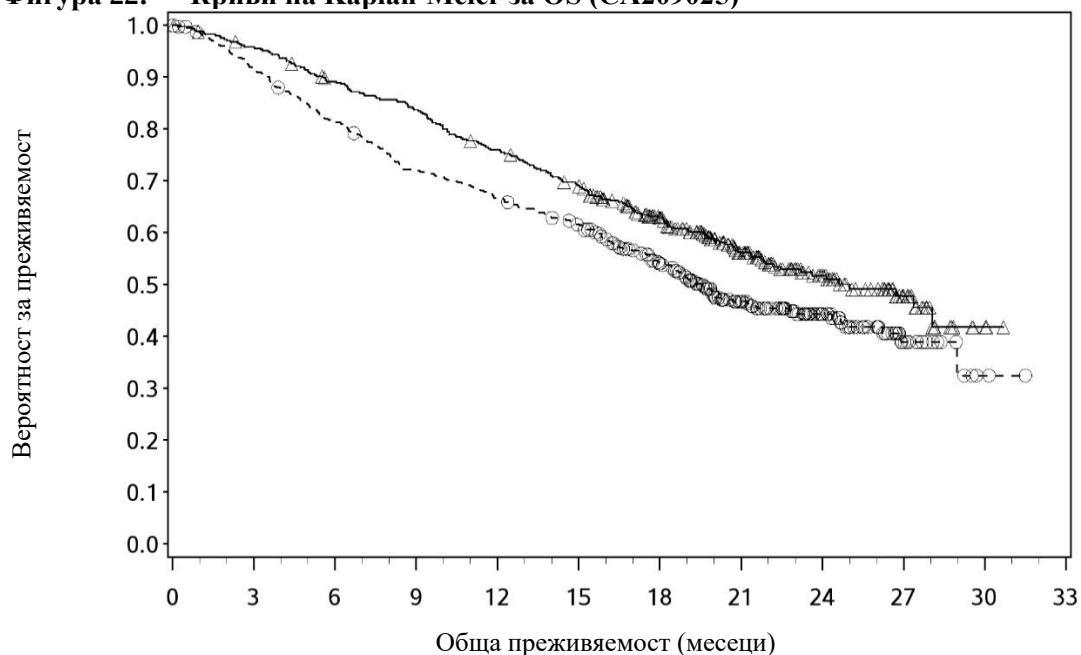
RECIST, версия 1.1, е позволена, ако пациентът е имал клинична полза и понася лекарството, както е определено от изследователя. Първичният измерител за ефикасност е OS. Вторичните оценки за ефикасност включват ORR, оценена от изследователя, и PFS.

Изходните характеристики като цяло са балансирани 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, онкологичен център „Мемориал Слоун Кетъринг“) 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.

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 22.

Фигура 22: 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 на ниволумаб, в сравнение с еверолимус при предварително определен междинен анализ, при наблюдаване на 398 събития (70% от планирания брой събития за окончателен анализ) (Таблица 41 и Фигура 22). Ползата по отношение на OS е наблюдавана независимо от нивото на туморна PD-L1 експресията.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 41.

Таблица 41: 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)	
р-стойност	0,0018	
Медиана (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Честота (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		
(95% CI)	103 (25,1%) (21,0; 29,6)	22 (5,4%) (3,4; 8,0)
Съотношение на шансовете (95% CI)	5,98 (3,68; 9,72)	
р-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 риск	0,88	
95% CI	(0,75; 1,03)	
р-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. Четиридесет 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 неспецифично за заболяването QoL, както е оценено с помощта на валидни и надеждни скали във Функционалната оценка на противораковата терапия-Индекс на бъбречните симптоми-Симптоми, свързани със заболяването (Functional Assessment of Cancer Therapy-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 (240 mg, прилагани 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 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.

Класически Ходжкинов лимфом

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация AVD спрямо брентуксимаб ведотин в комбинация с AVD (CA2098UT)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD) за лечение на възрастни и юноши на и над 12 години с нелекуван преди това cHL стадий III или IV са оценени в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3.

Общо 994 пациенти са рандомизирани 1:1 да получават ниволумаб с химиотерапия с AVD (n = 496) или брентуксимаб ведотин с химиотерапия с AVD (BV + AVD) (n = 498). Стратификационните фактори при рандомизацията са възраст (12-17 спрямо 18-60 спрямо > 60 години), международен прогностичен скор (0-3 спрямо 4-7) и предварително определена лъчетерапия на остатъчно PET-положително заболяване (да спрямо не). Оценки на тумора са извършени на 4-8 седмици след цикъл 6 или при прекратяване на проучваното лечение. Първичният измерител на резултата за ефикасност е PFS, оценена от изследователя. Допълнителните измерители на резултата за ефикасност включват OS, EFS и честота на пълен метаболитен отговор в края на лечението.

Популацията на проучването се състои от участници с хистологично потвърден новодиагностициран, нелекуван преди това cHL стадий III или IV (нодуларно склерозиращ, смесена клетъчност, лимфоцитно-богат или лимфоцитно-изчерпан, или неуточнен по друг начин) и двуизмерно измеримо заболяване (най-малко една лезия с най-дълъг диаметър > 1,5 cm). Участници с нодуларен, лимфоцитно-преобладаващ Ходжкинов лимфом не отговарят на критериите. Участниците преминават PET-СТ скенер на цялото тяло или на ограничена част от тялото в рамките на 42 дни преди рандомизацията. Пациенти с активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия, периферна невропатия > степен 2, активен интерстициален пневмонит или интерстициална белодробна болест, или лимфом на ЦНС, са изключени от изпитването.

Пациентите в двете рамена на лечение са получавали интравенозно лечение на дни 1 и 15 на всеки 28-дневен цикъл за 6 цикъла с:

- ниволумаб 240 mg за 30 минути с доксорубицин (25 mg/m²), винбластин (6 mg/m²) и дакарбазин (375 mg/m²) на всеки 2 седмици при възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години и с тегло най-малко 80 kg), или
- ниволумаб 3 mg/kg за 30 минути с доксорубицин (25 mg/m²), винбластин (6 mg/m²) и дакарбазин (375 mg/m²) на всеки 2 седмици при юноши на и над 12 години и с тегло под 80 kg, или
- брентуксимаб ведотин 1,2 mg/kg с доксорубицин (25 mg/m²), винбластин (6 mg/m²) и дакарбазин (375 mg/m²) на всеки 2 седмици при възрастни и юноши

Исходните характеристики при всички рандомизирани пациенти са балансирани между двете рамена на лечение. Медианата на възрастта на популацията в изпитването е 27 години

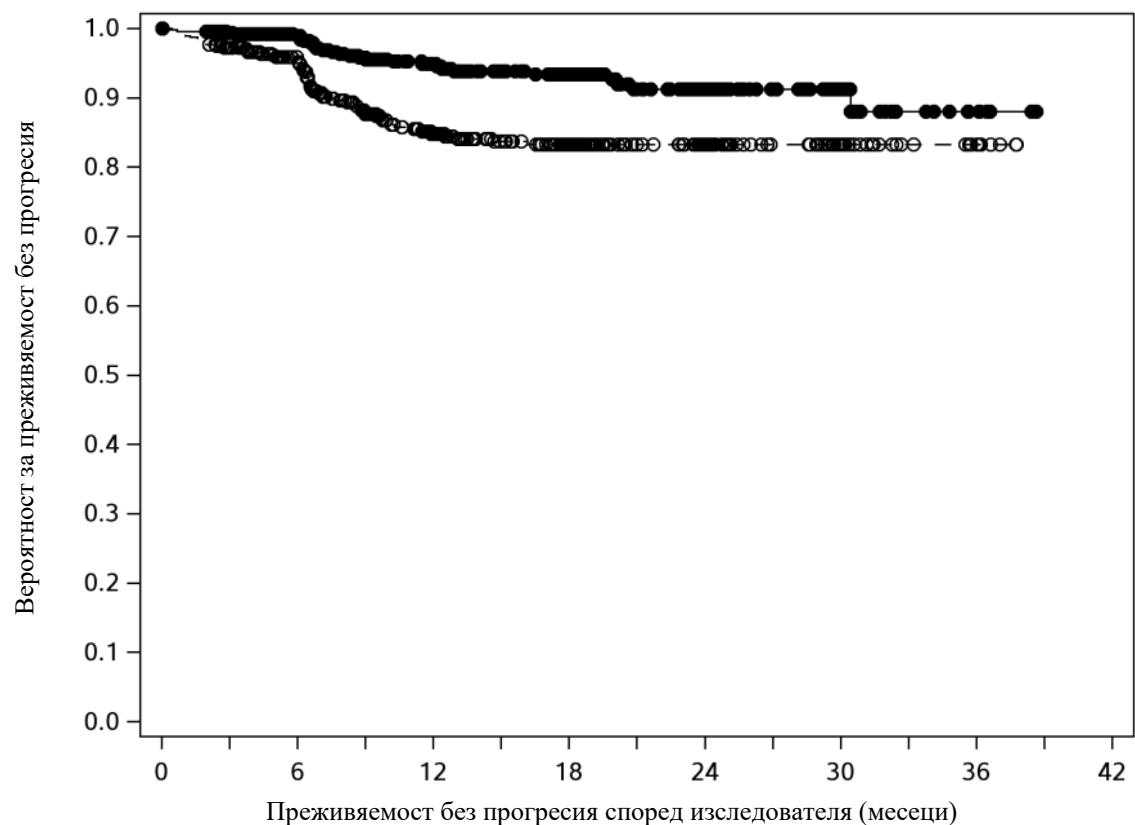
(диапазон: 12 до 83) и 31 (6%) ≥ 65 години. По-голямата част от пациентите са от бялата раса (75%) и 56% са от мъжки пол. Функционалният статус по ECOG на изходното ниво е 0 (56%), 1 (38%) или 2 (5%). 36% от пациентите са със cHL стадий III, а 64% – стадий IV при поставянето на диагнозата. В рамките на ниволумаб + AVD 338 пациенти (68,1%) са с Международен прогностичен скор (International Prognostic Score, IPS) 0-3, а 158 пациенти (31,9%) – с IPS 4-7 при поставянето на диагнозата.

При предварително определен междинен анализ (минимално проследяване 2,4 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрение на PFS с ниволумаб в комбинация с химиотерапия с AVD в сравнение с BV + AVD с HR 0,42 (95% CI: 0,27; 0,67). При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 30,4 месеца данните за OS са недостатъчни. Резултатите за ефикасност са показани в таблица 42 и фигура 23.

Таблица 42 Резултати за ефикасност (CA2098UT)

	ниволумаб + AVD (n = 496)	BV + AVD (n = 498)
Минимално проследяване: 2,4 месеца		
Преживяемост без прогресия		
Събития (%)	28/496 (5,6)	62/498 (12,4)
Коефициент на риск	0,42	
(95% CI) ^a	(0,27; 0,67)	
р-стойност ^b	< 0,0001	
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	Неприложимо	Неприложимо
^a	HR е ниволумаб + AVD спрямо BV + AVD от модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по възраст (12-17 спрямо 18-60 спрямо > 60 години), IPS (0-3 спрямо 4-7), и предварително указан план за използване на лъчетерапия на остатъчно PET-положително заболяване (да спрямо не) според извършеното чрез Мрежата за набиране на онкологични пациенти (Oncology Patient Enrollment Network, OPEN).	
^b	Едностраничен log-rank тест за превъзходство, стратифициран по същия фактор като използвания в модела на Cox за пропорционалност на риска	
^в	Въз основа на оценки по Kaplan-Meier	

Фигура 23: Крива на Kaplan-Meier за PFS (CA2098UT)



Брой участници в риск

Ниволумаб + AVD

496 412 285 189 93 36 6 0

BV + AVD

498 396 249 165 89 32 9 0

—●— Ниволумаб + AVD (събития: 28/496), медиана и 95% CI: Неприложимо

- -○- - BV + AVD (събития: 62/498), медиана и 95% CI: Неприложимо

Въз основа на дата на заключване на клиничните данни: 15 декември 2022 г., минимално проследяване 2,4 месеца

Открито проучване фаза 2 на ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин (CA209744)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с брентуксимаб ведотин 1,8 mg/kg за лечение на рецидивиращ или рефрактерен cHL след една предходна линия на лечение са оценени в базирано на риска, адаптирано според отговора открито проучване фаза 2. Кохорта R1 включва 28 пациенти с нисък риск от рецидив, а кохорта R2 включва 44 пациенти със стандартен риск от рецидив. Стратификацията на риска е базирана на стадия при първоначалната диагноза, време до рецидив (от края на терапията), В-симптоми или екстранодално заболяване при рецидива, напреднало заболяване, при което лъчетерапията е противопоказана при рецидива, или рецидив на фона на предходна лъчетерапия, както е показано в Таблица 43. CD30 експресията не е измерена преди включване в проучването.

Таблица 43: Алгоритъм за стратификация на риска в проучване CA209744

Стадий при първоначалната диагноза	Време до рецидив (от края на терапията)	В-симптоми или екстранодално заболяване при рецидива, напреднало заболяване, когато лъчетерапията е противопоказана при рецидива, или рецидив на фона на предходна лъчетерапия	Категория на риска за рецидив
IA, IIA	≥ 12 месеца	Не	Кохорта R1 Нисък риск
	3-12 месеца (≤ 3 цикъла и без ЛТ)	Не	
IB, IIB, IIIA	> 12 месеца	Не	
Всички други			Кохорта R2 Стандартен риск

Първоначалната оценка на тумора е извършена 6 седмици след началото на лечението и продължава до прогресия на заболяването или до завършване или прекратяване на лечението. Съвместните първични измерители на резултатите за ефикасност в кохорта R1 са честота на пълен метаболитен отговор (CMR) чрез BICR по всяко време преди лъчетерапия и честота на EFS чрез BICR на 3 години. Основният измерител на резултата за ефикасност в кохорта R2 е честота на CMR чрез BICR по всяко време преди високодозна химиотерапия и ASCT (HDCT/ASCT). Допълнителните измерители на резултатите за ефикасността включват ORR според BICR след 4 цикъла на ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин и честота на PFS чрез BICR на 3 години. Пациентите с предходна експозиция на анти-PD(L) 1/2 или брентуксимаб ведотин са изключени от проучването.

Всички пациенти започват фазата на индукция и получават лечение с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин. При пациентите с оценена от изследователя прогресия на тумора след два цикъла лечението е спряно. Пациентите, които не постигат CMR след 4 цикъла ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин, преминават към фазата на интензификация и получават 2 цикъла (кохорта R1) или 2-4 цикъла (кохорта R2) брентуксимаб ведотин с 90 mg/m²/ден бендамустин за подпомагане на постигане на CMR. Пациентите, които постигат CMR след 4 цикъла ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин в кохорта R1, получават 2 допълнителни цикъла ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин преди фазата на консолидация. Пациентите, които постигат CMR след индукция или интензификация, преминават към фазата на консолидация, където получават лъчетерапия (кохорта R1) или HDCT/ASCT (кохорта R2).

Характеристиките на изходно ниво са балансирани между групите на лечение. Повечето пациенти са във възрастовата група от ≥ 5 години до < 18 години в кохорти R1 и R2 (съответно 64,3% и 70,5%). В кохорта R1 са лекувани 3 деца (5-11 години), 15 юноши (12-17 години) и 10 възрастни (18-30 години), а в кохорта R2 са лекувани 4 деца (5-11 години), 27 юноши (12-17 години) и 13 възрастни (18-30 години). В кохорта R1 64,3% са от женски пол, докато в кохорта R2 65,9% са от мъжки пол. В кохорта R1 64,3% имат заболяване стадий IIA при включване в проучването, докато в кохорта R2 съответно 25%, 22,7% и 25% имат заболяване стадий IIA, IIB и IVA при включване в проучването. Средният функционален статус по Karnofsky и Lansky е > 95% в двете кохорти. В кохорта R1 82,1% са с време от края на предходна терапия до рецидив ≥ 12 месеца. В кохорта R2 36,4% са с време от края на предходна терапия до рецидив < 3 месеца, докато 40,9% са с време от края на предходна терапия до рецидив от ≥ 3 месеца до < 12 месеца. 96,4% от участниците в кохорта R1 имат рецидив след предходна линия на лечение, докато кохорта R2 като цяло е с равномерно разпределение между рецидив (45,5%) и рефрактерен (54,5%) отговор към предходна линия на лечение.

Всички пациенти в кохорти R1 и R2 са получавали предходна противоракова терапия. Най-честата предходна противоракова терапия е OEP/ACOPDAC както в кохорта R1 (42,9%), така и в кохорта R2 (45,5%).

Характеристиките на изходно ниво и предходните противоракови терапии на лекуваните педиатрични пациенти съответстват на тези при всички лекувани пациенти в CA209744.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 44.

Таблица 44: Резултати за ефикасност (CA209744)

	Кохорта R1		Кохорта R2	
	Нисък риск от рецидив		Стандартен риск от рецидив	
	Всички лекувани пациенти (n = 28)	Лекувани педиатрични пациенти (n = 18)	Всички лекувани пациенти (n = 44)	Лекувани педиатрични пациенти (n = 31)
Пълен метаболитен отговор преди консолидация^{a,b}				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
95% CI	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Честота на обективен отговор след 4 цикъла на индукция^b				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
95% CI	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Пълен метаболитен отговор, n (%)				
	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Частичен метаболитен отговор, n (%)				
	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

- ^a Знаменателят е броят на пациентите с оценен отговор. Всички лекувани пациенти/лекувани педиатрични пациенти са с оценен отговор.
Шестима пациенти в кохорта R1 и 11 пациенти в кохорта R2 получават брентуксимаб ведотин в комбинация с бендамустин като интензифицираща химиотерапия преди консолидация, тъй като не постигат SMR след 4 цикъла на индукция с ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин.
- ^b В кохорта R1 22 пациенти продължават към консолидиране с ЛТ в проучването. В кохорта R2 41 пациенти получават HDCT +ASCT като консолидация (32 в проучването и 9 извън проучването по преценка на ГИ).
- ^c Знаменателят е броят на участниците, които са оценени след 4 цикъла ниволумаб + брентуксимаб ведотин.

Открито проучване фаза 2 (CA209205) и открито проучване фаза 1b (CA209039) на ниволумаб като монотерапия

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 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. Изходните характеристики са подобни при двете проучвания и кохорти (вж. Таблица 45 по-долу).

Таблица 45: 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 46.

Таблица 46: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен класически Ходжкинов лимфом

	CA209205 кохорта В ^a и CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 кохорта В ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)			
Честота 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 ⁺

	CA209205 коhorta B ^a и CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 коhorta B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)			
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			
Честота (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.

^b Данните са непостоянни поради ограничената продължителност на отговора при коhorta B, което се дължи на цензуриране.

NE = не може да бъде определено

Актуализирани резултати за ефикасност от данните от по-продължителното проследяване на коhorta B (минимум 68,7 месеца) и коhorta C (минимум 61,9 месеца) в CA209205 са представени по-долу в Таблица 47.

Таблица 47: Обновени резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен класически Ходжкинов лимфом от по-продължително проследяване в проучване CA209205

	CA209205 коhorta B (n = 80/68,7)	CA209205 коhorta C (n = 100/61,9) ^a
Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)		
Обективен отговор, n (%); (95% CI)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Пълна ремисия (CR), n (%); (95% CI)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
Частична ремисия (PR), n (%); (95% CI)	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
Стабилно заболяване, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Продължителност на отговора при всички отговорили пациенти (месеци)^b		
Медиана (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Диапазон	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Продължителност на отговора при CR (месеци)		
Медиана (95% CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Диапазон	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ -55,7 ⁺
Продължителност на отговора при PR (месеци)		
Медиана (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Диапазон	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -59,9 ⁺
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Медиана на продължителността на проследяване		
Месеци (диапазон)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Преживяемост без прогресия		
Медиана (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Честота (95% CI) на 12 месеца	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Честота (95% CI) на 24 месеца	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Честота (95% CI) на 60 месеца	16 (6; 29)	15 (6; 28)

Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)	CA209205 кохорта В (n = 80/68,7)	CA209205 кохорта С (n = 100/61,9) ^a
Обща преживяемост		
Медиана	Не е достигната	Не е достигната
Честота (95% CI) на 12 месеца	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Честота (95% CI) на 24 месеца	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Честота (95% CI) на 60 месеца	72 (60; 81)	67 (56; 75)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^a Пациентите в кохорта С (n = 33), които са приемали брентуксимаб ведотин само преди ASCT са с ORR 73% (95% CI: 55; 87), CR 21% (95% CI: 9; 39), PR 52% (95% CI: 34; 69). Медиана на продължителността на отговора е 13,5 месеца (95% CI: 9,4; 30,9).

^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 CA209205 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 62,2% (23/37). За 23-мата отговорили на ниволумаб, които не са постигнали отговор с предходна терапия с брентуксимаб ведотин, медианата на продължителността на отговора е 25,6 месеца (10,6; 56,5).

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на метастатичен или рецидивиращ SCCHN са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209141). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години), с хистологично потвърден рецидивиращ или метастатичен SCCHN (устна кухина, фаринкс, ларинкс), стадий III/IV и които не се повлияват от локална терапия с лечебна цел (операция или лъчетерапия със или без химиотерапия) и които са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след прилагане на платина-базирана схема на терапия и са със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата ECOG. Предшестващата платина-базирана терапия е приложена в условията на адювантна или неoadювантна терапия, първично, рецидивиращо или метастатично заболяване. Пациентите са включени независимо от техния PD-L1 или човешки папилома вирус (HPV) статус. Пациентите с активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи имunosупресия, рецидивиращ или метастатичен карцином на назофаринкса, плоскоклетъчен карцином с неизвестна първоначална хистология, хистология на слюнчена жлеза или неплоскоклетъчна 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

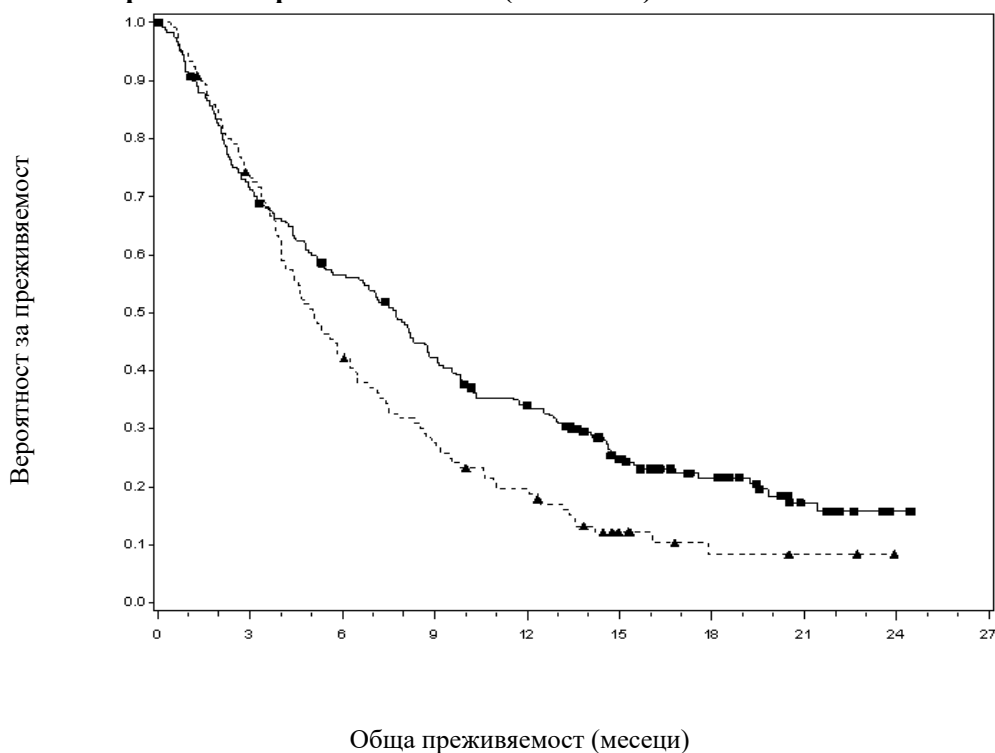
изпитваното лекарство, по избор на изследователя. Първичният показател за ефикасност е общата преживяемост (OS). Ключовите вторични показатели за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) и степен на обективно повлияване (ORR). Допълнителни, предварително определени анализи 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 с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 60 години (диапазон: 28-83) с 31% $\geq$ 65-годишни и 5% $\geq$ 75-годишни, 83% са мъже и 83% са бели. Скорът за функционалния 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 подобрене 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 24. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 48.

Фигура 24: 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 48: 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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Честота (95% CI) на 12 месеца	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Честота (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 риск		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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Честота (95% CI) на 12 месеца	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Потвърден обективен отговор^в		
(95% CI)	32 (13,3%)	7 (5,8%)
	(9,3; 18,3)	(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 p-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.

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

Количествено определима PD-L1 туморна експресия е измерена при 67% от пациентите в групата на ниволумаб и при 82% от пациентите в групата на терапия по избора 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 49).

Таблица 49: OS по PD-L1 туморна експресия (CA209141)

PD-L1 експресия	ниволумаб	Избор на изследователя	
	OS по PD-L1 туморна експресия		Нестратифициран коефициент на риск (95% CI)
	Брой събития (брой пациенти)		
< 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-хоc 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 (TAIC), 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 TAIC PD-L1 експресията изглежда е свързана с полза от ниволумаб, в сравнение с терапия по избор на изследователя (вж. Таблица 50). Поради малкия брой пациенти в подгрупите и експлораторния характер на анализа, от тези данни не могат да се направят категорични заключения.

Таблица 50: Резултати за ефикасност от туморноклетъчна и TAIC 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) ^a	
	ниволумаб	избор на изследователя	ниволумаб	избор на изследователя	ниволумаб	избор на изследователя
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC изобилни^г (61 ниволумаб, 47 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+ TAIC редки^г (27 ниволумаб, 14 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+ TAIC изобилни^г (43 ниволумаб, 25 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+ TAIC редки^г (27 ниволумаб, 10 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 пропорционалност на риска, с терапията като единствена ковариата.

^в 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-H&N35 и степен 3- 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.

Авансирал уротелен карцином

Адювантно лечение на уротелен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 на адювантно лечение с ниволумаб спрямо плацебо (CA209274)

Безопасността и ефикасността на монотерапията с ниволумаб за адювантно лечение на уротелен карцином е оценена в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209274). Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са претърпели радикална резекция на мускулоинвазивен уротелен карцином (MIUC), произхождащ от пикочния мехур или горните пикочни пътища (бъбречно легенче или уретер) и са изложени на висок риск от рецидив. Критериите за патологично стадиране на MIUC, които определят пациентите с висок риск, са урT2-урT4a или урN⁺ за възрастни пациенти, които са получили неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин, и рT3-рT4a или рN⁺ за възрастни пациенти, които не са получавали неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин и се считат за неподходящи или отказват адювантна химиотерапия на базата на цисплатин. Проучването включва пациенти независимо от техния PD-L1 туморен статус, със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG (ECOG PS 2 е разрешен за пациенти, които не отговарят на условията за неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин). Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Проучването изключва пациенти с активно, известно или предполагаемо автоимунно заболяване, пациенти, лекувани с каквато и да е химиотерапия, лъчетерапия, биологични средства за лечение на карцином, интравезикална терапия или изследователска терапия в рамките на 28 дни от първото приложение на проучваното лекарство.

Общо 709 пациенти са рандомизирани да получат или ниволумаб 240 mg (n = 353) на всеки 2 седмици или плацебо (n = 356) на всеки 2 седмици до рецидив или неприемлива токсичност за максимална продължителност на лечението от 1 година. От тях 282 пациенти имат PD-L1 експресия на туморните клетки $\geq 1\%$; 140 в рамото на ниволумаб и 142 в рамото на плацебо. Рандомизацията е стратифицирана по патологичен статус на лимфните възли (N⁺ срещу N0/x с < 10 отстранени възела срещу N0 с ≥ 10 отстранени възела), PD-L1 експресия на туморни клетки ($\geq 1\%$ срещу < 1%/неопределена) и употреба на неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин. Образна оценка на тумора трябва да се извършва на всеки 12 седмици от датата на първата доза до седмица 96, след това на всеки 16 седмици от седмица 96 до седмица 160, след това на всеки 24 седмици до рецидив извън уротела или до прекратяване на лечението (което от двете настъпи по-късно) за максимум 5 години. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без заболяване (DFS) при всички рандомизирани пациенти и DFS при рандомизирани пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. DFS се дефинира като времето между датата на рандомизация и датата на първия документиран рецидив, оценен от изследователя (локален в уротела, локален извън уротела или отдалечен) или смърт (по

каквато и да е причина), което от двете е настъпило първо. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обща преживяемост (OS).

Исходните характеристики като цяло са балансирани между групите на лечение. При пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ средната възраст е 66 години (диапазон: 34 - 92 години), 76% са мъже и 76% са бели. Осемдесет и два процента са имали мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур, 18% са имали уротелен карцином на горния уринарен тракт (бъбречно легенче и уретер), 42% от пациентите са получавали преди това цисплатин като неoadjuвантно лечение, 45% от пациентите са били N+ при радикална резекция, пациентите са имали функционален статус по ECOG 0 (61%), 1 (37%) или 2 (2%), а 7% от пациентите са имали хемоглобин < 10 g/dl.

При първичния предварително определен междинен анализ при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (проследяване минимум 6,3 месеца и медиана на проследяване 22,1 месеца в рамото на ниволумаб), проучването демонстрира статистически значимо подобрене на DFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с плацебо. Медианата на DFS, определена от изследователя, не е достигната (95% CI: 21,19; N.R.) за ниволумаб спрямо 8,41 месеца (95% CI: 5,59; 21,19) за плацебо, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p -стойност = 0,0005. Първичният анализ на DFS включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за DFS със и без цензуриране за ново противотуморно лечение са консистентни.

В актуализиран описателен DFS анализ при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (проследяване минимум 11,4 месеца и медиана на проследяване 25,5 месеца в рамото на ниволумаб) подобрието на DFS е потвърдено.

Резултатите за ефикасност от този актуализиран описателен анализ са показани в Таблица 51 и Фигура 25.

Таблица 51: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209274)

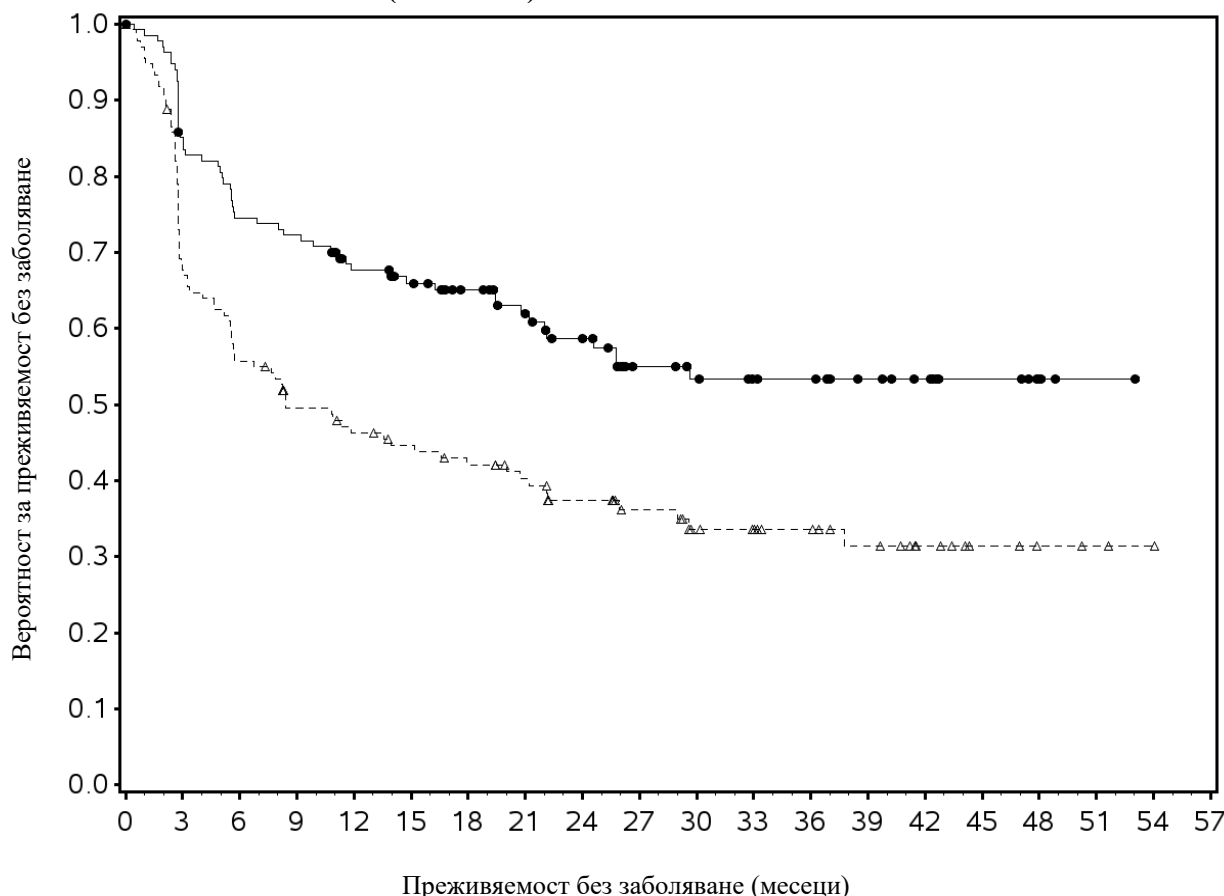
	ниволумаб (n = 140)	плацебо (n = 142)
Преживяемост без заболяване	Минимално проследяване 11,4 месеца	
Събития (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Честота (95% CI) на 6 месеца	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Честота (95% CI) на 12 месеца	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Честота (95% CI) на 24 месеца	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: не е достигнато, NE: не може да бъде определено.

^a На база стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска. Коефициентът на риск е за ниволумаб спрямо плацебо.

^b Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

Фигура 25: Криви на Kaplan-Meier за DFS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209274)



Брой пациенти в риск

Плацебо

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Ниволумаб

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Плацебо (събития: 85/142), медиана и 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

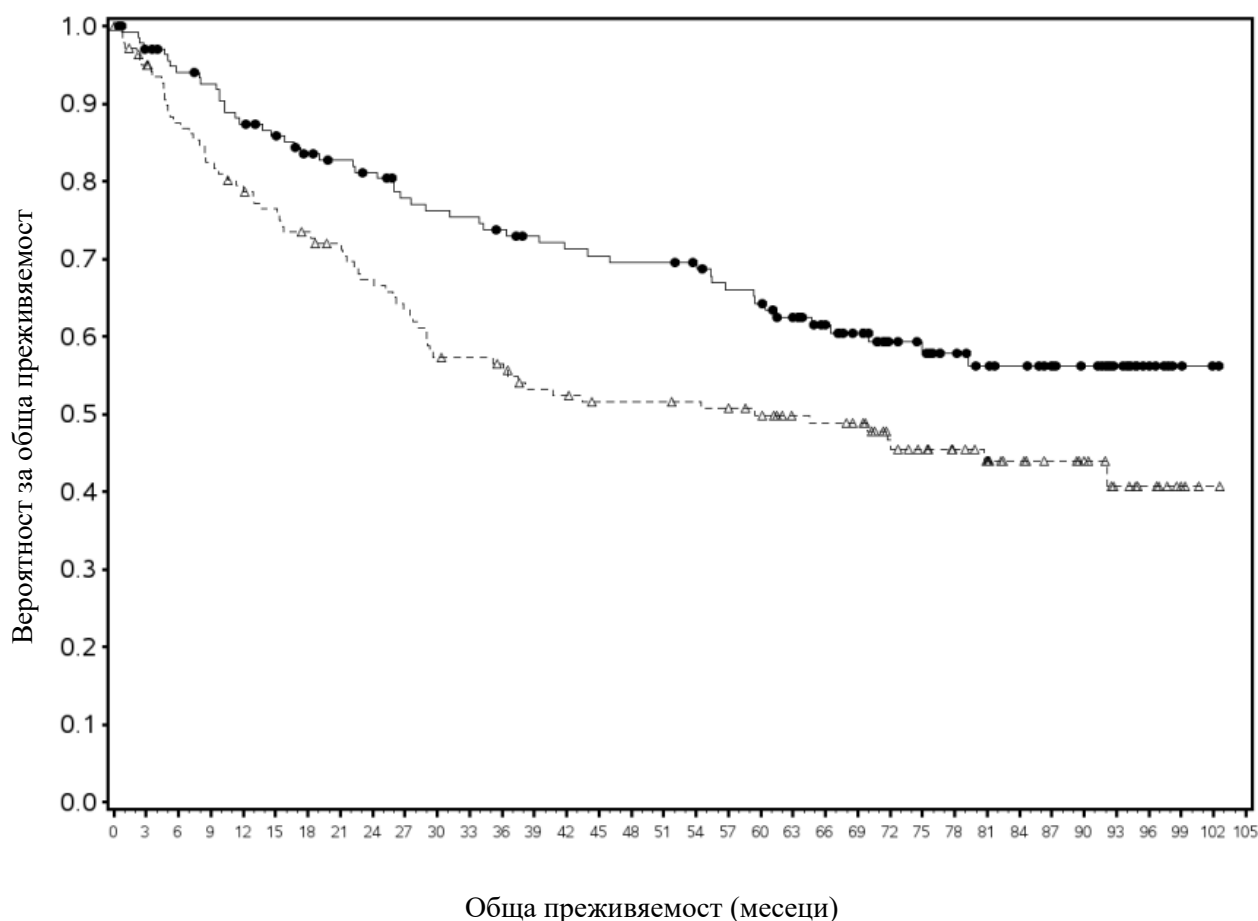
—●— Ниволумаб (събития: 56/140), медиана и 95% CI: N.A. (22,11; N.A.)

Минимално проследяване 11,4 месеца

При междинен анализ на OS данните за OS са непълни като HR = 0,63; (99,26% CI: 0,38 до 1,02; p-стойност = 0,0099). Медианата на OS не е достигната в рамото на ниволумаб, а медианата на OS е 59,43 месеца (95% CI: 29,14; NA) в контролното рамо (вж. Фигура 26).

При пациентите са извършени експлораторни предварително определени, подгрупови описателни анализи на базата на предишно лечение с цисплатин като неoadювантно лечение. В подгрупата пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които са получавали преди това цисплатин като неoadювантно лечение (n = 118), HR за DFS е 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) с медиана на DFS, която не е достигната, и е 8,41 месеца съответно за рамената на ниволумаб и плацебо. В подгрупата пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които не са получавали преди това цисплатин като неoadювантно лечение (n = 164), HR за DFS е 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) с медиана на DFS 29,67 и 11,37 месеца съответно за рамото на ниволумаб и плацебо.

Фигура 26: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209274)



Брой участници в риск

Плацебо

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0

Ниволумаб

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0

---△--- Плацебо

—●— Ниволумаб

Минимално проследяване 52,9 месеца

Рандомизирано открито изпитване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия (CA209901)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин, последвано от монотерапия с ниволумаб, са оценени в рандомизирано открито изпитване CA209901 при подходящи за цисплатин пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. В проучването са включени участници (на възраст 18 или повече години) с хистологични или цитологични данни за метастатичен или нерезектабилен преходно-клетъчен карцином (transitional cell carcinoma, TCC), засягащ уротела на бъбречното легенче, уретера, пикочния мехур или уретрата, които са подходящи за цисплатин и гемцитабин. Допустими са малки хистологични варианти ($< 50\%$ като цяло) (TCC трябва да е доминиращата хистология). За всички участници се изисква заболяването им да е измеримо чрез компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) съгласно критериите на RECIST, версия 1.1. Не е разрешена предходна системна противоракова терапия за метастатичен или нерезектабилен уротелен карцином. Разрешени са предходна неoadювантна химиотерапия или предходна адювантна платина-базирана химиотерапия след радикална цистектомия, при условия че повторната поява на заболяването е настъпила ≥ 12 месеца след завършване на лечението. Предходна интравезикална терапия е разрешена, ако е завършена най-малко 4 седмици преди

започване на изпитваното лечение. Куративна лъчетерапия (със или без химиотерапия) е разрешена, ако лечението е завършено ≥ 12 месеца преди включването. Палиативна лъчетерапия е разрешена, ако е завършена най-малко 2 седмици преди терапията.

Общо 608 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин ($n = 304$) или цисплатин и гемцитабин ($n = 304$). Рандомизирането е стратифицирано по туморния PD-L1 статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен) и чернодробни метастази (да спрямо не). Медианата на възрастта е 65 години възраст (диапазон: 32 до 86), като 51% от пациентите са ≥ 65 години и 12% от пациентите са ≥ 75 години, 23% от пациентите са от азиатски произход, 72% са бели, 0,3% са чернокожи, 77% са мъже, 23% са жени. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е бил 0 (53%) или 1 (46%). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин са лекувани с ниволумаб 360 mg на всеки три седмици в комбинация с цисплатин и гемцитабин за до 6 цикъла, след което пациентите получават ниволумаб монотерапия 480 mg не всеки 4 седмици за общо до 24 месеца. Пациентите получават гемцитабин в доза 1000 mg/m² интравенозно в продължение на 30 минути на ден 1 и 8 на 3-седмичния цикъл на лечение и цисплатин в доза 70 mg/m² интравенозно в продължение на 30 до 120 минути на ден 1 на 3-седмичния цикъл на лечение. Общо 92 пациенти (49 в рамото на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин и 43 в рамото на цисплатин и гемцитабин) преминават от цисплатин към карбоплатин след най-малко един цикъл цисплатин.

Изпитването демонстрира статистически значима полза по отношение на OS и PFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин в сравнение с цисплатин и гемцитабин самостоятелно. Резултатите от ефикасността са представени в таблица 52 и фигури 27 и 28.

Таблица 52: Резултати за ефикасност (CA209901)

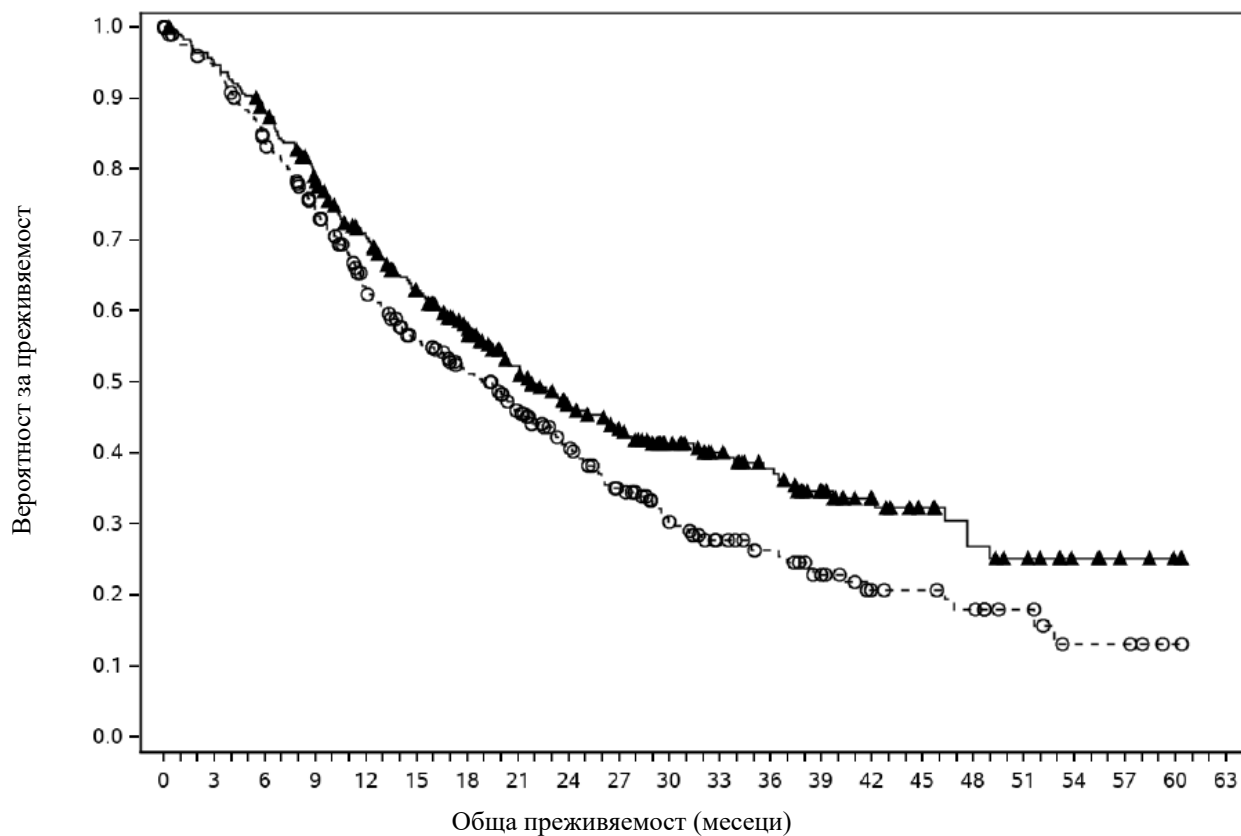
	ниволумаб и цисплатин- гемцитабин химиотерапия (n = 304)	цисплатин-гемцитабин химиотерапия (n = 304)
Обща преживяемост^a		
Събития	172 (56,6)	193 (63,5)
Медиана (месеци) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
р-стойност ^b	0,0171	
Преживяемост без прогресия^a		
Събития	211 (69,4)	191 (62,8)
Медиана (месеци) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
р-стойност ^b	0,0012	
Честота на обективен отговор		
Отговорили (95% CI)	175 (57,6) (51,8; 63,2)	131 (43,1) (37,5; 48,9)

^a Изчислена по метода на Kaplan-Meier

^a Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b Двустранни р-стойности от стратифициран log-rank тест.

Фигура 27: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209901)



Брой участници в риск

Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

Гемцитабин-цисплатин химиотерапия

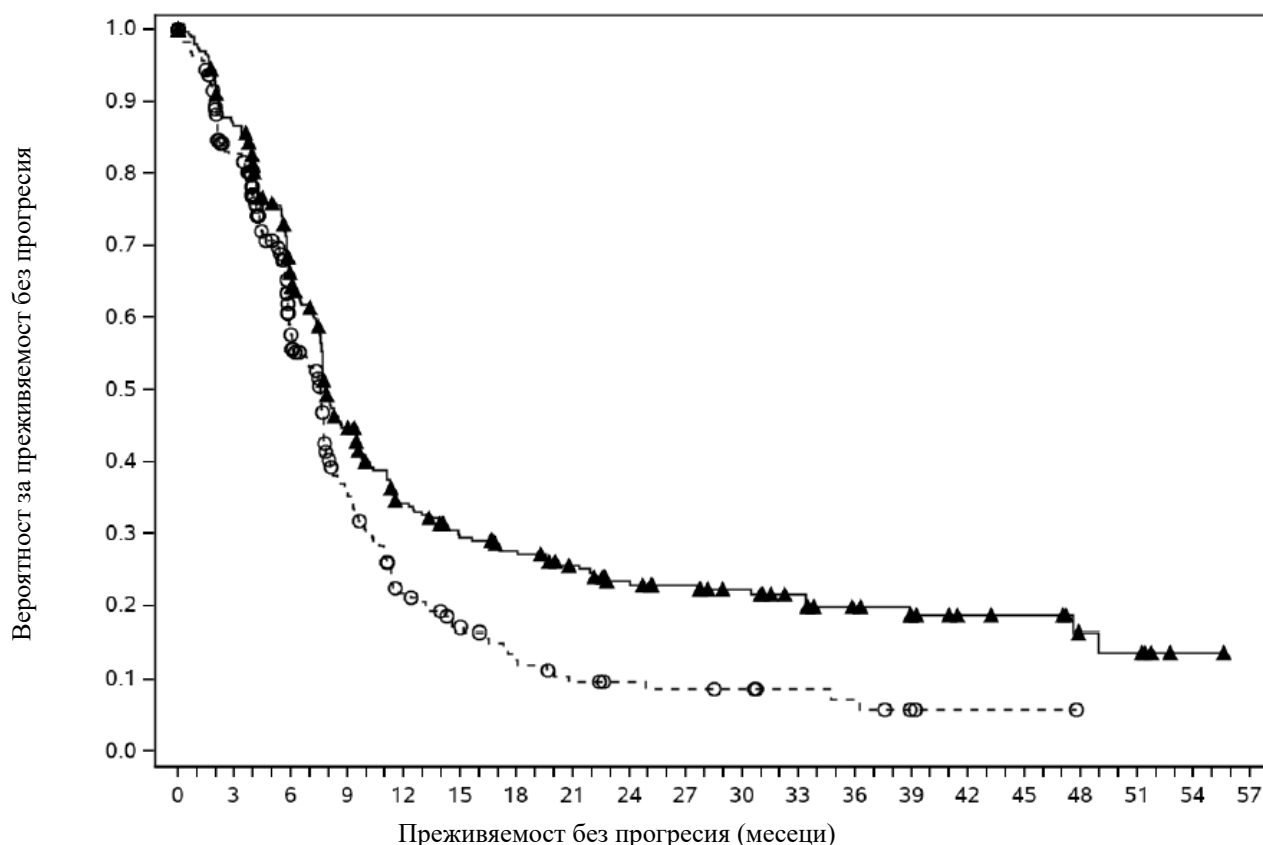
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲— Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 172/304), медиана и 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 193/304), медиана и 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Въз основа на дата на заключване на клиничните данни: 09 май 2023 г., минимално проследяване 7,4 месеца

Фигура 28: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA209901)



Брой участници в риск

Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

Гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

- ▲— Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 211/304), медиана и 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)
- Гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 191/304), медиана и 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Въз основа на дата на заключване на клиничните данни: 09 май 2023 г., минимално проследяване 7,4 месеца

Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение преди прогресия на заболяването (Таблица 52). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение преди прогресия на заболяването са съпоставими.

Отворено проучване фаза 2 (CA209275)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен 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-базирана схема на химиотерапия за авансирало или метастатично заболяване или са имали прогресия в рамките на 12-месечна неoadювантна или адювантна терапия с платина-базирана 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 автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, 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 минимално време на проследяване от 8,3 месеца, са били подходящи за оценяване за ефикасност. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична 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 определени чрез 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 53: Резултати за ефикасност (CA209275)^a

	ниволумаб (n = 270)	
Потвърден обективен отговор	54 (20,0%)	
(95% CI)	(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)	
Честота (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)	
Честота (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)	25% (17,7; 33,6)
	n=146	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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)

ниволумаб (n = 270)		
Обща преживяемост		
Медиана (95% CI) месеци	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Честота (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 < 10 g/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 уротелен карцином с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия. При минимално проследяване 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.

Колоректален карцином с dMMR или MSI-H

Открито проучване на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с химиотерапия при пациенти с dMMR или MSI-H CRC, нелекувани при метастатичните условия

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, за максимум 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици при първата линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален CRC с известен туморен MSI-H или dMMR статус, са оценени в рандомизирано, многораменно, открито проучване фаза 3 с много рамена (CA2098HW). Рамената на лечение в проучването включват монотерапия с ниволумаб, ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или химиотерапия по избор на изследователя. MSI-H или dMMR туморен статус е определен в съответствие с местните стандартни практики чрез PCR, NGS или IHC тестове. В централна лаборатория е проведена ретроспективна оценка на MSI-H статуса чрез PCR (Idylla MSI) тест и на dMMR статуса чрез IHC (Omnis MMR) тест върху туморни проби на пациенти, които са използвани за определяне на MSI-H/dMMR статус в местна лаборатория. Пациентите с потвърден MSI-H/dMMR статус чрез който и да е от двата вида тест в централна лаборатория представляват популацията за първична ефикасност. Пациентите с мозъчни метастази, които са били симптоматични, имали са активно автоимунно заболяване, използвали са кортикостероиди или имunosупресори, или са лекувани с инхибитори на имунните контролни точки, са изключени от проучването. Рандомизирането е стратифицирано по местоположение на тумора (отдясно или отляво). Пациентите, рандомизирани в рамото с химиотерапия, са могли да получат комбинация от ниволумаб плюс ипилимумаб след прогресия, оценена чрез BICR.

Общо 303 нелекувани преди това пациенти, при метастатичните условия, са рандомизирани в проучването, включително 202 пациенти на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 101 пациенти на химиотерапия. Сред тях 255 са имали потвърден в централна лаборатория MSI-H/dMMR статус, 171 в рамото с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 84 в рамото с химиотерапия. Пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб са получавали ниволумаб 240 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, за максимум 4 дози, последвани от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици.

Пациентите в рамото на химиотерапия са получили: mFOLFOX6 (оксалиплатин, левковорин и флуороурацил) със или без бевацизумаб или цетуксимаб: Оксалиплатин 85 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² болус, последвано от флуороурацил 2400 mg/m² в продължение на 46 часа на всеки 2 седмици. Бевацизумаб 5 mg/kg или цетуксимаб 500 mg/m², приложени преди mFOLFOX6 на всеки 2 седмици; или FOLFIRI (иринотекан, левковорин и флуороурацил) със или без бевацизумаб или цетуксимаб: Иринотекан 180 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² болус и флуороурацил 2400 mg/m² в продължение на 46 часа на всеки 2 седмици. Бевацизумаб 5 mg/kg или цетуксимаб 500 mg/m², приложени преди FOLFIRI на всеки 2 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб до 24 месеца. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат с ниволумаб като самостоятелно лечение. Оценките на туморния отговор съгласно RECIST, версия 1.1 са провеждани на всеки 6 седмици за първите 24 седмици, след това на всеки 8 седмици до седмица 96, след това на всеки 16 седмици до седмица 146, след това на всеки 24 седмици.

Исходните характеристики на всички рандомизирани преди това нелекувани за метастатично заболяване пациенти са: медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 21 до 87), от които 46% на възраст ≥ 65 години и 18% на възраст ≥ 75 години; 46% са мъже, а 86% са от бялата раса. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е 0 (54%) и ≥ 1 (46%); местоположението на тумора е отдясно или отляво при съответно 68% и 32% от пациентите; и 39 пациенти са с потвърден синдром на Lynch сред 223 пациенти с известен статус. Исходните характеристики на нелекувани преди това за метастатично заболяване пациенти с потвърдени в централна лаборатория MSI-H/dMMR са съпоставими с всички рандомизирани нелекувани преди това пациенти. Сред 101 пациенти, рандомизирани да получават химиотерапия, 88 са получили химиотерапия съгласно протокола, включително схеми, съдържащи оксалиплатин (58%), и схеми, съдържащи иринотекан (42%). В допълнение, 66 пациенти са получили таргетна терапия с бевацизумаб (64%) или цетуксимаб (11%).

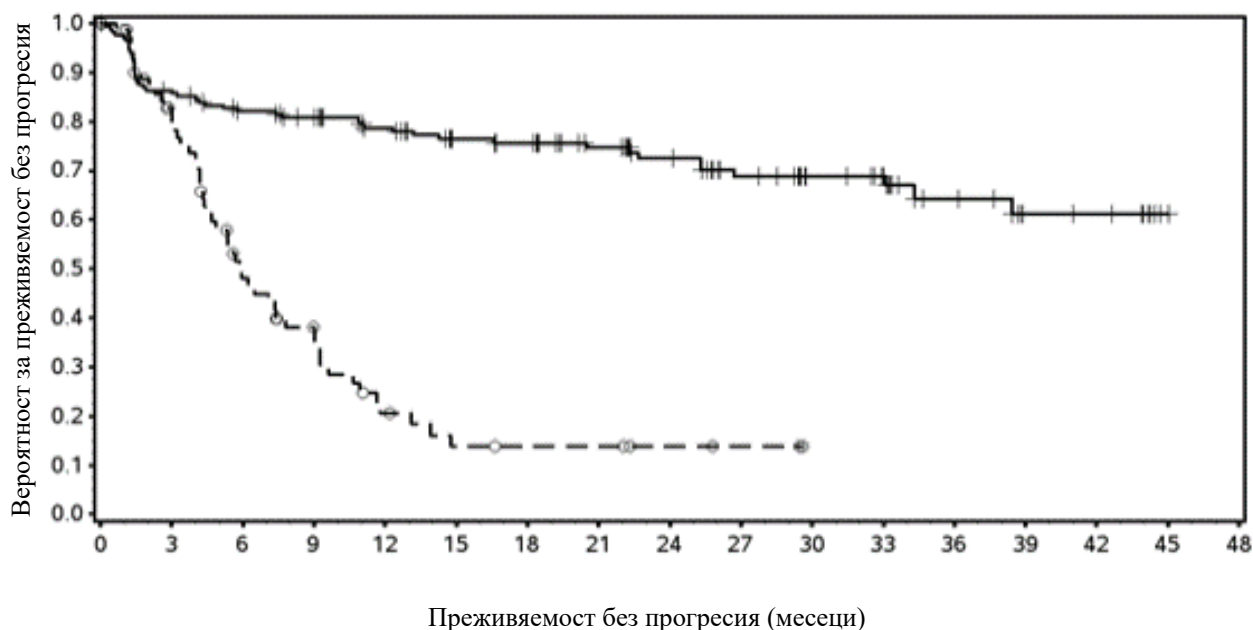
Първичният измерител на резултата за ефикасност на проучването е PFS, оценен чрез BICR, съгласно RECIST, версия 1.1. Допълнителните измерители за ефикасност включват ORR, оценена чрез BICR, OS и продължителност на отговора.

Проучването изпълнява първичната крайна точка при планирания междинен анализ, като демонстрира статистически значимо подобрение по отношение на PFS, оценен чрез BICR, за пациенти с централно потвърден MSI-H/dMMR в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с рамото на химиотерапия. Резултатите за PFS, оценен чрез BICR, са представени в Таблица 54 и Фигура 29. Към момента на този междинен анализ другите крайни точки, включително данните от рамото на монотерапия с ниволумаб, не са тествани заради йерархията на тестването.

Таблица 54: Резултати за ефикасност в първа линия при потвърден в централна лаборатория MSI-H/dMMR CRC (CA2098HW)^a

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 171)	химиотерапия (n = 84)
Преживяемост без прогресия		
Събития	48 (28%)	52 (62%)
Коефициент на риск	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
p-стойност ^b	< 0,0001	
Медиана (95% CI) (месеци)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)
^a Медиана на проследяване 31,5 месеца (диапазон: 6,1 до 48,4 месеца).		
^b Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест		

Фигура 29: Крива на Kaplan-Meier на PFS при първа линия на лечение на пациенти с централно потвърден MSI-H/dMMR CRC (CA2098HW)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Химиотерапия

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

—+— Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 48/171), медиана и 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)
 --- O --- Химиотерапия (събития: 52/84), медиана и 95% CI: 5,85 (4,37, 7,79)

Открито проучване на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при dMMR или MSI-H CRC при пациенти, които са получили предходна флуоропиримидин-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg за лечение на метастатичен CRC с dMMR или MSI-H са оценени в многоцентрово, отворено проучване фаза 2 с едно рамо (CA209142).

Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст) с локално определен dMMR или MSI-H статус, които са имали прогресия на заболяването по време на, след или са показали непоносимост към предходна терапия с флуоропиримидин и оксалиплатин или иринотекан. Пациентите, чиято най-скорошна предходна терапия е била при адювантни условия е трябвало да имат прогресия на или в рамките 6 месеца от приключването на адювантната химиотерапия. Пациентите със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активни мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването.

Общо 119 пациенти са лекувани с ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, приложен интравенозно в продължение на 90 минути на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. На всеки 6 седмици през първите 24 седмици и на всеки 12 седмици след това е извършвано оценяване на тумора съгласно RECIST, версия 1.1. Първичният измерител на резултата, оценен от изследователя е честота на обективен отговор (ORR). Вторичните измерители на резултата са оценената от BICR ORR и степента на контрола на заболяването. Анализите на ORR включват продължителност и време до поява на отговор. Експлораторните измерители на резултата включват PFS и OS.

Медианата на възрастта е 58 години (диапазон: 21-88), 32% от които на възраст ≥ 65 години и 9% на възраст ≥ 75 години, 59% са мъже, а 92% - от бялата раса. Изходният функционален статус по ECOG е 0 (45%) или 1 (55%), 25% от пациентите имат BRAF мутации, 37% имат KRAS мутации, а 12% са неизвестни. От 119-те лекувани пациенти 109 са получавали преди това флуоропиримидин-базирана химиотерапия при метастатични условия, а 9 - при адювантни условия. Преди да се включат в проучването, от 119 лекувани пациенти, 118 (99%) са получавали флуороурацил, 111 (93%) са получавали оксалиплатин, 87 (73%) са получавали иринотекан като част от предишни терапии; 82 (69%) са получавали предходно лечение с флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Двадесет и три процента, 36%, 24% и 16% са получили съответно 1, 2, 3 или 4 или повече предишни терапии, а 29% от пациентите са получили EGFR инхибитор.

Резултатите за ефикасност (минимално проследяване 46,9 месеца; медиана на проследяване 51,1 месеца) са показани в Таблица 55.

Таблица 55: Резултати за ефикасност (CA209142)*

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 119)
Потвърден обективен отговор, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Пълен отговор (CR), n (%)	15 (12,6)
Частичен отговор (PR), n (%)	62 (52,1)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	25 (21,0)
Продължителност на отговора	
Медиана (диапазон) месеци	NR (1,4; 58,0+)
Медиана на времето до отговор	
Месеци (диапазон)	2,8 (1,1; 37,1)

* по оценка на изследователя

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NR = не е достигнато

Оценената от BICR честота на обективен отговор (ORR) е 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), което включва процент на пълен отговор (CR) 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), процент на частичен отговор (PR) 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) и стабилно заболяване, отчетено при 22,7%. Оценките от BICR като цяло съответстват на оценката на изследователя. Наблюдавани са потвърдени отговори независимо от статуса на BRAF или KRAS мутация и PD - L1 нивата на експресия на тумора.

От 119-те пациенти 11 (9,2%) пациенти са на възраст ≥ 75 години. Оценената от изследователя ORR при пациентите на възраст ≥ 75 години е 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия като първа линия на лечение (CA209648)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и ниволумаб в комбинация с химиотерапия са оценени в рандомизирано, активно контролирано, отворено проучване фаза 3 (CA209648). Проучването включва възрастни пациенти (18 години или повече) с нелекуван преди това, нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровода (OSCC). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус и туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD L1 IHC 28-8 pharmDx. Пациентите са с плоскоклетъчен карцином или аденосквамозноклетъчен карцином на хранопровода, който не подлежи на химиолъчелечение и/или операция. Предишната адювантна, неоадювантна или дефинитивна химиотерапия, лъчетерапия или химиорадиотерапия е разрешена, ако е приложена като част от лечебния режим преди включването в изпитването. Пациенти, които са имали изходен функционален

скор ≥ 2 , които са имали мозъчни метастази, които са били симптоматични, които са имали активно автоимунно заболяване, които са използвали системни кортикостероиди или имunosупресори, или пациенти с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода, са изключени от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 статус на туморни клетки ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен), регион (Източна Азия спрямо останалата част от Азия спрямо останалия свят), ECOG функционален статус (0 спрямо 1) и брой органи с метастази (≤ 1 спрямо ≥ 2).

Общо 970 пациенти са рандомизирани да получават съответно ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (n=325), ниволумаб в комбинация с химиотерапия (n=321) или химиотерапия (n=324). От тях 473 пациенти са имали PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, 158 в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб и 157 в рамото на химиотерапия. Пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб получават ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици, а пациентите в рамото на ниволумаб плюс химиотерапия получават ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици на ден 1 и 15, флуороурацил 800 mg/m²/ден интравенозно в дни 1 до 5 (за 5 дни) и цисплатин 80 mg/m² интравенозно на ден 1 (на 4-седмичен цикъл). Пациентите в рамото на химиотерапия получават флуороурацил 800 mg/m²/ден интравенозно в дни 1 до 5 (за 5 дни) и цисплатин 80 mg/m² интравенозно на ден 1 (от 4-седмичен цикъл). Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. На пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, е разрешено да продължат ниволумаб като самостоятелно лечение. При пациенти в рамото на ниволумаб плюс химиотерапия, при които флуороурацил и/или цисплатин са били преустановени, е разрешено да продължат другите компоненти на схемата на лечение.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. При пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, средната възраст е 63 години (диапазон: 26-85), 8,2% са на възраст ≥ 75 години, 81,8% са мъже, 73,1% са азиатци и 23,3% са от бялата раса. Пациентите имат хистологично потвърдени плоскоклетъчен карцином (98,9%) или аденосквамозноклетъчен карцином (1,1%) на хранопровода. Изходния функционален статус по ECOG е 0 (45,2%) или 1 (54,8%).

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо химиотерапия

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (чрез BICR) и OS, оценени при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване включват OS, PFS (чрез BICR) и ORR (чрез BICR) при всички рандомизирани пациенти. Оценките на туморния отговор съгласно RECIST, версия 1.1, са провеждани на всеки 6 седмици до и включително седмица 48, след това на всеки 12 седмици.

При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 13,1 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 56.

Таблица 56: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209648)

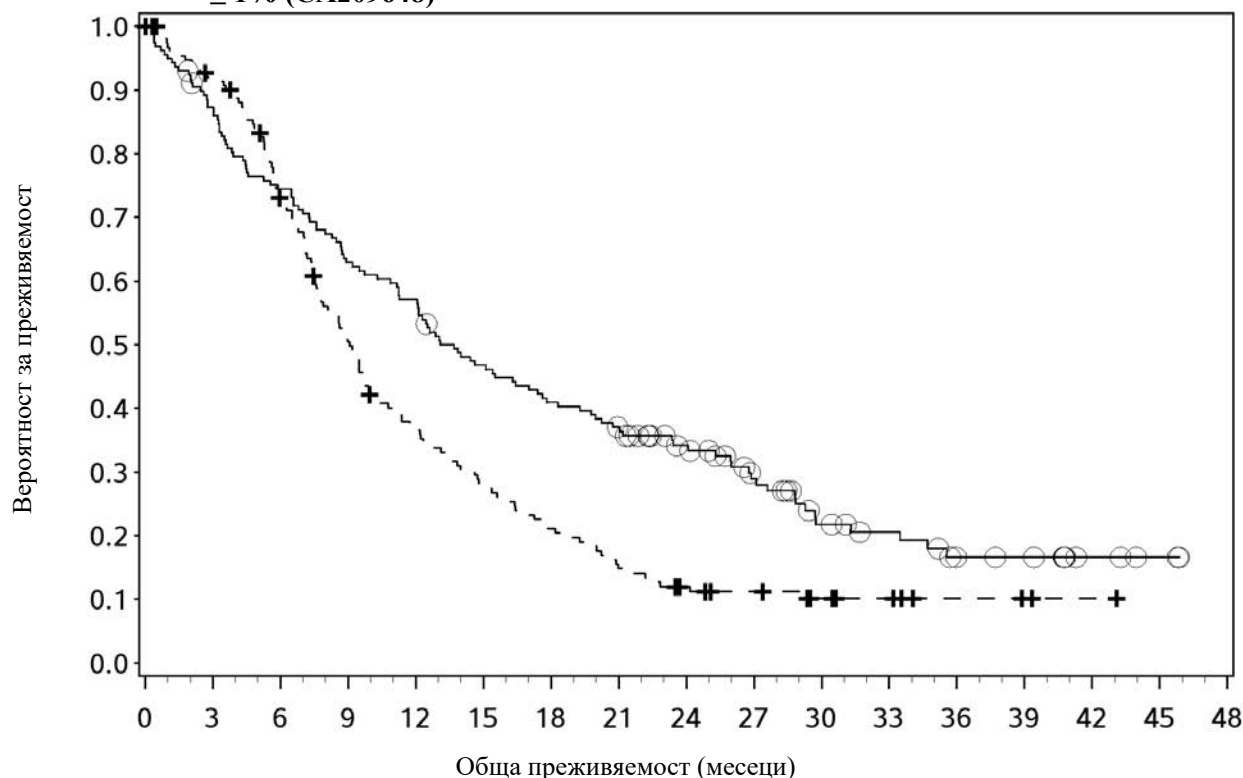
	ипилимумаб + ниволумаб (n = 158)	химиотерапия ^a (n = 157)
Обща преживяемост		
Събития	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Коефициент на риск (98,6% CI) ^b	0,64 (0,46; 0,90)	
p-стойност ^b	0,0010	
Медиана (95% CI) (месеци) ^c	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^c	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	ипилимумаб + ниволумаб (n = 158)	химиотерапия ^а (n = 157)
Преживяемост без прогресия^д		
Събития	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Коефициент на риск (98,5% CI) ^б	1,02 (0,73; 1,43)	
p-стойност ^в	0,8958	
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^г	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Честота на обективен отговор, n (%)^д		
(95% CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Пълен отговор	28 (17,7)	8 (5,1)
Частичен отговор	28 (17,7)	23 (14,6)
Продължителност на отговора^д		
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Диапазон	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺
^а	Флуороурацил и цисплатин	
^б	Въз основа на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска	
^в	Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест	
^г	Въз основа на оценки по Kaplan-Meier	
^д	Оценено от BICR	

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 20 месеца подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Медианата на OS е 13,70 месеца (95% CI: 11,24; 17,41) за ниволумаб плюс ипилимумаб спрямо 9,07 месеца (95% CI: 7,69; 10,02) за химиотерапия (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Медианата на PFS е 4,04 месеца (95% CI: 2,40; 4,93) за ниволумаб плюс ипилимумаб спрямо 4,44 месеца (95% CI: 2,89; 5,82) за химиотерапия (HR = 1,02; 95% CI: 0,747). ORR е 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) за ипилимумаб плюс ниволумаб спрямо 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) за химиотерапия.

Кривите на Kaplan-Meier за OS с минимално проследяване 20 месеца са показани на фигура 30.

Фигура 30: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Химиотерапия

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

—○— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 119/158), медиана и 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Химиотерапия (събития: 130/157), медиана и 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Въз основа на дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (чрез BICR) и OS, оценени при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване включват OS, PFS (чрез BICR) и ORR (чрез BICR) при всички рандомизирани пациенти. Оценките на туморния отговор съгласно RECIST, версия 1.1, са провеждани на всеки 6 седмици до и включително седмица 48, след това на всеки 12 седмици.

При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 12,9 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS и PFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 57.

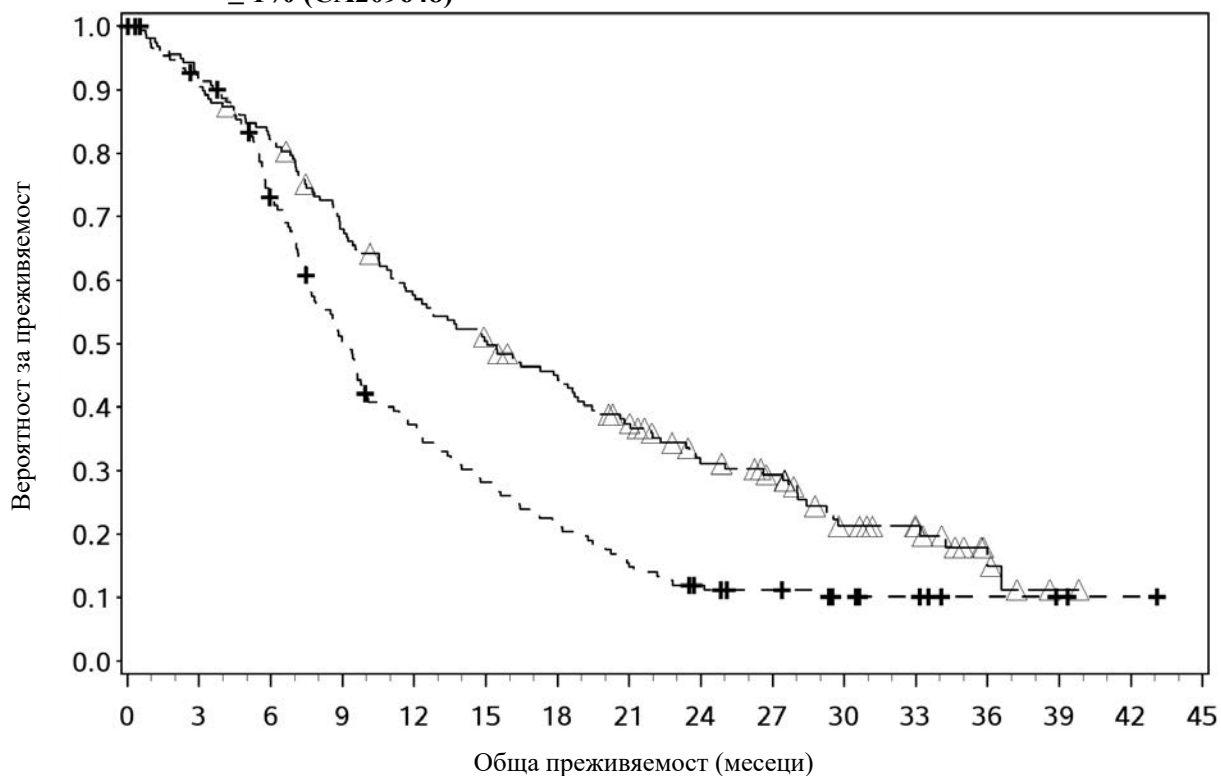
Таблица 57: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 158)	химиотерапия ^a (n = 157)
Обща преживяемост		
Събития	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Коефициент на риск (99,5% CI) ^б	0,54 (0,37; 0,80)	
р-стойност ^в	< 0,0001	
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Честота (95% CI) на 12 месеци ^г	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Преживяемост без прогресия^д		
Събития	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Коефициент на риск (98,5% CI) ^б	0,65 (0,46; 0,92)	
р-стойност ^в	0,0023	
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Честота (95% CI) на 12 месеци ^г	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Честота на обективен отговор, n (%)^д		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Пълен отговор	26 (16,5)	8 (5,1)
Частичен отговор	58 (36,7)	23 (14,6)
Продължителност на отговора^д		
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Диапазон	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Флуороурацил и цисплатин
^б Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска
^в Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест
^г Въз основа на оценки по Kaplan-Meier
^д Оценено от BICR

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 20 месеца, подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Медианата на OS е 15,05 месеца (95% CI: 11,93; 18,63) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 9,07 месеца (95% CI: 7,69; 10,02) за химиотерапия (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Медианата на PFS е 6,93 месеца (95% CI: 5,68; 8,35) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 4,44 месеца (95% CI: 2,89; 5,82) за химиотерапия (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR е 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) за химиотерапия. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS с минимално проследяване 20 месеца са показани на фигури 31 и 32.

Фигура 31: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

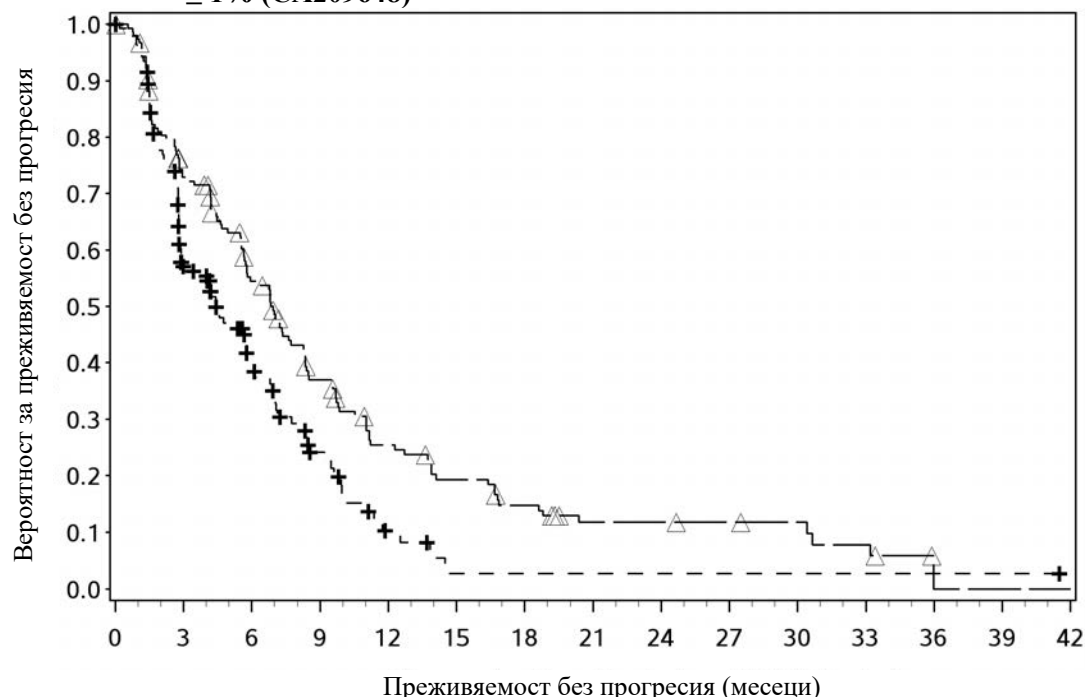
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Ниволумаб + химиотерапия (събития: 118/158), медиана на 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Химиотерапия (събития: 130/157), медиана на 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Фигура 32: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

---△--- Ниволумаб + химиотерапия (събития: 123/158), медиана на 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Химиотерапия (събития: 101/157), медиана на 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Рандомизирано проучване фаза 3 на монотерапия с ниволумаб при пациенти, получили предишна терапия (ONO-4538-24/CA209473)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg като монотерапия за лечение на нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC) е оценена в рандомизирано активно-контролирано, отворено проучване фаза 3 (ONO-4538-24/CA209473). Проучването включва възрастни пациенти (на 20 или повече години), които са рефрактерни или не понасят поне една флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана терапия, и пациенти, включени независимо от нивото на туморна PD-L1 експресия. Пациенти, които са рефрактерни или с непоносимост към терапията с таксани, имат метастази в мозъка, които са симптоматични или се нуждаят от лечение, имат активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия, и пациенти с очевидна туморна инвазия в органи, разположени в непосредствена близост до хранопровода (напр. аортата или дихателната система), са изключени от проучването.

Общо 419 пациенти са рандомизирани 1:1 да получат или ниволумаб 240 mg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици (n = 210), или избора на изследователя за химиотерапия с таксани: или доцетаксел (n = 65) 75 mg/m² интравенозно на всеки 3 седмици, или паклитаксел (n = 144) 100 mg/m² интравенозно веднъж седмично в продължение на 6 седмици, последвано от 1 седмица почивка. Рандомизацията е стратифицирана по местоположение (Япония спрямо останалия свят), брой органи с метастази (≤ 1 спрямо ≥ 2) и туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределено). Лечението продължава до прогресия на заболяването, оценено от изследователя според RECIST, версия 1.1, или до неприемлива токсичност. Оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици в продължение на 1 година и на всеки 12 седмици след това. Лечение извън

първоначално оценената от изследователя прогресия е разрешено при пациенти, получаващи ниволумаб без бърза прогресия, полза, оценена от изследователя, поносимост към лечението, стабилно функционално състояние и за които лечението след прогресията не би забавило предстояща намеса за предотвратяване на сериозни усложнения, свързани с прогресия на болестта (напр. мозъчни метастази). Първичният измерител на резултата за ефикасност е OS. Ключовите вторични показатели за ефикасност, оценени от изследователя, са ORR и PFS. Проведени са допълнителни предварително уточнени подгрупови анализи за оценка на ефикасността чрез туморна PD-L1 експресия при предварително дефинирано ниво от 1%. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Средната възраст е 65 години (диапазон: 33 - 87), 53% са на възраст ≥ 65 години, 10% са на възраст ≥ 75 години, 87% са мъже, 96% са азиатци и 4% са бели. Исходния функционален статус по ECOG е 0 (50%) или 1 (50%).

С минимално проследяване 17,6 месеца проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS при пациентите, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с химиотерапията с таксани по избор на изследователя. Резултатите за ефикасност са показани в таблица 58 и фигура 33.

При по-голям процент от пациентите е настъпила смърт през първите 2,5 месеца в рамото на ниволумаб (32/210, 15,2%) в сравнение с рамото за химиотерапия (15/209, 7,2%). Не могат да бъдат идентифицирани конкретни фактори, свързани с ранните смъртни случаи.

Таблица 58: Резултати за ефикасност (ONO-4538-24/CA209473)

	ниволумаб (n = 210)	Избор на изследователя (n = 209)
Обща преживяемост^a		
Събития	160 (76%)	173 (83%)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
p-стойност ^b	0,0189	
Медиана (95% CI) (месеци)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Честота на обективен отговор^{c,d}		
(95% CI)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Пълен отговор	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Частичен отговор	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Стабилно заболяване	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Медиана на продължителност на отговора (95% CI) (месеци)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Преживяемост без прогресия^a		
Събития	187 (89%)	176 (84%)
Медиана (95% CI) (месеци)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a На базата на ИТТ анализ.

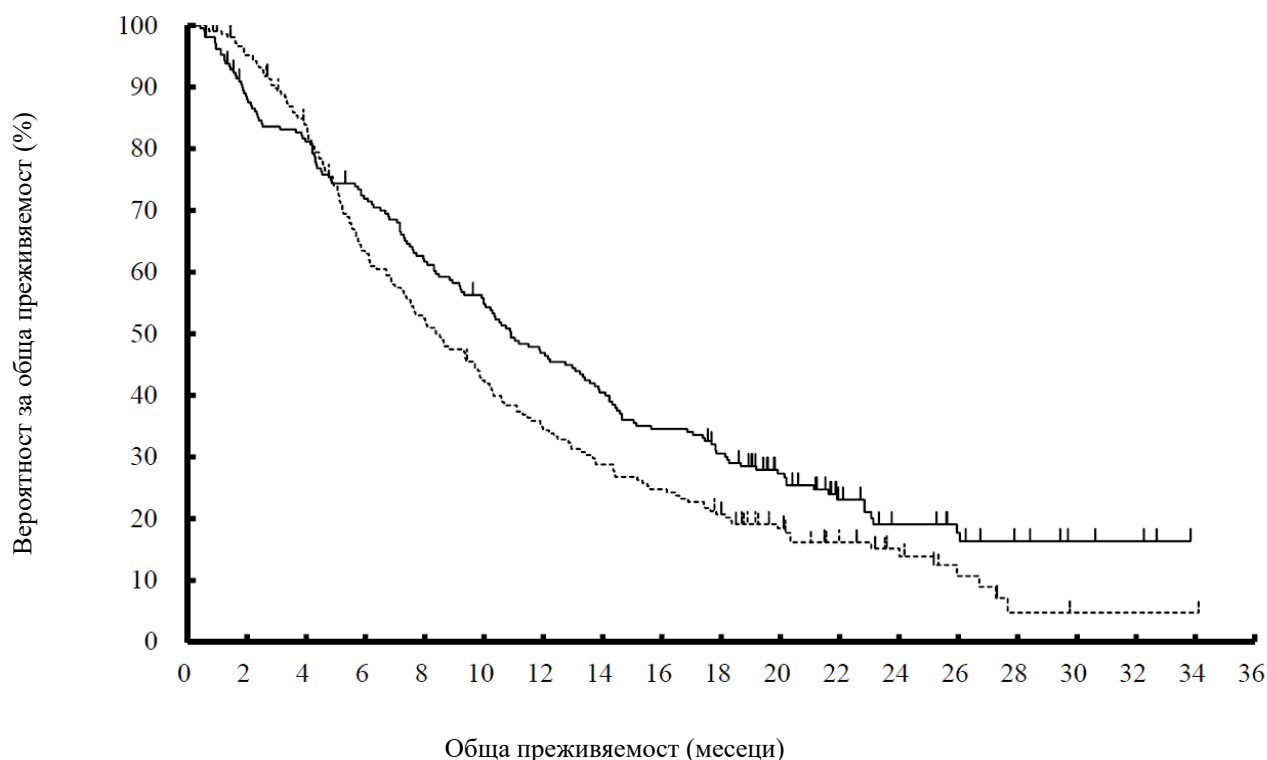
^b На базата на стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^c На базата на стратифициран log-rank тест.

^d На базата на анализ на набор от оценени отговори (Response Evaluable Set, RES), n = 171 в групата на ниволумаб и n = 158 в групата на избор на изследователя.

^e Незначителен, p-стойност 0,6323.

Фигура 33: Криви на Kaplan-Meier за OS (ONO-4538-24/CA209473)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Избор на изследователя

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

————— Ниволумаб - - - - - Избор на изследователя

От 419 пациенти 48% са имали туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Останалите 52% от пациентите са имали туморна PD-L1 експресия $< 1\%$. Коефициентът на риск (HR) за OS е 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) с медиана на преживяемост 10,9 и 8,1 месеца съответно в рамото на ниволумаб и рамото на избор на изследователя за химиотерапия с таксани в подгрупата с PD-L1 положителни тумори. В OSCC подгрупата с PD-L1 отрицателни тумори HR за OS е 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) с медиана на преживяемост съответно 10,9 и 9,3 месеца за рамото на ниволумаб и рамото на химиотерапия.

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход (OS или GEJC)

Безопасността и ефикасността на монотерапията с ниволумаб за адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход е оценена в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно слъпо проучване фаза 3 (CA209577). Проучването включва възрастни пациенти, които са получили CRT, последвано от пълна хирургична резекция на карцином в рамките на 16 седмици преди рандомизацията и които са имали остатъчно патологично заболяване, потвърдено от изследователя, с поне ypN1 или ypT1. Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , които не са получавали едновременно CRT преди операция, с резектабилно заболяване в стадий IV, активно аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Пациентите са включени независимо от нивото на PD-L1 експресия.

Общо 794 пациенти са рандомизирани 2:1 да получат или ниволумаб 240 mg (n = 532), или плацебо (n = 262). На пациентите се прилага интравенозно ниволумаб в продължение на

30 минути на всеки 2 седмици в продължение на 16 седмици, последвано от 480 mg инфузия в продължение на 30 минути на всеки 4 седмици, започвайки на седмица 17. Пациентите получават плацебо в продължение на 30 минути със същата схема на дозиране като ниволумаб. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 туморен статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен или неоценим), патологичен статус на лимфните възли (положителен $\geq$ ypN1 спрямо отрицателен ypN0) и хистология (плоскоклетъчен спрямо аденокарцином). Лечението продължава до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или до обща продължителност 1 година. Измерителят на първичния резултат за ефикасност е преживяемост без заболяване (DFS), оценен от изследователя, определен като времето между датата на рандомизация и датата на първия рецидив (локален, регионален или отдалечен от първично резекционно място) или смърт, от каквато и да е причина, което от двете настъпи първо. Пациентите на лечение са подложени на образна диагностика за рецидив на тумора на всеки 12 седмици в продължение на 2 години и минимум по едно сканиране на всеки 6 до 12 месеца за години от 3 до 5.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 26-86) с $36\% \geq 65$ години и $5\% \geq 75$ години. По-голямата част от пациентите са бели (82%) и мъже (85%). Исходният функционален статус по ECOG е 0 (58%) или 1 (42%).

При първичния предварително определен междинен анализ (минимум 6,2 месеца и медиана на проследяване 24,4 месеца), проучването демонстрира статистически значимо подобрение на DFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в сравнение с плацебо. Медианата на DFS, определена от изследователя е 22,41 месеца (95% CI: 16,62; 34,00) за ниволумаб спрямо 11,04 месеца (95% CI: 8,34; 14,32) за плацебо, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p -стойност $< 0,0003$. Първичният анализ на DFS включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за DFS със и без цензуриране за ново противотуморно лечение са консистентни. В актуализиран описателен DFS анализ при проследяване минимум 14 месеца и медиана на проследяване 32,2 месеца, подобрението на DFS е потвърдено. Резултатите за ефикасност от този описателен вторичен анализ са показани в Таблица 59 и Фигура 34.

Таблица 59: Резултати за ефикасност (CA209577)

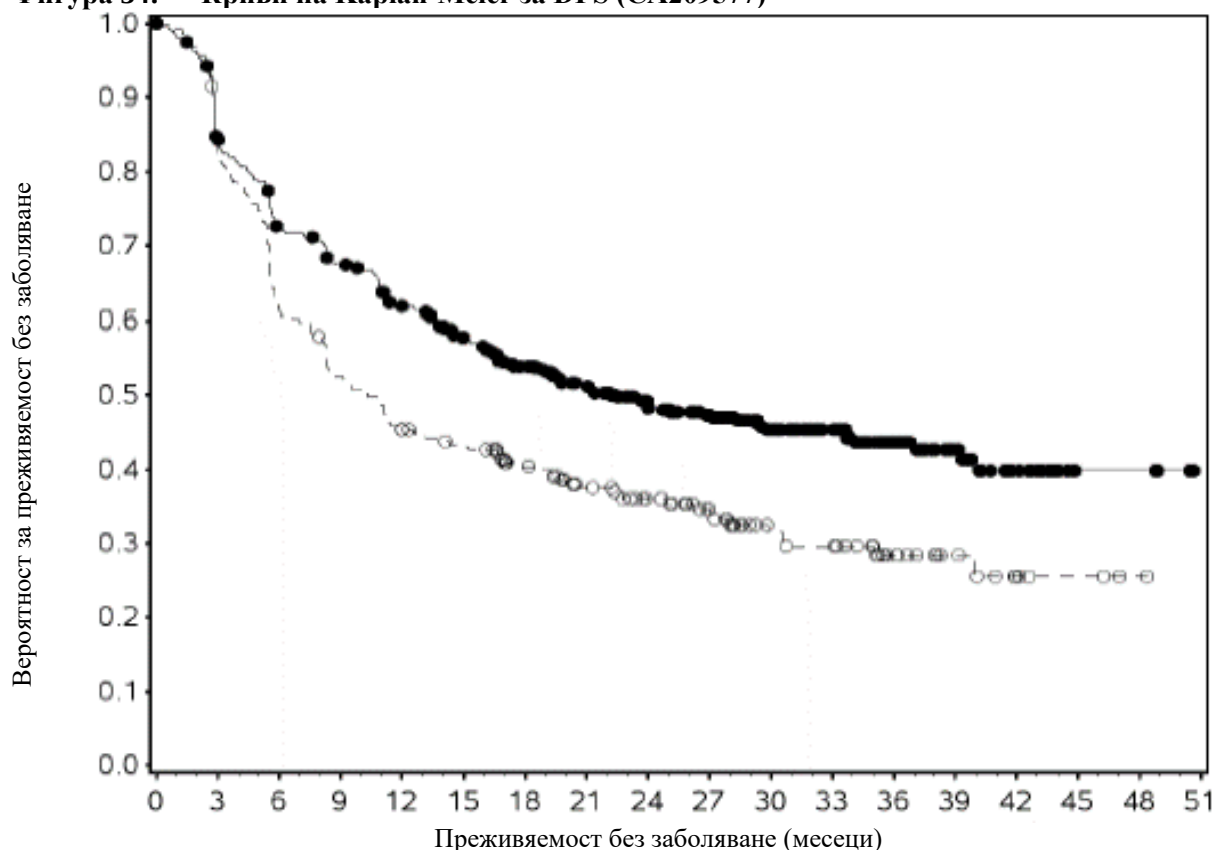
	ниволумаб (n = 532)	плацебо (n = 262)
Преживяемост без заболяване^a с минимално проследяване 14 месеца^b		
Събития (%)	268 (50)	171 (65)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Медиана (95% CI) (месеци)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Честота (95% CI) на 6 месеца	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Честота (95% CI) на 12 месеца	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Честота (95% CI) на 24 месеца	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a На база всички рандомизирани пациенти.

^b На база стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b Описателен анализ на база дата на заключване на данните: 18 февруари 2021 г.

Фигура 34: Криви на Kaplan-Meier за DFS (CA209577)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Плацебо

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

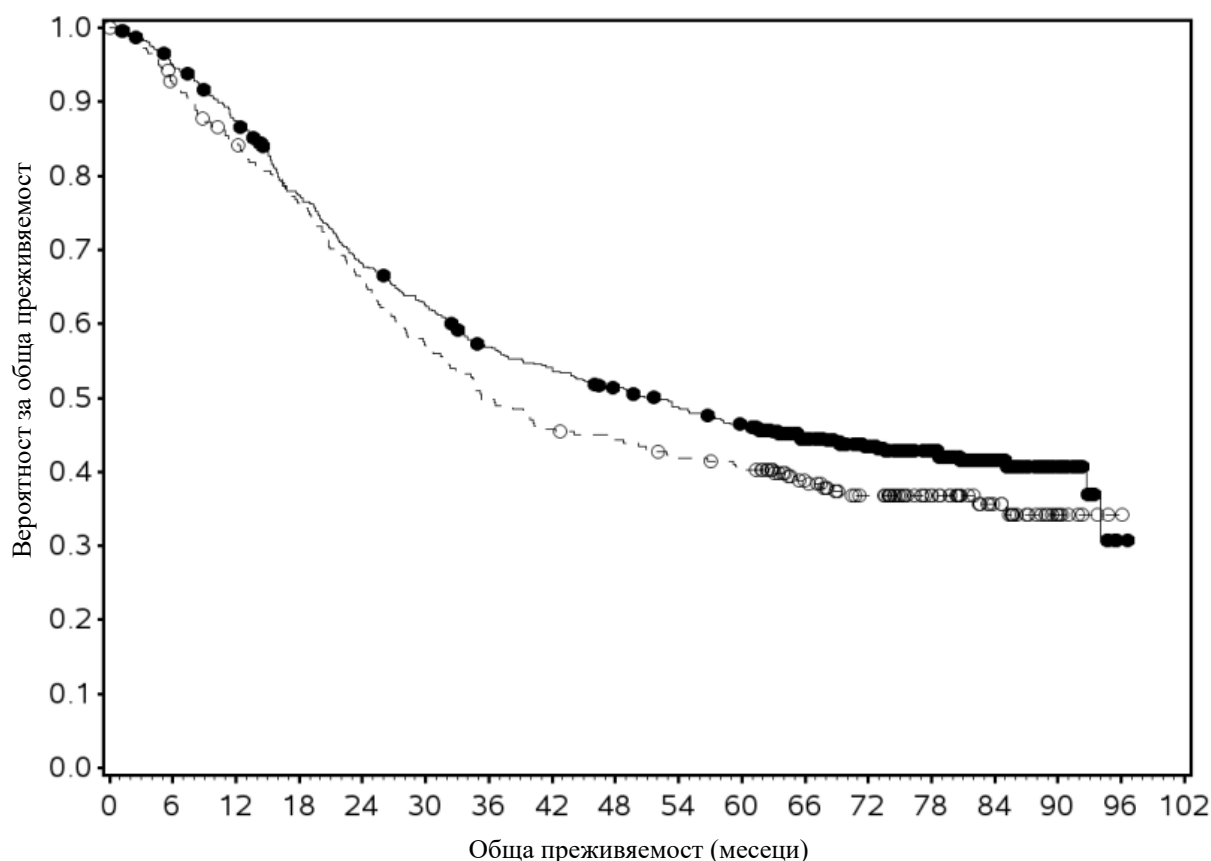
—●— Ниволумаб (събития: 268/532), медиана и 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Плацебо (събития: 171/262), медиана и 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Базиран на граничен период: 18 февруари 2021 г., минимално проследяване 14 месеца.

При окончателния анализ на OS с минимално проследяване 60 месеца HR за OS е 0,85 (95,87% CI: 0,70; 1,04), p -стойност = 0,1064. Медианата на OS е 51,71 (95% CI: 41,03; 61,63) месеца в рамото на ниволумаб в сравнение с 35,25 (95% CI: 30,72; 48,76) месеца в рамото на плацебо. Кривите на Kaplan-Meier за OS с минимално проследяване 60 месеца са показани на Фигура 35.

Фигура 35: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209577)



Ниволумаб	532	501	460	402	354	325	292	278	261	244	230	185	150	111	59	22	1	0
Плацебо	262	239	217	195	168	146	127	117	112	105	101	80	64	46	26	8	1	0

—●— Ниволумаб (събития: 299/532), медиана и 95% CI: 51,71 (41,03; 61,63)
 ---○--- Плацебо (събития: 162/262), медиана и 95% CI: 35,25 (30,72; 48,76)
 Въз основа на дата на заключване на данните: 17 декември 2024 г., минимално проследяване 60 месеца

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици, в комбинация с химиотерапия (вж. по-долу избраните доза и схема на прилагане на ниволумаб в зависимост от използвания химиотерапевтичен режим) са оценени в рандомизирано, открито проучване фаза 3 (CA209649). Проучването включва възрастни пациенти (на възраст 18 години или повече) с нелекуван преди това, напреднал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, без предходно системно лечение (в това число инхибитори на HER2), както и скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациентите са включени независимо от техния PD-L1 туморен статус и туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Ретроспективно повторно оценяване на туморния PD L1 статус на пациентите с помощта на CPS е проведено с използването на оцветени с PD-L1 туморни проби, използвани за рандомизацията. Пациенти с известни HER2 положителни тумори, които са имали изходен скор по ECOG ≥ 2 , нелекувани метастази в централната нервна система или които са имали активно, известно или подозирано автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosupресия, са изключени от проучването. Общо 643 пациенти с HER2 неопределен статус (40,3% от изследваната популация) са включени в проучването. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 туморен статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен), регион (Азия спрямо САЩ спрямо останалия свят), функционален статус по

ECOG (0 спрямо 1) и схемата на химиотерапия. Химиотерапията се състои от FOLFOX (флуороурацил, левковорин и оксалиплатин) или CapeOX (капецитабин и оксалиплатин).

Общо 1581 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с химиотерапия, или химиотерапия. От тях 955 пациенти имат комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 ; 473 в групата с ниволумаб плюс химиотерапия и 482 в групата с химиотерапия. Пациентите в групата с ниволумаб плюс химиотерапия получават или ниволумаб в доза 240 mg чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в комбинация с FOLFOX (оксалиплатин 85 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² интравенозно на ден 1 и флуороурацил 1200 mg/m² интравенозно чрез непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа дневно или според местния стандарт на ден 1 и 2) веднъж на 2 седмици, или ниволумаб в доза 360 mg чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в комбинация с CapeOX (оксалиплатин 130 mg/m² интравенозно на ден 1 и капецитабин 1000 mg/m² перорално два пъти дневно в дни 1-14) веднъж на 3 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или за период до 24 месеца само за ниволумаб. При пациенти, които са получавали ниволумаб плюс химиотерапия, и при които химиотерапията е прекратена, е позволено монотерапията с ниволумаб да продължи при 240 mg на всеки 2 седмици, 360 mg на всеки 3 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици до 24 месеца след началото на лечението. Оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици до седмица 48 включително, след което веднъж на всеки 12 седмици.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между групите на лечение. При пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 , средната възраст е 62 години (диапазон: 18-90), 11% са на възраст ≥ 75 години, 71% са мъже, 25% са азиатци и 69% са бели. Исходният функционален статус по ECOG е 0 (42%) или 1 (58%). Локализацията на тумора се разпределя като стомах (70%), гастроезофагеален преход (18%) и хранопровод (12%).

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (чрез BICR) и OS, оценени при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 , въз основа на PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване са OS при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 1 и при всички рандомизирани пациенти; другите крайни точки включват ORR (BICR) при комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 и при всички рандомизирани пациенти. При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 12,1 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS и PFS при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 . Медианата на OS е 14,4 месеца (95% CI: 13,1; 16,2) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 11,1 месеца (95% CI: 10,0; 12,1) за химиотерапия (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p-стойност < 0,0001). Медианата на PFS е 7,69 месеца (95% CI: 7,03; 9,17) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 6,05 месеца (95% CI: 5,55; 6,90) за химиотерапия (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p-стойност < 0,0001). Честотата на общ отговор е 60% (95% CI: 55; 65) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 45% (95% CI: 40; 50) за химиотерапия.

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 19,4 месеца, подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 60 и Фигури 36 и 37.

Таблица 60: Резултати от ефикасността при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + химиотерапия (n = 473)	химиотерапия (n = 482)
Минимално проследяване 19,4 месеца ^a		
Обща преживяемост		
Събития	344 (73%)	397 (82%)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Честота (95% CI) на 12 месеци	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + химиотерапия (n = 473)	химиотерапия (n = 482)
Преживяемост без прогресия^г		
Събития	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,68 (0,59; 0,79)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^в	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Честота (95% CI) на 12 месеци	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Честота на обективен отговор, n^{г,д}		
(95% CI)	227/378 (60%) (54,9; 65,0)	176/390 (45%) (40,1; 50,2)
Пълен отговор	12,2%	6,7%
Частичен отговор	47,9%	38,5%
Продължителност на отговора^{г,д}		
Медиана (95% CI) (месеци) ^в	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^а Описателен анализ въз основа на дата на заключване на данните: 04 януари 2021.

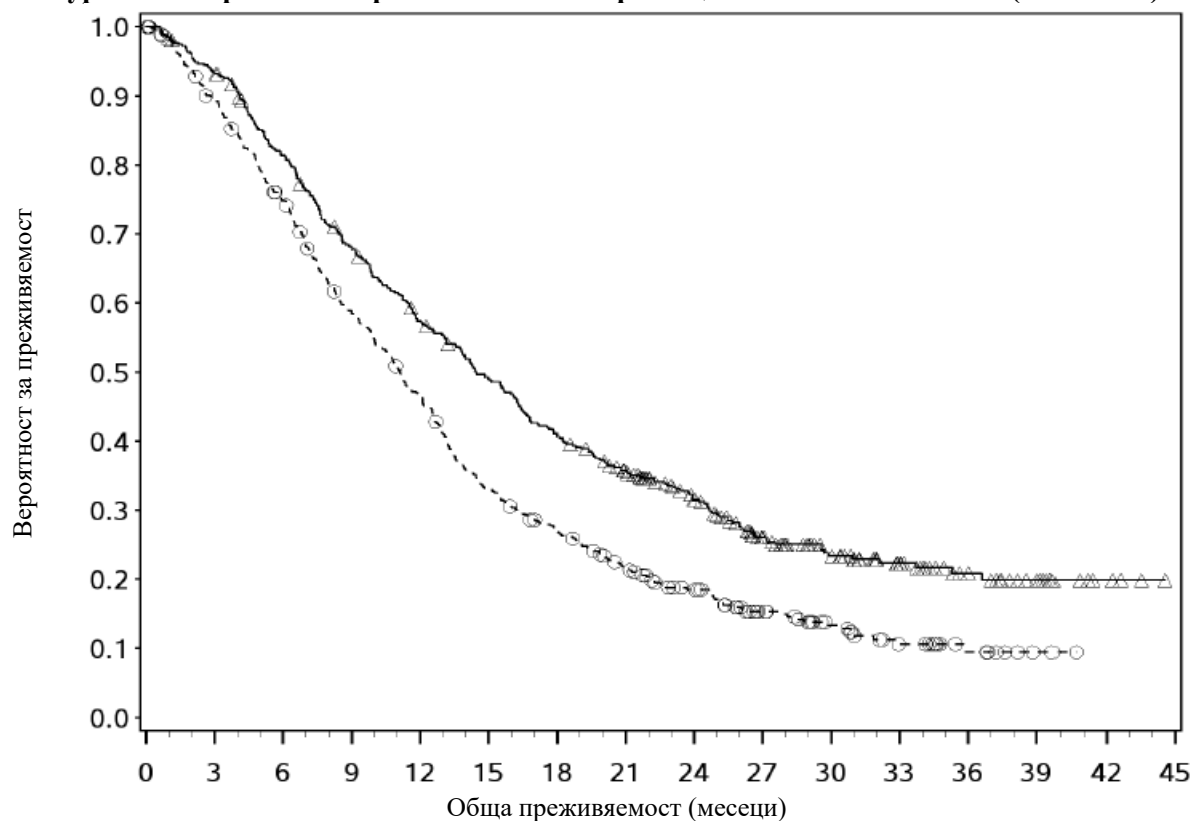
^б Въз основа на стратифициран логаритмичен модел на Cox за пропорционалност на риска

^в Оценка по Kaplan-Meier

^г Потвърдено от BICR.

^д Въз основа на пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво

Фигура 36: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

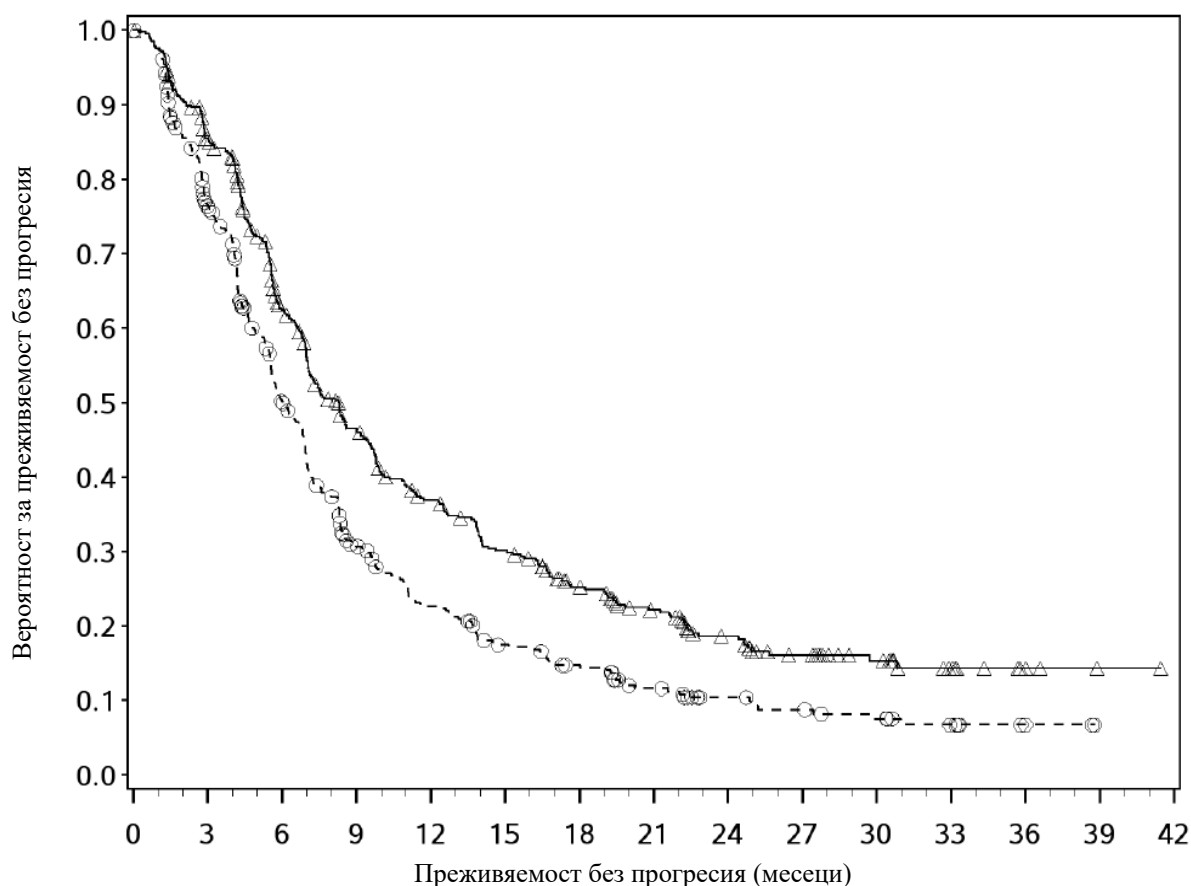
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 344/473), медиана и 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Химиотерапия (събития: 397/482), медиана и 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Минимално проследяване 19,4 месеца

Фигура 37: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациентите с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

—△— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 342/473), медиана и 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Химиотерапия (събития: 397/482), медиана и 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Минимално проследяване 19,4 месеца

Хепатоцелуларен карцином

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици, за най-много до 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици при първата линия на лечение на нерезектабилен или напреднал хепатоцелуларен карцином (HCC) са оценени в рандомизирано, активно-контролирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099DW). В проучването са включени възрастни пациенти (18 години или повече) с хистологично потвърден HCC, клас A по Child-Pugh, скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, и без предходна системна терапия за напреднало заболяване. Преди включването не се изисква езофагогастродуоденоскопия. В проучването са включени възрастни, чието заболяване е неподатливо или прогресира след хирургични и/или локорегионални терапии. Разрешена е предходна неoadювантна или адювантна системна терапия. От проучването са изключени пациентите с активно аутоимунно заболяване, мозъчни или лептоменингеални метастази, предходна чернодробна трансплантация, анамнеза на чернодробна енцефалопатия (в рамките на 12 месеца от рандомизацията), клинично значим асцит, медицински заболявания, изискващи системна имunosupресия, инфекция с HIV или активна съпътстваща инфекция с вируса на хепатит B (HBV) и вируса на хепатит C (HCV) или HBV и вируса на хепатит D (HDV). Рандомизацията е стратифицирана по етиология (HBV спрямо HCV спрямо невирусна), макроаскуларна инвазия

и/или екстрахепатално разпространение (налично или отсъстващо) и нива на алфа-фетопротеин (≥ 400 или < 400 ng/ml).

Общо 668 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с ипилимумаб ($n = 335$) или по избор на изследователя ($n = 333$) ленватиниб или сорафениб. В рамките с избор на изследователя 85% и 15% от лекуваните пациенти получават съответно ленватиниб или сорафениб. Пациентите в рамките на ниволумаб плюс ипилимумаб получават ниволумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици, за най-много до 4 дози, последвани от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици. Пациентите в рамките с избор на изследователя получават ленватиниб 8 mg перорално ежедневно (ако телесното тегло е < 60 kg) или 12 mg перорално ежедневно (ако телесното тегло е ≥ 60 kg) или сорафениб 400 mg перорално два пъти дневно. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат с ниволумаб като самостоятелно лечение. Оценки на тумора са направени на изходното ниво, след рандомизирането на седмица 9 и седмица 16, след което на всеки 8 седмици до 48 седмици, и след това на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването, прекратяване на лечението или започване на последваща терапия.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон: 20 до 89), като 53% са ≥ 65 години и 16% са ≥ 75 години, 53% от пациентите са бели, 44% са от азиатски произход, 2,2% от пациентите са чернокожи и 82% са мъже. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е бил 0 (71%) или 1 (29%). Тридесет и четири процента (34%) от пациентите имат инфекция с HBV, 28% са с HCV инфекция и 36% са с доказателства за HBV или HCV инфекция. Деветнадесет процента (19%) от пациентите са с алкохолно чернодробно заболяване и 11% са с неалкохолно мастно чернодробно заболяване. По-голямата част от пациентите имат BCLC стадий C (73%) на изходното ниво, 19% имат стадий B, а 6% – стадий A. Пациентите със скорове по Child-Pugh 5, 6 и ≥ 7 са съответно 77%, 20% и 3%. Общо 54% от пациентите са с екстрахепатално разпространение; 25% са с макроваскуларна инвазия; а 33% са с нива на AFP ≥ 400 μ g/l.

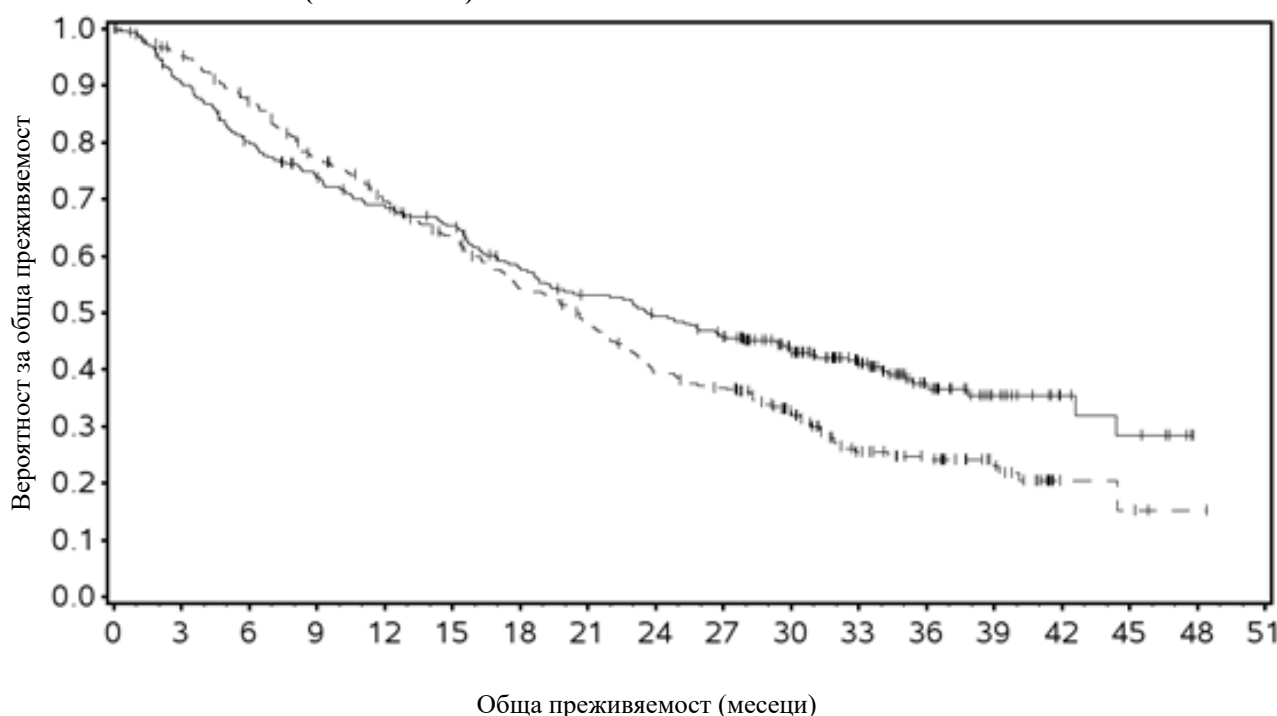
Изпитването демонстрира статистически значима полза по отношение на OS и ORR при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с избора на изследователя на ленватиниб или сорафениб. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 61 и Фигура 38.

Таблица 61: Резултати за ефикасност при първа линия HCC (CA2099DW)^a

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 335)	ленватиниб или сорафениб (n = 333)
Обща преживяемост		
Събития	194 (58%)	228 (68%)
Медиана (месеци)	23,7	20,6
(95% CI)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Коефициент на риска (95% CI) ^б	0,79 (0,65; 0,96)	
p-стойност ^б	0,0180	
Честота на обективен отговор, n (%) ^г		
	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-стойност ^д	< 0,0001	
Пълен отговор (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Частичен отговор (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 335)	ленватиниб или сорафениб (n = 333)
Продължителност на отговора (месеци)^г		
Медиана (95% CI)	30,4 (21,2; N.A.)	12,9 (10,2; 31,2)
^а	Минимално проследяване 26,8 месеца. Медиана на проследяване 35,2 месеца.	
^б	Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.	
^в	На базата на 2-странен стратифициран log-rank тест. Граница за статистическа значимост: р-стойност ≤ 0,0257.	
^г	Оценена чрез BICR с използване на RECIST, версия 1.1.	
^д	На базата на 2-странен стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel. Граница за статистическа значимост: р-стойност ≤ 0,025.	

Фигура 38: Крива на Kaplan-Meier на OS при първа линия на лечение на пациенти с HCC (CA2099DW)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Избор на изследователя

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 194/335), медиана и 95% CI: 23,66 (18,33; 29,44)

- - - - - Ленватиниб или сорафениб (събития: 228/333), медиана и 95% CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Педиатрична популация

Отворено проучване фаза 1/2 (CA209070)

Проучване CA209070 е отворено проучване фаза 1/2 с едно рамо за потвърждение на дозата и разширяване на обхвата на приложение на дозата ниволумаб като самостоятелно средство и в комбинация с ипилимумаб при педиатрични и млади възрастни пациенти с рецидивиращи или рефрактерни солидни или хематологични тумори, включително невробластом, остеосарком, рабдомиосарком, сарком на Ewing, напреднал меланом, cHL и неходжкинов лимфом (NHL). От 126 лекувани пациенти 97 са педиатрични пациенти на възраст от 12 месеца до < 18 години. От 97 педиатрични пациенти 64 са лекувани с монотерапия с ниволумаб (3 mg/kg, приложени

интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици), а 33 са лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (ниволумаб 1 mg/kg или 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, приложен интравенозно за 90 минути на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвано от ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия на всеки 2 седмици). Пациентите са получавали ниволумаб като монотерапия с медиана 2 дози (диапазон: 1; 89) или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб с медиана 2 дози (диапазон: 1; 24). Основните първични измерители на резултата са безопасност, поносимост и антитуморна активност, оценени чрез описателни ORR и OS.

Сред 64 педиатрични пациенти, лекувани с монотерапия с ниволумаб, 60 са пациентите, подлежащи на оценка за отговор (меланом n = 1, солидни тумори n = 47 и хематологични тумори n = 12). При 48 педиатрични пациенти с меланом или солидни тумори, подлежащи на оценка за отговор, не са наблюдавани обективни отговори. При 12 педиатрични пациенти с хематологични тумори, подлежащи на оценка за отговор, ORR е 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), включително 1 пълен отговор при cHL и 2 частични отговора, един при cHL и още един при NHL. В описателните анализи за 64-те педиатрични пациенти, лекувани с монотерапия с ниволумаб, медианата на OS е 6,67 месеца (95% CI: 5,98; N.A.); 6,14 месеца (95% CI: 5,39; 24,67) за пациенти с меланом или солидни тумори и недостигната за пациенти с хематологични тумори.

Сред 30-те педиатрични пациенти, подлежащи на оценка за отговор, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (само солидни тумори, различни от меланом), не са наблюдавани обективни отговори. В описателния анализ за 33 педиатрични пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, медианата на OS е 8,25 месеца (95% CI: 5,45; 16,95).

Отворено проучване фаза 1b/2 (CA209908)

Проучване CA209908 е отворено, последователно рамо фаза 1b/2 клинично проучване на ниволумаб като монотерапия и ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при педиатрични и млади пациенти с високостепенни първични злокачествени заболявания на ЦНС, включително дифузен вътрешен понтинен глиом (DIPG), високостепенна глиома, медулобластома, епендимома и други рецидивирани подтипове високостепенен злокачествен тумор на ЦНС (напр. пинеобластом, атипичен тератоиден/рабдоиден тумор и ембрионални тумори на ЦНС). От 151 педиатрични пациенти (≥ 6 месеца до < 18 години), включени в проучването, 77 са лекувани с ниволумаб като монотерапия (3 mg/kg на всеки 2 седмици) и 74 са лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (3 mg/kg ниволумаб, последван от ипилимумаб 1 mg/kg, всеки 3 седмици за 4 дози, последван от ниволумаб като монотерапия 3 mg/kg на всеки 2 седмици). Първичните крайни точки за ефикасност са OS в DIPG кохортата и PFS, оценени от изследователя на база на RANO критерий, за всички други видове тумори. Медианата на OS в DIPG кохорта е 10,97 месеца (80% CI: 9,92; 12,16) при пациенти лекувани с ниволумаб като монотерапия и 10,50 месеца (80% CI: 9,10; 12,32) при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб. За всички други проучвания, свързани с тумори на ЦНС при педиатрични пациенти, медианата на PFS варира от 1,23 до 2,35 месеца при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия и от 1,45 до 3,09 месеца при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб. В проучването не са наблюдавани обективни отговори с изключение на един пациент с епендимома, лекуван с ниволумаб като монотерапия, който има частичен отговор. Резултатите за OS, PFS и ORR, наблюдавани в проучване CA209908, не предполагат клинично значима полза в сравнение с това, което може да се очаква при тези популации пациенти.

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

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 SCCN, адювантно лечение на меланом и адювантно лечение на ОС или GEJC 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. Данните от пациенти със МРМ показват по-висока честота на сериозни нежеланите реакции и по-висок процент на прекратяване на лечението поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече (съответно 68% и 35%) в сравнение с всички пациенти, получавали ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (54% и съответно 28%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ниволумаб като монотерапия

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 3 mg/kg на всеки 2 седмици 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.

Ниволумаб 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.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия

При прилагане на ниволумаб 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици и с 2 цикъла на химиотерапия, CL на ниволумаб намалява приблизително с 10%, а CL на ипилимумаб се увеличава приблизително с 22%, което не се счита за клинично значимо.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма разлика в клирънса на ниволумаб по отношение на възраст, пол, раса, вид на солидният 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.

Педиатрична популация

По отношение на монотерапия с ниволумаб се очаква експозицията на ниволумаб при юноши на и над 12 години, които тежат най-малко 50 kg, да бъде сравнима с тази при възрастни пациенти при препоръчителната доза. Дозиране, базирано на телесното тегло, се препоръчва за юноши на и над 12 години, които тежат по-малко от 50 kg.

По отношение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се очаква експозицията им при юноши на и над 12 години да бъде сравнима с тази при възрастни пациенти при препоръчителната доза.

Подобно на популацията възрастни пациенти, клирънсът на ниволумаб е по-нисък при педиатрични пациенти с cHL спрямо пациентите със солидни тумори. Величината на понижаване на клирънса е сходна при педиатрични и възрастни пациенти с cHL. Експозициите на ниволумаб са сходни (< 20% разлика в геометричните средни стойности) при педиатрични пациенти с cHL, получаващи ниволумаб 3 mg/kg интравенозно на всеки 3 седмици, и възрастни пациенти с cHL, получаващи ниволумаб 3 mg/kg интравенозно на всеки 3 седмици, или възрастни пациенти със солидни тумори, получаващи ниволумаб 3 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици.

Бъбречно увреждане

При популационни фармакокинетични анализи 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). 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

При популационни фармакокинетични анализи ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с различни видове тумори (NSCLC, SCLC, меланом, RCC, SCCN, UC, GC и cHL) с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $1,0 \times$ до $1,5 \times$ ГГН или $AST > ГГН$ според определените от Националния онкологичен институт (National Cancer Institute) критерии за чернодробна дисфункция, n = 351) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5 \times$ до $3 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST ; n = 10) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и $AST \leq ГГН$; n = 3 096). Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане и с нормална чернодробна функция. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с НСC (леко чернодробно увреждане: n = 152; умерено чернодробно увреждане: n = 13). Ниволумаб не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН с каквото и да е отклонение в AST) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели на бременност при мишки е установено, 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 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 (E433)

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 система за интравенозна инфузия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След приготвяне на инфузията

Химическата и физическата стабилност при употреба от момента на приготвяне е показана, както следва (времената са с включен период на приложение):

Приготвяне на инфузията	Химическа и физическа стабилност при употреба	
	Съхранение при 2°C до 8°C, защитена от светлина	Съхранение при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) и на светло
Неразредена или разредена с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	30 дни	24 часа (от общо 30 дни съхранение)
Разредена с инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)	7 дни	8 часа (от общо 7 дни съхранение)

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор за инфузия, независимо от разредителя, трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията

на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е по-дълго от 7 дни при 2°C до 8°C или 8 часа (от общо 7 дни съхранение) при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). По време на приготвянето на инфузията трябва да се осигурят асептични условия (вж. точка 6.6).

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.

12 ml концентрат в 25 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и синя 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 на пазара.

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 възрастен пациент е 240 mg или 480 mg и се прилага в зависимост от показанието, без значение от телесното тегло (вж. точка 4.2).

Меланом (напреднало или адювантно лечение) при юноши. Предписаната доза за юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg е 240 mg или 480 mg. За юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg предписаната доза се изчислява 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 $\times$ предписаната доза в mg/kg.
- Обемът на OPDIVO концентрат за приготвяне на дозата (ml) = общата доза ниволумаб в mg, разделена на 10 (концентрацията на OPDIVO концентрат е 10 mg/ml).

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 (вж. по-горе).

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при MPM

Предписаната доза за пациента е 360 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при напреднал колоректален рак

Предписаната доза за пациента може да се базира на телесното тегло (3 mg/kg) или да е 240 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при OSCC

Предписаната доза за пациента може да се базира на телесно тегло (3 mg/kg) или да е 360 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при резектабилен NSCLC

Предписаната доза за пациента е 360 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при OSCC

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Предписаната доза за пациента е 360 mg или 240 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия

Предписаната доза за пациента е 360 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб:

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg ниволумаб, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин

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

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

OPDIVO може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в опаковка, подходяща за инфузионни разтвори 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 бледожълта 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 разредете 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 система. Използвайте отделна инфузионна система за инфузията.

Използвайте инфузионна система и стерилен, апиrogenен вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер на порите 0,2-1,2 µm.

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

След прилагане на дозата ниволумаб, промийте системата 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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

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

Дата на първо разрешаване: 19 юни 2015 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 300 mg инжекционен разтвор

OPDIVO 600 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg ниволумаб (nivolumab).

Един флакон с 2,5 ml съдържа 300 mg ниволумаб.

Един флакон с 5 ml съдържа 600 mg ниволумаб.

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

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с 2,5 ml от този лекарствен продукт съдържа 1,25 mg полисорбат 80.

Всеки флакон с 5 ml от този лекарствен продукт съдържа 2,5 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистра до опалесцентна, безцветна до жълта течност, практически без видими частици.

Разтворът има pH 5,5-6,5 и осмолалитет 296-444 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

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

OPDIVO е показан за лечение на авансирал меланом (нерезектабилен или метастатичен) при възрастни като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб (вж. точка 4.2).

Установено е повишаване на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) при комбинацията на ниволумаб с ипилимумаб в сравнение с ниволумаб като монотерапия само при пациенти с ниска туморна PD-L1 експресия (вж. точка 4.4 и 5.1).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

OPDIVO в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за неoadювантно лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

OPDIVO в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение, последвано от OPDIVO като монотерапия за адювантно лечение, е показан за лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

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

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином със среден/висок риск (вж. точки 4.2 и 5.1).

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 5.1).

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

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN)

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

Уротелен карцином (UC)

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулоинвазивен уротелен карцином (MIUC) с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които са с висок риск от рецидив след извършена радикална резекция на MIUC (вж. точка 5.1).

OPDIVO в комбинация с цисплатин и гемцитабин е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином (вж. точки 4.2 и 5.1).

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином при възрастни след неуспешна платина-базирана терапия.

Колоректален карцином (CRC) с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (dMMR) или с висока микросателитна нестабилност (MSI-H)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с колоректален карцином с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК или висока микросателитна нестабилност при следните условия:

- първа линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален карцином (вж. точки 4.2 и 5.1);
- лечение на метастатичен колоректален карцином след предишна флуоропиримидин-базирана химиотерапия (вж. точки 4.2 и 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

OPDIVO в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия е показана за първа линия лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен езофагеален карцином с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$.

OPDIVO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином след предшестваща флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия.

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход (ОС или GEJC)

OPDIVO като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход, които имат остатъчно патологично заболяване след предшестваща неoadювантна химиорадиотерапия (вж. точка 5.1).

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход (GEJ) или хранопровода

OPDIVO в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана химиотерапия е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с HER2 отрицателен, авансирал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, чиито тумори имат PD-L1 експресия с комбиниран положителен скор ≥ 5 .

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб е показан за първа линия на лечение при възрастни пациенти с нерезектабилен или авансирал хепатоцелуларен карцином.

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.

Пациентите, получаващи понастоящем интравенозно ниволумаб като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, или кабозантиниб, могат да преминат към OPDIVO инжекционен разтвор.

Изследване на PD-L1

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с OPDIVO въз основа на туморната PD-L1 експресия трябва да бъде оценен чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) с CE маркировка. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точка 4.1, 4.4 и 5.1).

Изследване за MSI/MMR

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с OPDIVO въз основа на туморния MSI-H/dMMR статус трябва да бъде оценен чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) с CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точка 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

OPDIVO като монотерапия

Препоръчителната доза OPDIVO инжекционен разтвор е или 600 mg ниволумаб на всеки 2 седмици **или** 1 200 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1).

Ако пациентите трябва да преминат от схема на прилагане 600 mg на всеки 2 седмици към схема на прилагане 1 200 mg на всеки 4 седмици, то първата доза 1 200 mg трябва да се приложи две седмици след последната доза 600 mg. Съответно, ако пациентите трябва да преминат от схема на прилагане 1 200 mg на всеки 4 седмици на схема на прилагане 600 mg на всеки 2 седмици, то първата доза 600 mg трябва да се приложи четири седмици след последната доза 1 200 mg.

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб

Меланом

Таблица 1: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за OPDIVO инфузионен разтвор в комбинация с ипилимумаб, последван от монотерапия с OPDIVO инжекционен разтвор, при меланом (вж. точка 5.1)

	Фаза като комбинация OPDIVO инфузионен разтвор, приложен интравенозно (i.v.) и ипилимумаб, за 4 цикъла на приложение	Фаза като монотерапия OPDIVO инжекционен разтвор, подкожно приложение (s.c.)
Ниволумаб	1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици Първата доза трябва да бъде приложена: • 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 600 mg на всеки 2 седмици; или • 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 1 200 mg на всеки 4 седмици.
Ипилимумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Таблица 2: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за OPDIVO инфузионен разтвор в комбинация с ипилимумаб, последван от монотерапия с OPDIVO инжекционен разтвор при RCC

	Фаза като комбинация OPDIVO инфузионен разтвор, приложен интравенозно (i.v.) и ипилимумаб, за 4 цикъла на приложение	Фаза като монотерапия OPDIVO инжекционен разтвор, подкожно приложение (s.c.)
Ниволумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици Първата доза трябва да бъде приложена: • 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 600 mg на всеки 2 седмици; или • 6 седмици след последната доза от комбинацията на ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб, в случай че се използва доза от 1 200 mg на всеки 4 седмици.
Ипилимумаб	1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Таблица 3: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за OPDIVO инфузионен разтвор в комбинация с ипилимумаб, последван от монотерапия с OPDIVO, при dMMR или MSI-H CRC

		Фаза като комбинация, OPDIVO инфузионен разтвор, приложен интравенозно (i.v.) и ипилимумаб за до 4 цикъла на приложение	Фаза като монотерапия OPDIVO инжекционен разтвор, подкожно приложение (s.c.)
Ниволумаб	Първа линия на лечение	240 mg на всеки 3 седмици за 30 минути	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици Първата доза трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб. Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.
	Лечение след предишна флуоропиримидин-базирана комбинирана химиотерапия от първа линия	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици Първата доза трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб.
Ипилимумаб		1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

Таблица 4: Препоръчителни дози и продължителност на инфузиите за OPDIVO инфузионен разтвор в комбинация с ипилимумаб, последван от монотерапия с OPDIVO инжекционен разтвор, за лечение на HCC (вж. точка 5.1 и 5.2)

	Фаза като комбинация OPDIVO инфузионен разтвор, приложен интравенозно (i.v.) и ипилимумаб за до 4 цикъла на приложение	Фаза като монотерапия* OPDIVO инжекционен разтвор, подкожно приложение (s.c.)
Ниволумаб	1 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици Първата доза трябва да бъде приложена 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб, приложен интравенозно, и ипилимумаб.
Ипилимумаб	3 mg/kg на всеки 3 седмици за 30 минути	-

*Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца.

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Таблица 5: Препоръчителни дози за OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с кабозантиниб за лечение на RCC

	Комбинирана терапия*
Ниволумаб	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици
Кабозантиниб	40 mg всеки ден, перорално

*При OPDIVO в комбинация с кабозантиниб OPDIVO трябва да продължи да се прилага до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването. Приложението на кабозантиниб трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на кабозантиниб.

OPDIVO в комбинация с химиотерапия

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

Таблица 6: Препоръчителни дози за приложение на OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия за лечение на OSCC (вж. точка 5.1)*

	Комбинирана терапия
Ниволумаб	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици
Флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия	На всеки 4 седмици

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход (GEJ) или хранопровода

Таблица 7: Препоръчителни дози за приложение на OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия за лечение на аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (вж. точка 5.1)*

	Комбинирана терапия
Ниволумаб	600 mg на всеки 2 седмици или 900 mg на всеки 3 седмици
Флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия	На всеки 2 седмици или на всеки 3 седмици в зависимост от схемата на ниволумаб

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Уротелен карцином (UC)

Таблица 8: Препоръчителни дози за OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с цисплатин и гемцитабин, последван от монотерапия с OPDIVO при UC (вж. точка 5.1)

	Фаза като комбинация за до 6 цикъла на приложение	Фаза като монотерапия*
Ниволумаб	900 mg на всеки 3 седмици	600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици
Цисплатин и гемцитабин	На всеки 3 седмици	-

*Препоръчва се лечение с ниволумаб до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца от първата доза, което настъпи първо.

Неoadювантно лечение на NSCLC

Таблица 9: Препоръчителни дози за OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение на NSCLC (вж. точка 5.1)

	Комбинирана терапия за 3 цикъла
Ниволумаб	900 mg на всеки 3 седмици
Платина-базирана химиотерапия	На всеки 3 седмици

Неoadювантно и адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

Таблица 10: Препоръчителни дози за OPDIVO инжекционен разтвор в комбинация с платина-базирана химиотерапия за неoadювантно лечение, последван от монотерапия с OPDIVO, за адювантно лечение на NSCLC

	Фаза като комбинация (неoadювантно лечение) за 4 цикъла	Фаза като монотерапия* (адювантно лечение)
Ниволумаб	900 mg на всеки 3 седмици	1 200 mg на всеки 4 седмици
Платина-базирана химиотерапия	На всеки 3 седмици	-

*Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването или рецидив, неприемлива токсичност или до 13 цикъла (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението

Лечението с OPDIVO като монотерапия или в комбинация с други терапевтични средства трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост към лечението от пациента (и до максималната продължителност на терапията, ако е посочена за показанието).

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

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 OPDIVO при монотерапия или в комбинация с други терапевтични средства. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и

поносимост. В Таблица 10 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. Когато ниволумаб се прилага в комбинация с други терапевтични средства, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на тези терапевтични средства по отношение на дозата.

Таблица 11: Препоръчвани модификации на лечението с OPDIVO или OPDIVO в комбинация

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
	Повишение степен 4 на креатинина	Трайно прекратяване на лечението

БЕЛЕЖКА: за пациенти с RCC, лекувани с **OPDIVO в комбинация с кабозантиниб** с повишени чернодробни ензими, вижте указанията за дозиране след тази таблица.

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързани ендокринопатии	Симптоматични хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит степен 2 или 3 Надбъбречна 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 ^б до изчезване на симптомите
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Хипофизит степен 4 Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 Диабет степен 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързани кожни нежелани реакции	Обрив степен 3	Отлагане на приложението 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)
Имуносвързан миокардит	Миокардит степен 2	Отлагане на приложението на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия ^в
	Миокардит степен 3 и 4	Трайно прекратяване на лечението
	Степен 3 (първа проява)	Отлагане на приложението на дозите
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 4 или рецидивираща 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
Синдром на припокриващи се миокардит-миозит- миастения гравис ^г	Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 2	Отлагане на приложението на дозата(ите) до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 3 или 4	Трайно прекратяване на лечението

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

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

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

^в При пациенти, които преди това са имали имуносвързан миокардит, няма данни относно безопасността от повторно започване на терапията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

^г Проявява се като припокриване на две или и на трите заболявания. Трябва да се вземе предвид най-тежката CTCAE степен на отделните събития, за да се направи преценка за препоръчителната промяна на лечението.

Трайно прекратяване на лечението с OPDIVO като монотерапия или OPDIVO в комбинация с други терапевтични средства при:

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

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

В случаите на комбинирано интравенозно 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, интравенозното комбинирано лечение или OPDIVO като монотерапия, приложени интравенозно или подкожно, могат да бъдат възобновени след оценка на отделния пациент.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия, относно дозирането, вижте КХП за лекарствените средства за комбинирана терапия. Ако някои средства са временно спрени, другите средства могат да бъдат продължени. Ако след отлагане приложението се възобнови, комбинираното лечение, монотерапията с OPDIVO или само химиотерапията могат да бъдат възобновени въз основа на преценката за отделния пациент.

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб при RCC

Когато OPDIVO се използва в комбинация с кабозантиниб, горните модификации на лечението, посочени в Таблица 10, се отнасят и за OPDIVO като самостоятелен компонент. В допълнение, при повишаване на нивата на ензимите при пациенти с RCC, лекувани с OPDIVO в комбинация с кабозантиниб:

- Ако ALT или AST са > 3 пъти ГГН, но са ≤ 10 пъти ГГН без същевременно общият билирубин да е ≥ 2 пъти ГГН, приложението на OPDIVO и на кабозантиниб трябва да се отложи, докато тези нежелани реакции не се подобрят до степен 0-1. Може да се обмисли кортикостероидна терапия. След подобрение може да се обмисли възобновяване на терапията с единия лекарствен продукт или с двата. Ако се възобнови приемът на кабозантиниб, вижте КХП на кабозантиниб.
- Ако ALT или AST са > 10 пъти ГГН или > 3 пъти ГГН при положение, че общият билирубин е ≥ 2 пъти ГГН, приложението и на OPDIVO, и на кабозантиниб трябва да се преустанови окончателно и да се обмисли кортикостероидна терапия.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на OPDIVO инжекционен разтвор при деца на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

OPDIVO инжекционен разтвор е за подкожно приложение.

Важно е да проверите етикетите на флаконите, за да се уверите, че на пациента се прилагат подходящите състав (състав за интравенозно или подкожно приложение) и доза съгласно предписанието.

OPDIVO инжекционен разтвор не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, като се използват само посочените дози. Може да бъде необходим повече от един флакон OPDIVO инжекционен разтвор за прилагане на общата доза за пациента. За указания относно употребата и работата с OPDIVO инжекционен разтвор преди приложение вижте точка 6.6.

Приложете цялото съдържание на спринцовката с OPDIVO инжекционен разтвор в подкожната тъкан в областта на корема или бедрото в продължение на 3 до 5 минути. Дозата не трябва да бъде разделяна в две спринцовки или на две места на приложение. Редувайте местата на инжектиране при последователно инжектиране. Не инжектирайте в участъци, където кожата е чувствителна, зачервена или със синини, или в участъци с белези или бенки. Ако приложението на OPDIVO инжекционен разтвор бъде прекъснато, то може да бъде възобновено на същото или на друго място.

По време на курса на лечение с OPDIVO инжекционен разтвор е за предпочитане други лекарства за подкожно приложение да се инжектират на различни места.

OPDIVO инфузионен разтвор (състав за интравенозно приложение)

Трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на OPDIVO концентрат за инфузионен разтвор за информация относно указанията за дозиране и начина на приложение.

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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Оценка на PD-L1 статуса

При оценката на PD-L1 статуса на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Оценка на MSI/MMR статус

При оценката на MSI-H и dMMR статуса на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Имуносвързани нежелани реакции

Преди да започнете комбинирано приложение на ниволумаб, вижте КХП на другите терапевтични средства на комбинираната терапия. Имуносвързани нежелани реакции се проявяват с по-висока честота, когато ниволумаб се прилага в комбинация с ипилимумаб, в

сравнение с ниволумаб като монотерапия. Имуносвързаните нежелани реакции се проявяват с подобна честота, когато OPDIVO се прилага в комбинация с кабозантиниб, спрямо ниволумаб като монотерапия. Затова, указанията по-долу за имуносвързаните нежелани реакции се отнасят за OPDIVO като компонент на комбинираната терапия, освен ако не е посочено друго. Повечето имуносвързани нежелани реакции са овладени или отшумяват с подходящо лечение, включващо модификации в лечението и включване на кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързаните нежелани реакции, засягащи повече от една система от органи, могат да се появят едновременно.

Нежелани реакции от страна на сърцето и белия дроб, 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 рецидивиращи 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи и да се започне прилагането на кортикостероиди. Ако за лечение на нежелана реакция се използва имunosупресия с кортикостероиди е необходимо при подобрение 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 подобрение въпреки употребата на кортикостероиди, трябва да се добави имunosупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

При пациенти с предшестващо автоимунно заболяване (АИЗ) данните от наблюдателни проучвания показват, че рискът от имуномедиирани нежелани реакции след имунна терапия с инхибитори на контролни точки може да бъде повишен в сравнение с риска при пациенти без предшестващо АИЗ. В допълнение обострянията на основното АИЗ са чести, но повечето от тях са леки и се овладяват.

Лечението с ниволумаб или ниволумаб 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 ниволумаб 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 ниволумаб 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 ниволумаб 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 ниволумаб 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 ниволумаб 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. Съобщава се за цитомегаловирусна (CMV) инфекция/реактивация при пациенти с кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит. Трябва да се изключи инфекциозната и друга етиология на диарията, по тази причина трябва да се извършат подходящи лабораторни изследвания и допълнителни изследвания. Ако диагнозата на кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит се потвърди, трябва да се обмисли добавяне на алтернативно имуносупресивно средство към кортикостероидната терапия или подмяна на кортикостероидната терапия.

При диария или колит степен 4, 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 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 подобрене, 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. Персистираща диария или колит трябва да се овладее с кортикостероиди, еквиваленти на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрене, 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 подобрене 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. Необходимо е да се изключи инфекциозна или свързана със заболяването 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. Необходимо е да се изключи свързана със заболяването 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, надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренална 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 лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида ако е необходимо. 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 хипертиреозидизъм или хипотиреозидизъм.

При симптоматична надбъбречна 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) надбъбречна 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 лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е необходимо. 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.

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 летален 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 пациентът 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 лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на Guillain-Barré, миастения гравис, миастеничен синдром, асептичен менингит, енцефалит,

гастрит, саркоидоза, дуоденит, миозит, миокардит, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис, рабдомиолиза и миелит. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на синдрома на Vogt-Koyanagi-Harada, хипопаратиреоидизъм и неинфекциозен цистит (вж. точка 4.2 и 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 подобрене, 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 случаи на миотоксичност (миозит, миокардит и рабдомиолиза) с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, някои от тях с летален изход. Ако пациент има признаци и симптоми на миотоксичност, той трябва да се наблюдава внимателно и спешно да се насочи към специалист за оценка и лечение. Въз основа на тежестта на миотоксичността, 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.

Диагнозата на миокардит изисква висок индекс на съмнение. Пациентите със сърдечни или сърдечно-белодробни симптоми трябва да бъдат оценени за потенциален миокардит. При съмнение за миокардит своевременно трябва да се започне висока доза стероиди (преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден) и да се инициира своевременна кардиологична консултация с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични указания. След установяване на диагноза миокардит, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи или трайно да се прекрати (вж. точка 4.2).

Съобщава се за случаи на синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства. Ранното разпознаване и агресивното лечение са от основно значение за справяне със свързаната заболяемост и риска от смърт.

При синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 3 или 4 приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се прекрати трайно (вж. точка 4.2). Трябва да се започне лечение с кортикостероиди, както е клинично показано.

При синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис степен 2 приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се отложи и трябва да се започне лечение с кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2). При настъпване на подобрене може да се обмисли възобновяване на приложението на ниволумаб след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрене въпреки започването на кортикостероиди, дозата на кортикостероида трябва да се коригира, както е клинично показано и приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати.

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

Наблюдава се хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) при монотерапия с ниволумаб и употреба на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб. Необходимо е повишено внимание, когато

ниволумаб се прилага като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб. Ако HLH бъде потвърдена, прилагането на ниволумаб самостоятелно или в комбинация с ипилимумаб, трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH.

Случаи на остра реакция на присадката срещу приемателя (GVHD) и трансплантационно свързана смъртност (TRM) са наблюдавани при проследяването на пациенти с класически Ходжкинов лимфом, подложени на алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT) след предишна експозиция на ниволумаб, приложен интравенозно. Трябва внимателно да се оцени потенциалната полза от HSCT и възможният повишен риск от свързани с трансплантацията усложнения при всеки отделен пациент. При пациенти, лекувани с ниволумаб интравенозно 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.

Реакции, свързани с инфузията (форма за интравенозно приложение)

Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията по време на клинични проучвания за ниволумаб, приложен интравенозно или ниволумаб, приложен интравенозно в комбинация с ипилимумаб (вж. точка 4.8). В случай на тежка или животозастрашаваща инфузионна реакция, интравенозната инфузия 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 интравенозно или ниволумаб интравенозно 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 лептоменингеални метастази, автоимунно заболяване и пациенти, които са приемали системни имunosупресори преди началото на проучването, са изключени от основните клинични проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите с очен/увеален меланом са изключени от основните клинични проучвания за меланом. В допълнение, при CA209037 са изключени пациенти, които имат степен 4 нежелана лекарствена реакция, свързана с анти-CTLA-4 терапия (вж. точка 5.1). Пациентите с изходен функционален скор 2, с лекувани лептоменингеални метастази, очен/увеален меланом, автоимунно заболяване и пациенти, които са получили нежелани реакции степен 3-4, свързани с предишна анти-CTLA-4 терапия са включени в проучване CA209172 (вж. точка 5.1). Поради липса на данни за пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването и пациенти с активни мозъчни или лептоменингеални метастази, 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. Подобриенето 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).

Адювантно лечение на меланом

Липсват данни за адювантно лечение 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 анти тяло (включително ипилимумаб или всяко друго анти тяло 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 рак на белия дроб (NSCLC)

Лечение на NSCLC след предшестваща химиотерапия

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 основните клинични проучвания за NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Пациентите с изходен функционален скор 2 са включени в проучване CA209171 (вж. точка 5.1). Поради липса на данни за пациенти с автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, активни мозъчни метастази и пациенти, които са получавали системни имunosупресори преди началото на проучването, 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 неплоскоклетъчен 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).

Неoadювантно лечение на NSCLC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активно автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, заболявания, изискващи системна имunosупресия, нерезектабилно или метастатично заболяване, които са получили предварително противотуморно лечение за резектабилно заболяване или които са имали известни EGFR мутации или ALK транслокации са изключени от основното изпитване при неoadювантно лечение на резектабилен NSCLC (вж. точка 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Неoadювантно и адювантно лечение на NSCLC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , периферна невропатия степен 2 или по-висока, активно автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест, заболявания, изискващи системна имunosупресия, нерезектабилно или метастатично заболяване, които са получили предходно противотуморно лечение за резектабилно заболяване, или които са имали EGFR мутации или известни ALK транслокации или са имали мозъчни метастази, са изключени от основното изпитване при неoadювантно и адювантно лечение на

NSCLC (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб

Пациенти с анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, 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.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб

Пациенти с активни мозъчни метастази, автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия са изключени от клиничните проучвания на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Когато ниволумаб се прилага с кабозантиниб, се съобщават по-високи честоти на повишаване на ALT и AST степен 3 и 4, в сравнение с на ниволумаб като монотерапия при пациенти с авансирал RCC (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими трябва да се наблюдават преди започване и периодично по време на лечението. Трябва да се спазват указанията относно лечението и за двете лекарства (вж. точка 4.2 и КХП на кабозантиниб).

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-базирана терапия и висок туморен товар.

Уротелен карцином

Лечение на авансирал уротелен 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 уротелен 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.

Адювантно лечение на уротелен карцином

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 (с изключение на пациенти с изходен функционален скор 2, които не са получавали неоадювантна химиотерапия на базата на цисплатин и се считат за неподходящи за адювантна химиотерапия с цисплатин), данни за заболяване след операция, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от клиничното изпитване за адювантно лечение на

уротелен карцином (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна преценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Колоректален карцином с dMMR или MSI-H (CRC)

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или лептоменингеални метастази, активно автоимунно заболяване, или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от клиничното проучване при dMMR или MSI-H метастатичен CRC (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб в комбинация с ипилиумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на потенциалното съотношение полза/риск при всеки отделен пациент.

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

Лечение от първа линия на OSCC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , каквато и да е анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имуносупресия, или с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода, са изключени от клиничното изпитване при OSCC (вж. точка 4.5 и 5.1). При липсата на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Лечение на OSCC след предшестваща първа линия химиотерапия

По-голямата част от наличните клинични данни за езофагеален плоскоклетъчен карцином са при пациенти от азиатски произход (вж. точка 5.1).

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , мозъчни метастази, които са симптоматични или се нуждаят от лечение, очевидна туморна инвазия в органи, разположени в непосредствена близост до хранопровода (напр. аортата или дихателните пътища), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от клиничното проучване при езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC) (вж. точка 4.5 и 5.1). Поради липса на данни ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Лекарите трябва да вземат предвид забавеното начало на ефекта на ниволумаб преди започване на лечението при пациенти с езофагеален плоскоклетъчен карцином. По-голям брой смъртни случаи в рамките на 2,5 месеца след рандомизиране е наблюдаван при ниволумаб в сравнение с химиотерапия. Не могат да бъдат идентифицирани конкретни фактори, свързани с ранните смъртни случаи (вж. точка 5.1).

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , които не са получавали едновременно химиорадиотерапия (CRT) преди операция, с резективно заболяване в стадий IV, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от клиничното проучване за карцином на хранопровода и гастроезофагеалния преход (вж. точки 4.5 и 5.1). Поради липса на данни, ниволумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Пациентите, които са имали изходен функционален скор по ECOG ≥ 2 , нелекувани метастази в централната нервна система, активно, известно или предполагаемо автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, са изключени от клиничното проучване при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (вж. точка 4.5 и 5.1). При липсата на данни, ниволумаб в комбинация с химиотерапия трябва да се използва с

повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск при всеки отделен пациент.

Проучване CA209649 изключва пациенти с известен HER2-положителен статус. Пациенти с неопределен статус са допуснати в проучването и представляват 40,3% от пациентите (вж. точка 5.1).

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

Пациентите с изходен функционален скор по ECOG ≥ 2 , предходна трансплантация на черен дроб, чернодробно заболяване клас C по Child-Pugh, анамнеза за съпътстващи мозъчни метастази, анамнеза за чернодробна енцефалопатия (в рамките на 12 месеца от рандомизацията), клинично значим асцит, инфекция с HIV или активна съпътстваща инфекция с вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV) или HBV и вируса на хепатит D (HDV), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия са изключени от клиничното проучване на HCC (вж. точки 4.5 и 5.1). Налични са ограничени данни при пациенти с HCC с клас B по Child-Pugh. При липсата на данни ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, последван от ниволумаб, трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

При HCC е наблюдаван по-голям брой смъртни случаи в рамките на 6 месеца при ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с леватиниб или сорафениб. По-високият риск от смърт може да бъде свързан с лоши прогностни характеристики. Лекарите трябва да вземат предвид този риск преди започване на лечение с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при пациенти с лоши прогностни характеристики.

OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 1,25 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 2,5 ml и 2,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 5 ml, които са еквивалентни на 5 mg/10 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Карта на пациента

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ниволумаб е човешко моноклонално антитяло, затова 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

Преди започване на терапията с ниволумаб трябва да се избягва употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво, 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 имunosвързани нежелани реакции. Предварителните резултати показват, че системна имunosупресия след започване на лечението с ниволумаб изглежда не пречи на отговор към ниволумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на ниволумаб при бременни жени. Проучвания при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Установено е, че човешкият IgG4 преминава през плацентарната 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

Ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб повлиява в малка степен 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

В сборните данни за ниволумаб като монотерапия, приложен интравенозно, при различни видове тумори (n = 4 646) с минимален период на проследяване, вариращ от 2,3 до 28 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (44%), мускулно-скелетна болка (28%), диария (26%), обрив (24%), кашлица (22%), гадене (22%), пруритус (19%), намален апетит (17%), артралгия (17%), запек (16%), диспнея (16%), коремна болка (15%), инфекция на горните дихателни пътища (15%), пирексия (13%), главоболие (13%), анемия (13%) и повръщане (12%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки до умерено тежки (степен 1 или 2). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 44%, като 0,3% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. След проследяване от минимум 63 месеца при NSCLC не са установени нови сигнали, свързани с безопасността.

Безопасността на ниволумаб, приложен подкожно, е сходна с известния профил на безопасност на формата на ниволумаб за интравенозно приложение, с допълнителна нежелана реакция - реакция на мястото на инжектиране (7% в рамото на подкожно приложение на ниволумаб (n = 247) спрямо 0% в рамото на интравенозно приложение на ниволумаб (n = 245)).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 12 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия (n = 4 646). Тези реакции са представени по системно-органни 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 12: Нежелани реакции с ниволумаб като монотерапия

	Ниволумаб като монотерапия
Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония ^a , бронхит
Редки	асептичен менингит
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки	хистиоцитен некротизиращ лимфаденит (болест на Kikuchi)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	лимфопения ^b , анемия ^{b, и} , левкопения ^b , неутропения ^{a, b} , тромбоцитопения ^b
Нечести	еозинофилия
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини), свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)
Нечести	саркоидоза
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантат на солиден орган ^c
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нечести	надбъбречна недостатъчност ^и , хипопитуитаризъм, хипофизит, диабет
Редки	диабетна кетоацидоза, хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^b
Чести	дехидратация, понижено тегло, хипогликемия ^b
Нечести	метаболитна ацидоза
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^ж
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие
Чести	периферна невропатия, замаяване
Нечести	полиневропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^и
Редки	синдром на Guillain-Barré, демиелинизация, миастеничен синдром, енцефалит ^{a, к} , неврит на зрителния нерв
С неизвестна честота	миелит (включително напречен миелит)
Нарушения на очите	
Чести	замъглено зрение, сухота в очите
Нечести	увейт
С неизвестна честота	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada ^c

	Ниволумаб като монотерапия
Сърдечни нарушения	
Чести	тахикардия, предсърно мъждене
Нечести	миокардит ^a , перикардни нарушения ³ , аритмия (включително камерна аритмия)
Съдови нарушения	
Чести	хипертония
Редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея ^a , кашлица
Чести	пневмонит ^a , плеврален излив
Нечести	белодробна инфилтрация
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек
Чести	колит ^a , стоматит, сухота в устата
Нечести	панкреатит, гастрит
Редки	язва на дванадесетопръстника, панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	хепатит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^b , пруритус
Чести	витилио, суха кожа, еритем, алопеция
Нечести	псориазис, розацея, еритема мултиформе, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{a, г} , синдром на Stevens-Johnson ^a
С неизвестна честота	лихен склерозус ^ж , други форми на лихен
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка ^д , артралгия
Чести	Артрит
Нечести	ревматична полимиалгия
Редки	синдром на Sjögren, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^a , рабдомиолиза ^{a, г}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^a
Редки	тубулоинтерстициален нефрит, неинфекциозен цистит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия
Чести	болка, болка в гръдния кош, оток ^л , реакция на мястото на инжектиране ^м
Изследвания^б	
Много чести	повишена аспартат аминотрансфераза (AST), хипонатриемия, хипоалбуминемия, повишена алкална фосфатаза, повишен креатинин, повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена липаза, хиперкалиемия, повишена амилаза, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хиперкалциемия
Чести	повишен общ билирубин, хипернатриемия, хипермагнезиемия

Честотата на нежеланите реакции представени в Таблица 12 може да не се дължи изцяло само на ниволумаб, принос може да има и основното заболяване.

^a 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 Обрив е съставен термин, който включва макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, фоликуларен обрив, макулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив,

- везикулозен обрив, ексфолиативен обрив, дерматит, акнеформен дерматит, алергичен дерматит, атопичен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен дерматит, псориазичен дерматит, медикаментозен обрив и пемфигоид.
- Г Съобщено също и в проучвания извън сборните данни. Честотата е базирана на експозиция в рамките на цялата програма.
- Д Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, мигалгия, междуребрена мигалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.
- Е Събитие от постмаркетинговия период (вж. също точка 4.4).
- Ж Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.
- З Перикардни нарушения е съставен термин, който включва перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и синдром на Dressler.
- И Анемия е съставен термин, който наред с други причини, включва хемолитична анемия и автоимунна анемия, понижено ниво на хемоглобин, желязодефицитна анемия, намален брой на червените кръвни клетки.
- Й Включва надбъбречна недостатъчност, остра надбъбречна недостатъчност и вторична надбъбречна недостатъчност.
- К Включва енцефалит и лимбичен енцефалит.
- Л Едем е съставен термин, който включва генерализиран едем, периферен едем, периферен оток и оток.
- М Съобщено в проучване извън сборния набор данни (свързани с подкожна инжекция). Честотата се основава на експозицията на OPDIVO инжекционен разтвор в CA20967T и включва еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на приложение, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на приложение, обрив на мястото на приложение, промяна на цвета на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране и пруритус на мястото на инжектиране.
- Н Съобщава се за случаи на синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.4).

Ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.2)

Обобщен профил на безопасност

Когато се прилага ниволумаб в комбинация, вижте КХП на другите терапевтични средства за допълнителна информация относно профила на безопасност, преди да започнете терапията.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)

В сборни данни за ниволумаб, приложен в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) при различни видове тумори (n = 2 626) с минимален период на проследяване, вариращ от 6 до 47 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (47%), диария (35%), обрив (37%), гадене (27%), пруритус (29%), мускулно-скелетна болка (26%), пирексия (23%), намален апетит (22%), кашлица (21%), коремна болка (18%), повръщане (18%), запек (18%), артралгия (18%), диспнея (17%), хипотиреоидизъм (16%), главоболие (15%), инфекция на горните дихателни пътища (13%), едем (13%) и замаяване (10%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 66% за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), като 1,0% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, умора (62%), обрив (57%), диария (52%), гадене (42%), пруритус (40%), пирексия (36%) и главоболие (26%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока, от честотата, съобщавана в сборните данни за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия). При пациентите, лекувани с ниволумаб 360 mg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg и химиотерапия за NSCLC, анемия (32%) и неутропения (15%) се съобщават с честота $\geq 10\%$ по-висока от честотата, съобщавана в сборните данни за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия).

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия

В сборните данни за ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия при различните видове тумори (n = 1 800), с минимално проследяване в диапазон от 7,4 до 23,6 месеца или след 3 цикъла на лечение на резектабилен NSCLC, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са гадене (48%), умора (40%), периферна невропатия (33%), намален апетит (31%), запек (31%), диария (28%), повръщане (24%), обрив (19%), коремна болка (18%), стоматит (18%), мускулно-скелетна болка (18%), пирексия (16%), кашлица (13%), оток (включително периферен оток) (12%) и пруритус (11%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 са 69% за ниволумаб в комбинация с химиотерапия с 1,2% летални нежелани реакции, приписвани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия.

Медианата на продължителност на лечението е 6,14 месеца (95% CI: 5,78; 6,60) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия. При резектабилен NSCLC, деветдесет и три процента (93%) от пациентите са получили 3 цикъла с ниволумаб в комбинация с химиотерапия.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб

В набора от данни за ниволумаб 240 mg във форма за интравенозно приложение, прилаган на всеки 2 седмици в комбинация с кабозантиниб 40 mg веднъж дневно при RCC (n = 320), с минимален период на проследяване от 16,0 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са диария (64,7%), умора (51,3%), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (40,0%), стоматит (38,8%), мускулно-скелетна болка (37,5%), хипертония (37,2%), обрив (36,3%), хипотиреоидизъм (35,6%), намален апетит (30,3%), гадене (28,8%), коремна болка (25,0%), дисгеузия (23,8%), инфекция на горните дихателни пътища (20,6%), кашлица (20,6%), сърбеж (20,6%), артралгия (19,4%), повръщане (18,4%), дисфония (17,8%), главоболие (16,3%), диспепсия (15,9%), световъртеж (14,1%), запек (14,1%), пирексия (14,1%), оток (13,4%), мускулен спазъм (12,2%), диспнея (11,6%), протеинурия (10,9%) и хипертиреоидизъм (10,0%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 78%, като 0,3% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщените нежелани реакции, получени от набора от сборните данни при пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) (n = 2 626), ниволумаб в комбинация с химиотерапия (n = 1 800) и ниволумаб в комбинация с кабозантиниб (n = 320), са представени в Таблица 13. Тези реакции са представени по системо-органни 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 $< 1/1\,000$), 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 13: Нежелани реакции с ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Инфекции и инфестации			
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища		инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония, бронхит, конюнктивит	инфекция на горните дихателни пътища, пневмония ^a	пневмония
Редки	асептичен менингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	анемия ^{b, й} , тромбоцитопения ^b , левкопения ^b , лимфопения ^b , неутропения ^b	неутропения ^b , анемия ^{b, й} , левкопения ^b , лимфопения ^b , тромбоцитопения ^b	анемия ^b , тромбоцитопения ^b , левкопения ^b , лимфопения ^b , неутропения ^b
Чести	еозинофилия	фебрилна неутропения ^a	еозинофилия
Нечести	фебрилна неутропения	еозинофилия	
С неизвестна честота	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза		

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на имунната система			
Чести	реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини), свръхчувствителност	свръхчувствителност, реакция, свързана с инфузията (включително синдром на освобождаване на цитокини)	свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)
Нечести			реакция на свръхчувствителност, свързана с инфузията
Редки	саркоидоза		
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантат на солиден орган ^ж		
Нарушения на ендокринната система			
Много чести	хипотиреоидизъм		хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Чести	хипертиреоидизъм, тиреоидит, надбъбречна недостатъчност, хипофизит, хипопитуитаризъм, захарен диабет	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, захарен диабет	надбъбречна недостатъчност
Нечести	диабетна кетоацидоза	надбъбречна недостатъчност, тиреоидит, хипопитуитаризъм, хипофизит	хипофизит, тиреоидит
Редки	хипопаратиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипогликемия ^б , хипергликемия ^б , понижено тегло
Чести	дехидратация, хипоалбуминемия, хипофосфатемия, понижено тегло	хипоалбуминемия, хипофосфатемия	дехидратация
Нечести	метаболитна ацидоза		
Редки		тумор лизис синдром	
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^з		

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на нервната система			
Много чести	главоболие	периферна невропатия	дисгеузия, замайване, главоболие
Чести	замайване, периферна невропатия	парестезия, замайване, главоболие	периферна невропатия
Нечести	полиневропатия, перонеална невропатия, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс), енцефалия, миастения гравис, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л	синдром на Guillain-Barré	автоимунен енцефалит, синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Редки	синдром на Guillain-Barré, неврит, миелит (включително напречен миелит), неврит на зрителния нерв	енцефалит, синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л	
С неизвестна честота		миелит (включително напречен миелит), неврит на зрителния нерв	синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис ^л
Нарушения на ухото и лабиринта			
Чести			тинитус
Нарушения на очите			
Чести	замъглено зрение, сухота в очите	сухота в очите, замъглено зрение	сухота в очите, замъглено зрение
Нечести	увеит, еписклерит	увеит	увеит
Редки	синдром на Vogt-Koyanagi-Harada		
Сърдечни нарушения			
Чести	тахикардия, предсърно мъждене	тахикардия, предсърно мъждене	предсърно мъждене, тахикардия
Нечести	миокардит ^а , аритмия (включително камерна аритмия) ^а , брадикардия	миокардит	миокардит
С неизвестна честота	перикардни нарушения ^н		
Съдови нарушения			
Много чести			хипертония
Чести	хипертония	тромбоза ^{а, к} , хипертония, васкулит	тромбоза ^к
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Много чести	кашлица, диспнея	кашлица	дисфония, диспнея, кашлица
Чести	пневмонит ^а , белодробна емболия ^а , плеврален излив	пневмонит ^а , диспнея	пневмонит, белодробна емболия, плеврален излив, епистаксис

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария ^a , стоматит, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария, повръщане, гадене, запек, стоматит, коремна болка, диспепсия
Чести	колит ^a , панкреатит, стоматит, гастрит, сухота в устата	колит, сухота в устата	колит, гастрит, орална болка, сухота в устата, хемороиди
Нечести	дуоденит	панкреатит	панкреатит, перфорация на тънките черва ^a , глосодиния
Редки	интестинална перфорация ^a , панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция		
С неизвестна честота		панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция	панкреасна екзокринна недостатъчност, цъолиакция
Хепатобилиарни нарушения			
Чести	хепатит		хепатит
Нечести		хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Много чести	обрив ^b , пруритус	обрив ^b , пруритус	синдром на палмарно-плантарна еритроидестезия, обрив ^b , сърбеж
Чести	алопеция, вителиго, уртикария, суха кожа, еритем	синдром на палмарно-плантарна еритроидестезия, хиперпигментация на кожата, алопеция, суха кожа, еритем	алопеция, суха кожа, еритем, промяна на цвета на косата
Нечести	синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, псориазис, форми на лихен ^г		псориазис, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{a, д} , лихен склерозус		
С неизвестна честота			лихен склерозус, други форми на лихен
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	мускулно-скелетна болка ^e , артралгия	мускулно-скелетна болка ^e	мускулно-скелетна болка ^e , артралгия, мускулен спазъм
Чести	мускулни спазми, мускулна слабост, артрит	артралгия, мускулна слабост	артрит
Нечести	ревматична полимиалгия, миозит (включително полимиозит) ^a		миопатия, остеонекроза на челюстта, фистула
Редки	спондилоартропатия, синдром на Sjögren, рабдомиолиза ^a		

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Много чести			протеинурия
Чести	бъбречна недостатъчност (включително остро увреждане на бъбреците) ^a	бъбречна недостатъчност ^a	бъбречна недостатъчност, остро увреждане на бъбреците
Нечести	тубулоинтерстициален нефрит, нефрит	неинфекциозен цистит, нефрит	нефрит
Редки	неинфекциозен цистит		неинфекциозен цистит ^з
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	умора, пирексия, едем (включително периферен едем)	умора, пирексия, едем (включително периферен едем)	умора, пирексия, едем
Чести	болка в областта на гръдния кош, болка, втрисане	общо неразположение	болка, болка в областта на гръдния кош
Изследвания			
Много чести	повишена алкална фосфатаза ^б , повишена AST ^б , повишена ALT ^б , повишен общ билирубин ^б , повишен креатинин ^б , повишена амилаза ^б , повишена липаза ^б , хипонатриемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипокалиемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипокалциемия ^б , хипомагнезиемия ^б	хипокалциемия ^б , повишена AST ^б , повишена ALT ^б , хипонатриемия ^б , повишена амилаза ^б , хипомагнезиемия ^б , повишена алкална фосфатаза ^б , хипокалиемия ^б , повишен креатинин ^б , повишена липаза ^б , хиперкалиемия ^б , повишен общ билирубин ^б	повишена алкална фосфатаза ^б , повишена ALT ^б , повишена AST ^б , повишен общ билирубин ^б , повишен креатинин ^б , повишена амилаза ^б , повишена липаза ^б , хипокалиемия ^б , хипомагнезиемия ^б , хипонатриемия ^б , хипокалциемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипофосфатемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипермагнезиемия ^б , хипернатриемия ^б
Чести	хипернатриемия ^б , хипермагнезиемия ^б , повишен тиреоид-стимулиращ хормон, повишена гама-глутамилтрансфераза	хипернатриемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипермагнезиемия ^б	повишен холестерол в кръвта, хипертриглицеридемия

Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 13, може да не се дължи изцяло на ниволумаб, а принос могат да имат основното заболяване или лекарствен продукт, използван в комбинация.

^a 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 Обрив е съставен термин, който 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, псориазичен дерматит, медикаментозен обрив, нодуларен обрив и пемфигоид.

^г Лихен е съставен термин, който включва лихеноидна кератоза и лихен планус.

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

^е Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, междуребрена миалгия, болка във врата, болка в крайниците и болка в гръбначния стълб.

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

^з Съобщено в клинични проучвания и в постмаркетингови условия.

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

- й Анемия е съставен термин, който наред с други причини, включва хемолитична анемия и автоимунна анемия, понижено ниво на хемоглобин, желязодефицитна анемия, намален брой на червените кръвни клетки.
- к Тромбоза е съставен термин, който включва тромбоза на порталната вена, белодробна венозна тромбоза, белодробна тромбоза, тромбоза на аортата, артериална тромбоза, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на тазовите вени, тромбоза на вена кава, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайниците.
- л Съобщава се за случаи на синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис (който се проявява като припокриване на две или и на трите заболявания), някои с летален изход, при приложение на ниволумаб и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Приложението на ниволумаб като монотерапия и ниволумаб в комбинация с други терапевтични средства е свързано с имуносвързани нежелани реакции. В повечето случаи, имуносвързаните нежелани реакции се овладяват чрез подходяща лекарствена терапия. По принцип окончателно прекратяване на лечението е било необходимо при по-голяма част от пациентите, получаващи ниволумаб в комбинация с други средства, отколкото при тези, получаващи ниволумаб като монотерапия. В Таблица 14 е представен процентът пациенти с имуносвързани нежелани реакции, които окончателно са прекратили терапията, според схемата на прилагане. В допълнение, за пациентите, които са имали събитие, в Таблица 14 са представени процентите от пациентите, при които са били необходими високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg еквиваленти на преднизон дневно), според схемата на прилагане. Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Таблица 14: Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията или при които са били необходими високи дози кортикостероиди по дозови схеми (ниволумаб като монотерапия, ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), ниволумаб в комбинация с химиотерапия или ниволумаб в комбинация с кабозантиниб)

	Ниволумаб като монотерапия %	Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) %	Ниволумаб в комбинация с химиотерапия %	Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб %
Имуносвързани нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на терапията				
Пневмонит	1,4	2,1	2,0	2,5
Колит	1,2	6	1,8	2,5
Хепатит	1,1	5	0,7	4,1
Нефрит и бъбречна дисфункция	0,3	1,1	3,1	0,6
Ендокринопатии	0,5	2,2	0,6	1,3
Кожни прояви	0,8	1,0	0,9	2,2
Свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията	0,1	0,3	1,7	0

	Ниволумаб като монотерапия %	Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия) %	Ниволумаб в комбинация с химиотерапия %	Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб %
Имуносвързани нежелани реакции, при които са били необходими високи дози кортикостероиди^{а,б}				
Пневмонит	65	59	59	56
Колит	14	32	9	8
Хепатит	21	39	7	23
Нефрит и бъбречна дисфункция	22	27	9	9
Ендокринопатии	5	18	4,3	4,2
Кожни прояви	3,3	8	6	8
Свръхчувствителност/ реакция, свързана с инфузията	18	18	22	0

^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 3,3% (155/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 0,9% (42/4 646) и 1,7% (77/4 646) от пациентите. За случаи степен 3 или 4 се съобщава съответно при 0,7% (33/4 646) и < 0,1% (1/4 646) от пациентите. При шест пациенти (0,1%) изходът е летален. Медианата на времето на поява е 15,1 седмици (диапазон: 0,7-85,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 107 пациенти (69,0%), при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,7 седмици (диапазон: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ обозначава цензурирано наблюдение.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест, е 6,0% (157/2 626). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 3,0% (78/2 626), 1,0% (27/2 626) и 0,3% (8/2 626) от пациентите. При четирима пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,7 месеца (диапазон: 0,1-56,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 129 пациенти (82,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1⁺-149,3⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест, е 4,4% (80/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 2,2% (40/1 800), 0,9% (17/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите. При трима пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 24,6 седмици (диапазон: 0,6-96,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 58 пациенти (72,5%), като медианата на времето до отшумяване е 10,4 седмици (диапазон: 0,3⁺-171,4⁺).

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб честотата на пневмонит, включително интерстициална белодробна болест е 5,6% (18/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 1,9% (6/320) и 1,6% (5/320). Медианата на времето до първа поява е 26,9 седмици (диапазон: 12,3-74,3 седмици). Реакциите отшумяват при 14 пациенти (77,8%) при медиана на времето до отшумяване 7,5 седмици (диапазон: 2,1-60,7⁺ седмици).

Имуносвързан колит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на диария, колит или често изхождане са 15,4% (716/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 9,9% (462/4 646) и 4,0% (186/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,4% (67/4 646) и < 0,1% (1/4 646) от пациентите. Медианата на

времето до поява е 8,3 седмици (диапазон: 0,1-115,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 639 пациенти (90,3%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,9 седмици (диапазон: 0,1-124,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на диария или колит е 26,0% (682/2 626). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 8,1% (212/2 626), 6,4% (167/2 626) и 0,2% (4/2 626) от пациентите. При двама пациенти (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (диапазон: 0,0-48,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 618 пациенти (91%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,9 седмици (диапазон: 0,1-170,0⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на диария или колит е 46,7%, включително степен 2 (13,6%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (0,4%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на диария или колит е 22,5% (405/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 7,2% (130/1 800), 3,1% (56/1 800) и 0,3% (6/1 800) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 4,4 седмици (диапазон: 0,1-93,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 357 пациенти (88,6%), като медианата на времето до отшумяване е 1,6 седмици (диапазон: 0,1-212,3⁺).

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на диария, колит, чести изхождания или ентерит е 59,1% (189/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 25,6% (82/320) и 6,3% (20/320) от пациентите. Степен 4 се съобщава при 0,6% (2/320). Медианата на времето до поява е 12,9 седмици (диапазон: 0,3-110,9-седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 143 пациенти (76,1%) при медиана на времето до отшумяване 12,9 седмици (диапазон: 0,1-139,7⁺ седмици).

Имуносвързан хепатит

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 8,0% (371/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 4,3% (200/4 646) и 1,8% (82/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6% (74/4 646) и 0,3% (15/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 10,6 седмици (диапазон: 0,1-132,0). Отшумяване на реакциите настъпва при 298 пациенти (81,4%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,1-126,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 21,2% (556/2 626). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 5,0% (132/2 626), 8,3% (218/2 626) и 1,3% (34/2 626) от пациентите. При седем пациенти (0,3%) се наблюдава летален изход. Медианата на времето до поява е 1,5 месеца (диапазон: 0,0-36,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 482 пациенти (87,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,9 седмици (диапазон: 0,1-175,9⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 30,1%, включително степен 2 (6,9%), степен 3 (15,8%) и степен 4 (1,8%). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за НСС, честотата на отклонения в изследванията на чернодробната функция е 34,3%, включително степен 2 (8,4%), степен 3 (14,2%) и степен 4 (2,7%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 18% (322/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 5,1% (92/1 800), 2,6% (47/1 800) и < 0,1% (1/1 800) от пациентите. Медианата на времето до поява е 7,0 седмици (диапазон: 0,1-99,0). Отшумяване на реакциите настъпва при 258 пациенти (81,1%) с медиана на времето до отшумяване на реакциите 7,4 седмици (диапазон: 0,4-240,0⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на отклоненията в чернодробните функционални показатели е 41,6% (133/320). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 се съобщават съответно при 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) и 0,6% (2/320) от пациентите. Медианата на времето до поява е 8,3 седмици (диапазон: 0,1-107,9-седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 101 пациенти (75,9%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 9,6 седмици (диапазон: 0,1-89,3⁺ седмици).

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 2,6% (121/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 1,5% (69/4 646) и 0,7% (32/4 646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 0,4% (18/4 646) и < 0,1% (2/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 12,1 седмици (диапазон: 0,1-79,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 80 пациенти (69,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 8,0 седмици (диапазон: 0,3-79,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 5,4% (141/2 626). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 2,0% (52/2 626), 0,8% (21/2 626) и 0,4% (11/2 626) от пациентите. При двама пациенти (0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,6 месеца (диапазон: 0,0-34,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 110 пациенти (78,0%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,9 седмици (диапазон: 0,1-172,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 10,9% (196/1 800). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 3,7% (66/1 800), 1,4% (25/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите. При двама пациенти (0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 6,7 седмици (диапазон: 0,1-60,7). Отшумяване на реакцията настъпва при 133 пациенти (67,9%), като медианата на времето до отшумяване е 9,1 седмици (диапазон: 0,1-226,0⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на нефрит, имуномедиран нефрит, бъбречна дисфункция, остро увреждане на бъбреците, повишен креатинин в кръвта или урея в кръвта е 10,0% (32/320). Случаи на степен 2 и степен 3 са съобщавани съответно при 3,4% (11/320) и 1,3% (4/320) от пациентите. Медианата на времето до поява е 14,2 седмици (диапазон: 2,1-87,1 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 18 пациенти (58,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 10,1 (диапазон: 0,6-90,9⁺ седмици).

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на тиреоидни нарушения, включително хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм е 13,0% (603/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 6,6% (305/4 646) и 6,2% (290/4 646) от пациентите. Тиреоидни нарушения степен 3 се съобщават при 0,2% (8/4 646). Съобщават се хипофизит (3 степен 1, 7 степен 2, 9 степен 3 и 1 степен 4), хипопитуитаризъм (6 степен 2 и 1 степен 3), надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренална недостатъчност, остра адренална недостатъчност и понижен кортикотрофин в кръвта) (2 степен 1, 23 степен 2 и 11 степен 3), захарен диабет (включително захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза) (1 степен 1, 3 степен 2 и 8 степен 3 и 2 степен 4). Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 11,1 седмици (диапазон: 0,1-126,7). Отшумяване на реакциите настъпва при 323 пациенти (48,7%). Медианата на времето до отшумяване е 48,6 седмици (диапазон 0,4-204,4⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на нарушения на щитовидната жлеза е 23,2% (608/2 626). Случаи на нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 12,7% (333/2 626) и 1,0% (27/2 626) от пациентите. Хипофизит (включително лимфоцитен хипофизит) степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 1,9% (49/2 626) и 1,5% (40/2 626) от пациентите.

Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,6% (16/2 626) и 0,5% (13/2 626) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност, остра адренокортикална недостатъчност, понижен кортикотрофин в кръвта и имуномедирана надбъбречна недостатъчност) степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 2,7% (72/2 626), 1,6% (43/2 626) и 0,2% (4/2 626) от пациентите. Захарен диабет степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно (включително захарен диабет тип 1 и диабетна кетоацидоза) при < 0,1% (1/2 626), 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) и 0,2% (6/2 626) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 2,1 месеца (диапазон: 0,0-28,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 297 пациенти (40,0%). Времето до отшумяване варира от 0,3 до 257,1⁺ седмици.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на нарушения на щитовидната жлеза е 12,8% (230/1 800). Нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 са съобщени при съответно 6,3% (114/1 800) и 0,1% (2/1 800) от пациентите. Хипофизит степен 3 се наблюдава при 0,1% (2/1 800) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,2% (4/1 800) за всяка. Надбъбречна недостатъчност степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 0,6% (11/1 800) и 0,2% (3/1 800) и < 0,1% (1/1 800) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален поради надбъбречна недостатъчност. Съобщава се за захарен диабет, включително захарен диабет тип 1 и фулминантен захарен диабет тип 1 (4 степен 2, 2 степен 3 и 1 степен 4), и диабетна кетоацидоза (1 степен 2 и 1 степен 4). Медианата на времето до появата на тези ендокринопатии е 15,3 седмици (диапазон: 1,1-124,3). Отшумяване настъпва при 101 пациенти (40,1%). Времето до отшумяване варира от 0,3⁺ до 233,6⁺ седмици.

При пациенти лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на нарушенията на щитовидната жлеза е 43,1% (138/320). Случаи на тиреоидни нарушения степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 23,1% (74/320) и 0,9% (3/320) от пациентите. Хипофизит се наблюдава при 0,6% (2/320) от пациентите, всички степен 2. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност) се наблюдава при 4,7% (15/320) от пациентите. Случаи на надбъбречна недостатъчност степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 2,2% (7/320) и 1,9% (6/320) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 12,3 седмици (диапазон: 2,0-89,7 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 50 пациенти (35,2%). Времето до отшумяване варира от 0,9 до 132,0⁺ седмици.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на обрив е 30,0% (1 396/4 646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1, съобщени при 22,8% (1 060/4 646) от пациентите. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 5,9% (274/4 646) и 1,3% (62/4 646) от пациентите. Медианата на времето до поява е 6,7 седмици (диапазон: 0,1-121,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 896 пациенти (64,6%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 20,1 седмици (0,1-192,7⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на обрив е 46,1% (1 210/2 626). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщавани съответно при 14,3% (375/2 626), 4,6% (120/2 626) и 0,1% (3/2 626) от пациентите. Медианата на времето до началото е 0,7 месеца (диапазон: 0,0-33,8). Отшумяване на реакцията настъпва при 843 пациенти (70%), с медиана на времето до отшумяване е 12,1 седмици (диапазон: 0,1-268,7⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, честотата на обрив е 65,2%, включително степен 2 (20,3%) и степен 3 (7,8%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на обриви е 25,4% (457/1 800). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 6,2% (111/1 800) и 2,3% (42/1 800) от пациентите. Медианата на времето до поява е 6,4 седмици (диапазон: 0,1-97,4). Отшумяване на реакцията настъпва при 320 пациенти (70,2%), като медианата на времето до отшумяване 12,1 седмици (диапазон: 0,1-258,7⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на поява на обрив е 62,8% (201/320). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 23,1% (74/320) и 10,6% (34/320) от пациентите. Медианата на времето до първа поява е 6,14 седмици (диапазон: 0,1-104,4 седмици). Отшумяване на реакциите настъпва при 137 пациенти (68,2%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 18,1 седмици (диапазон: 0,1-130,6⁺ седмици).

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

Реакции, свързани с инфузията (форма за интравенозно приложение)

При пациенти на лечение с ниволумаб като монотерапия, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията е 4,0% (188/4 646), включително 9 случая степен 3 и 3 степен 4.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 4,5% (118/2 626). Случаи степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 1,9% (49/2 626), 2,4% (62/2 626), 0,2% (6/2 626) и < 0,1% (1/2 626) от пациентите. При пациентите с MPM, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, честотата на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, е 12%.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на реакциите на свръхчувствителност/инфузия е 8,2% (148/1 800). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 4,6% (83/1 800), 1,1% (20/1 800) и 0,2% (3/1 800) от пациентите.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, честотата на поява на свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията е 2,5% (8/320). Всичките 8 пациенти са с тежест степен 1 или 2 степен. Случаи степен 2 се съобщават при 0,3% (1/320) от пациентите.

Повишени чернодробни ензими, когато ниволумаб се комбинира с кабозантиниб при RCC

В клинично проучване при нелекувани преди това пациенти с RCC, получаващи ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, се наблюдава повишена честота степен на 3 и 4 повишаване на ALT (10,1%) и на AST (8,2%) в сравнение с монотерапия с ниволумаб при пациенти с авансирал RCC. При пациенти със степен ≥ 2 повишена ALT или AST (n = 85): медианата на времето до първа поява е 10,1 седмици (диапазон: 2,0 до 106,6 седмици), 26% получават кортикостероиди с медиана на продължителността 1,4 седмици (диапазон: 0,9 до 75,3 седмици), а отшумяване на реакциите до степен 0-1 се наблюдава при 91% с медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,3 седмици (диапазон: 0,4 до 108,1⁺ седмици). Сред 45-те пациенти със степен ≥ 2 повишена ALT или AST, които са подложени на повторно лечение с ниволумаб (n = 10) или кабозантиниб (n = 10), прилагани като самостоятелно терапевтично средство, или и с двете (n = 25), рецидив на степен ≥ 2 повишен ALT или AST се наблюдава при 3 пациенти, получаващи OPDIVO, 4 пациенти, получаващи кабозантиниб, и 8 пациенти, получаващи и OPDIVO и кабозантиниб.

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: 3,4% анемия (всички степен 3), 0,7% тромбоцитопения, 0,7% левкопения, 8,7% лимфопения, 0,9% неутропения, 1,7% повишена алкална фосфатаза, 2,6% повишена AST, 2,3% повишена ALT, 0,8% повишен общ билирубин, 0,7% повишен креатинин, 2,0% хипергликемия, 0,7% хипогликемия, 3,8% повишена амилаза, 6,9% повишена липаза, 4,7% хипонатриемия, 1,6% хиперкалиемия, 1,3% хипокалиемия, 1,1% хиперкалциемия, 0,6% хипермагнезиемия, 0,4% хипомагнезиемия, 0,6% хипокалциемия, 0,6% хипоалбуминемия и < 0,1% хипернатриемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), процентът пациенти, които са имали влошаване от изходно ниво до отклонения в

лабораторните показатели степен 3 или 4, е както следва: 4,8% анемия, 1,8% тромбоцитопения, 2,2% левкопения, 6,9% лимфопения, 3,3% неутропения, 2,7% повишена алкална фосфатаза, 9,8% повишена AST, 9,3% повишена ALT, 2,3% повишен общ билирубин, 1,8% повишен креатинин, 1,4% хипоалбуминемия, 7,1% хипергликемия, 0,7% хипогликемия, 7,8% повишена амилаза, 16,3% повишена липаза, 0,8% хипокалциемия, 0,2% хипернатриемия, 0,8% хиперкалциемия, 2,0% хиперкалиемия, 0,8% хипермагнезиемия, 0,4% хипомагнезиемия, 3,0% хипокалиемия и 8,7% хипонатриемия.

При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg за меланом, по-висок процент от пациентите са имали влошаване от изходното ниво до повишена ALT степен 3 или 4 (15,3%).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, съотношението на пациентите, които имат влошаване от изходното ниво до отклонение в лабораторните показатели степен 3 или 4, е както следва: 14,7% анемия, 6,2% тромбоцитопения, 11,7% левкопения, 13,6% лимфопения, 26,3% неутропения, 2,0% повишена алкална фосфатаза, 3,3% повишена AST, 2,6% повишена ALT, 1,9% повишен билирубин, 1,3% повишен креатинин, 4,5% повишена амилаза, 5,2% повишена липаза, 0,4% хипернатриемия, 8,1% хипонатриемия, 1,8% хиперкалиемия, 5,1% хипокалиемия, 0,7% хиперкалциемия, 1,8% хипокалциемия, 1,5% за хипермагнезиемия; 2,9% хипомагнезиемия, 3,7% хипергликемия и 0,6% хипогликемия.

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, процентът на пациентите, при които има нарастване на отклоненията в лабораторните показатели до степен 3 или 4 спрямо изходното ниво, е както следва: 3,5% за анемия (всички степен 3), 0,3% за тромбоцитопения, 0,3% за левкопения, 7,5% за лимфопения, 3,5% за неутропения, 3,2% за повишена алкална фосфатаза, 8,2% за с повишена AST, 10,1% за повишена ALT, 1,3% за повишен общ билирубин, 1,3% за повишен креатинин, 11,9% за повишена амилаза, 15,6% за повишена липаза, 3,5% за хипергликемия, 0,8% за хипогликемия, 2,2% за хипокалциемия, 0,3% за хиперкалциемия, 5,4% за с хиперкалиемия, 4,2% за хипермагнезиемия, 1,9% за хипомагнезиемия, 3,2% за хипокалиемия, 12,3% за хипонатриемия и 21,2% за хипофосфатемия.

Имуногенност

Форма за подкожно приложение

От 202 пациенти, лекувани с ниволумаб инжекционен разтвор и оценявани за наличие на анти-ниволумаб антители, приблизително 23% (46/202) са дали положителен тест за наличие на анти-ниволумаб антители, появили се по време на лечението, оценен чрез електрохемилюминесцентен (ECL) тест, и 1% (2/202) са с неутрализиращи антители срещу ниволумаб. Честотата на появилите се по време на лечението антители срещу анти-рекомбинантна човешка хиалуронидаза RH20 (анти-rHuRH20) при пациенти, лекувани с ниволумаб инжекционен разтвор, е 8,8% (19/215).

Форма за интравенозно приложение

От 3 529 пациенти, лекувани с ниволумаб 3 mg/kg или 240 mg като монотерапия на всеки 2 седмици и оценявани за наличие на антители срещу него, 328 пациенти (9,3%) са позитивни за наличие на антители, появили се по време на лечението, от които 21 пациенти (0,6%) позитивни за неутрализиращи антители.

Едновременното приложение с химиотерапия не повлиява имуногенността на ниволумаб. От 1 407 пациенти, лекувани с ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици в комбинация с химиотерапия и подлежащи на оценка за наличието на анти-лекарствени антители, 7,2% са дали положителен тест за наличие на анти-лекарствени антители, а 0,5% са позитивни за неутрализиращи антители.

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, 24,9% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици, и 37,8% с ниволумаб 1 mg/kg и ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици. Честотата на наличие на неутрализиращи антитела срещу ниволумаб е 0,8% с ниволумаб 3 mg/kg и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, 1,5% с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици и ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 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 13,7%, а на неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб варира от 0 до 0,4%.

От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия и оценявани за наличие на антитела срещу ниволумаб или неутрализиращи антитела срещу ниволумаб, честотата на наличие на антитела срещу ниволумаб е 33,8%, а честотата на неутрализиращите антитела е 2,6%. От пациентите, лекувани с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия и оценявани за наличие на антитела срещу ипилимумаб или неутрализиращи антитела срещу ипилимумаб, честотата на антителата срещу ипилимумаб е била 7,5%, а неутрализиращите антитела са били 1,6%.

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 SCCHN, адювантна терапия при меланом и адювантна терапия при OC или GEJC са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1). Данните от пациенти с dMMR или MSI-H CRC на възраст 75 години или повече са ограничени (вж. точка 5.1). При пациенти с HCC се наблюдава по-висока честота на сериозни нежелани реакции и прекратяване поради нежелани реакции при пациенти на възраст 75 години или повече (съответно 67% и 35%) в сравнение с всички пациенти, приемали ниволумаб с ипилимумаб (съответно 53% и 27%).

Относно лечението с ниволумаб в комбинация с кабозантиниб, данните за пациенти с RCC на възраст 75 и повече години са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 5.1).

Чернодробно или бъбречно увреждане

В проучването за неплоскоклетъчен 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 и конюгати антитяло-лекарство, PD-1/PDL-1 (рецептор за програмирана клетъчна смърт-1/лиганд на рецептора за програмирана клетъчна смърт-1) инхибитори. АТС код: L01FF01

OPDIVO инжекционен разтвор съдържа активното вещество ниволумаб, което осигурява терапевтичния ефект на този лекарствен продукт, и рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20) - ензим, използван за повишаване на дисперсията и абсорбцията на веществата в състава при подкожно приложение.

Механизъм на действие

Ниволумаб е имуноглобулин G4 (IgG4) - човешко моноклонално антитяло (HuMAb), което се свързва с рецептор-1 на програмираната клетъчна 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 антитуморните 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 антитуморни отговори при метастатичен меланом. При туморни модели на сингенни мишки, двойната блокада на PD-1 и CTLA-4 води до синергична антитуморна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Състав за подкожно приложение

Резултатите от фармакокинетични бриджинг анализи въз основа на симулация показват, че при всички оценени видове солидни тумори, схемите за подкожно приложение на ниволумаб (600 mg на всеки 2 седмици и 1 200 mg на всеки 4 седмици) водят до експозиции, които са неинфериорни (съотношение на геометричните средни стойности > 1) спрямо тези при одобрените схеми за интравенозно приложение на ниволумаб (240 mg на всеки 2 седмици и 480 mg на всеки 4 седмици). Геометричните средни експозиции също са по-ниски от тези за ниволумаб за интравенозно приложение 10 mg/kg веднъж на всеки две седмици, схема, която е доказано безопасна в клинични проучвания.

Профилът на клинична безопасност на ниволумаб за подкожно приложение е сравним с този на ниволумаб за интравенозно приложение.

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб спрямо плацебо (CA20976K)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 480 mg като монотерапия за лечение на пациенти с пълна резекция на меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA20976K). Проучването включва пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, със стадий IIB или стадий IIC по системата на Американския съвместен комитет по рак (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 8-мо издание, с хистологично потвърден меланом с пълна оперативна резекция. За включване се изисква пълна резекция на първичния меланом с отрицателни граници и отрицателна биопсия на сентинелен лимфен възел в рамките на 12 седмици преди рандомизирането. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. От проучването са изключени пациенти с очен/увален меланом или меланом на лигавицата, активно автоимунно заболяване, всякакво заболяване, изискващо системно лечение с кортикостероиди (≥ 10 mg на ден преднизон или еквивалент) или други имunosупресивни лекарства, както и пациенти с предходна терапия за меланом с изключение на операция.

Общо 790 пациенти са рандомизирани (2:1) да получават или ниволумаб ($n = 526$), приложен интравенозно за 30 минути при доза 480 mg на всеки 4 седмици, или плацебо ($n = 264$) за до 1 година или до рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по AJCC 8-мо издание T-категория (T3b спрямо T4a спрямо T4b). Оценки на тумора са извършвани на всеки 26 седмици през години 1-3 и на всеки 52 седмици от 3 години до 5 години. Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемост без рецидив (recurrence-free survival, 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. Вторичните измерители на резултата включват OS и преживяемост без отдалечена метастаза (distant metastasis-free survival, DMFS).

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 19-92), 61% са мъже и 98% са бели. Скорът за функционален статус по ECOG на изходно ниво е 0 (94%) или 1 (6%). Шестдесет процента са със стадий IIB, а 40% – стадий IIC.

При първичен предварително определен междинен анализ (минимално време на проследяване 7,8 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрене на RFS с ниволумаб в сравнение с плацебо с HR 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). При актуализиран описателен RFS анализ (с минимално време на проследяване 15,6 месеца) ниволумаб продължава да демонстрира подобрене на RFS с HR 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Данните за OS са недостатъчни. При допълнителен описателен RFS анализ (с минимално време на проследяване 26,9 месеца) ниволумаб продължава да демонстрира подобрене на RFS с HR 0,62 (95% CI: 0,47-0,80). Медианата на проследяване е 34,25 месеца в рамото на ниволумаб и 33,92 месеца в рамото на плацебо. Резултатите са съпоставими с официалния междинен анализ. Резултатите, съобщени от анализите с минимално проследяване 15,6 месеца, са обобщени в Таблица 15 и Фигура 1.

Таблица 15: Резултати за ефикасност (CA20976K)

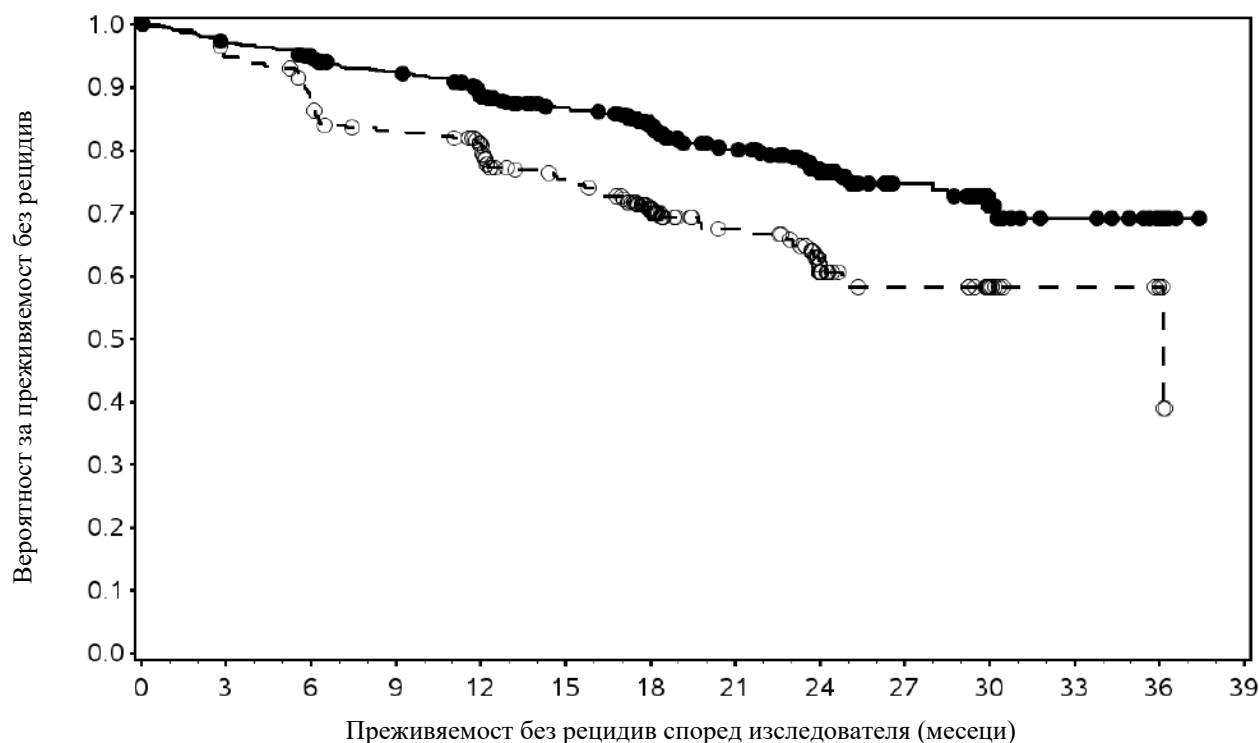
	ниволумаб (n = 526)	плацебо (n = 264)
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 15,6 месеца		
Преживяемост без рецидив		
Събития	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Коефициент на риск ^a 95% CI		0,53 (0,40; 0,71)
Медиана (95% CI) месеци	NR	36,14 (24,77; NR)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Честота (95% CI) на 18 месеца ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Базиран на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

^b Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

Ползата по отношение на RFS си съответства в рамките на основните подгрупи, включително стадий на заболяването, Т-категория и възраст.

Фигура 1: Преживяемост без рецидив (CA20976K)



Брой участници в риск

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

—●— Ниволумаб (събития: 102/526), медиана и 95% CI: NR

- - -○- - - Плацебо (събития: 84/264), медиана и 95% CI: 36,14 (24,77; NR)

Ниволумаб спрямо плацебо - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Въз основа на дата на заключване на данните: 21 февруари 2023 г., минимално проследяване 15,6 месеца

Данни за туморна PD-L1 експресия са налични за 302/790 (38,2%) рандомизирани пациенти (36,3% и 42,0% съответно в рамената с ниволумаб и плацебо), тъй като PD-L1 експресията не е фактор за стратификация при рандомизирането. Експлораторните анализи на RFS по PD-L1 експресия показват HR за ниволумаб спрямо плацебо 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) при пациенти (N = 167) с PD-L1 експресия $\geq 1\%$, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) при пациенти (N = 135) с PD-L1

експресия < 1% и 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) при пациенти (N = 488) с неопределена/несъобщена/неоценена PD-L1 експресия.

Състав за интравенозно приложение

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, двойнослепо 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 Американския съвместен комитет за рака (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 предшестващо автоимунно заболяване или всяко състояние, което изисква лечение с кортикостероиди (преднизон ≥ 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 ≥ 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 костимулация 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 период 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 рецидив (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.

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 18-86), 58% са мъже и 95% са бели. Скорът за функционален статус 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.

При първичен предварително определен междинен анализ (минимално проследяване 18 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрение на RFS с ниволумаб в сравнение с ипилимумаб с HR 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; стратифициран log-rank $p < 0,0001$). При актуализиран описателен RFS анализ с минимално проследяване 24 месеца, подобрението на RFS е потвърдено с HR 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$), а за OS данните са недостатъчни. Резултатите за ефикасност с минимално проследяване 36 месеца (предварително определен окончателен анализ за PFS) и 48 месеца (предварително определен окончателен анализ за OS) са представени в Таблица 16 и Фигури 2 и 3 (цялата рандомизирана популация).

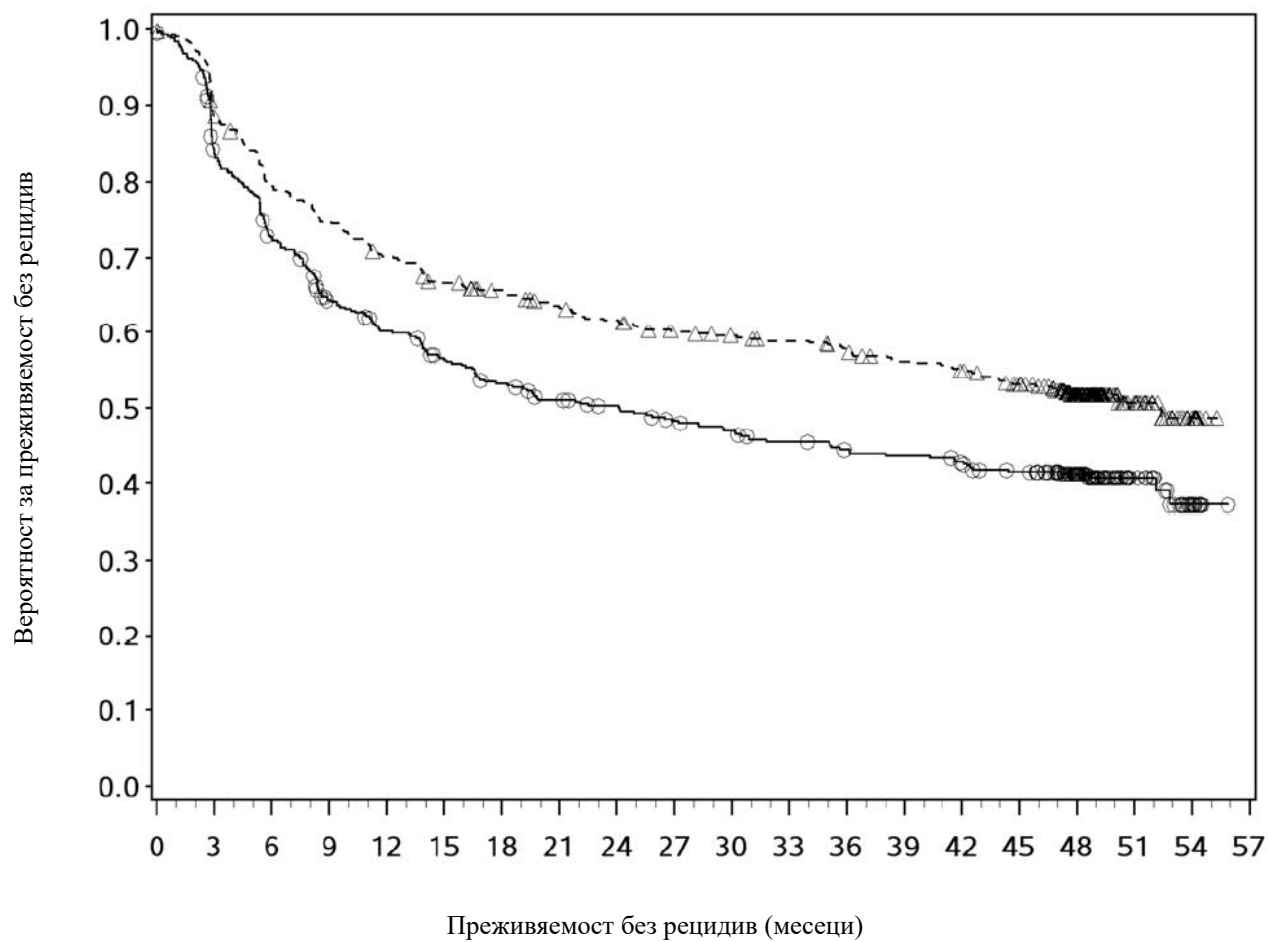
Таблица 16: Резултати за ефикасност (CA209238)

	ниволумаб (n = 453)	ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453)
Окончателен предварително определен анализ		
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 36 месеца		
Събития	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Коефициент на риск ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-стойност		p < 0,0001
Медиана (95% CI) месеци	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 48 месеца		
Събития	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Коефициент на риск ^a		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Медиана (95% CI) месеци	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Честота (95% CI) на 12 месеца	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Честота (95% CI) на 18 месеца	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Честота (95% CI) на 24 месеца	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Честота (95% CI) на 36 месеца	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Честота (95% CI) на 48 месеца	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Окончателен предварително определен анализ		
Обща преживяемост с минимално проследяване 48 месеца		
Събития	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Коефициент на риск ^a		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-стойност		0,3148
Медиана (95% CI) месеци	Не е достигната	Не е достигната
Честота (95% CI) на 12 месеца	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Честота (95% CI) на 18 месеца	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Честота (95% CI) на 24 месеца	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Честота (95% CI) на 36 месеца	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Честота (95% CI) на 48 месеца	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Изведен от стратифициран модел за пропорционалност на риска.

С минимално проследяване 36 месеца проучването демонстрира статистически значимо подобрение 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. С минимално проследяване 48 месеца, показано на Фигура 2, проучването продължава да демонстрира подобрение на RFS в рамото на ниволумаб, сравнено с рамото на ипилимумаб. Ползата по отношение на RFS се запазва във всички подгрупи.

Фигура 2: Преживяемост без рецидив (CA209238)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Ипилимумаб

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

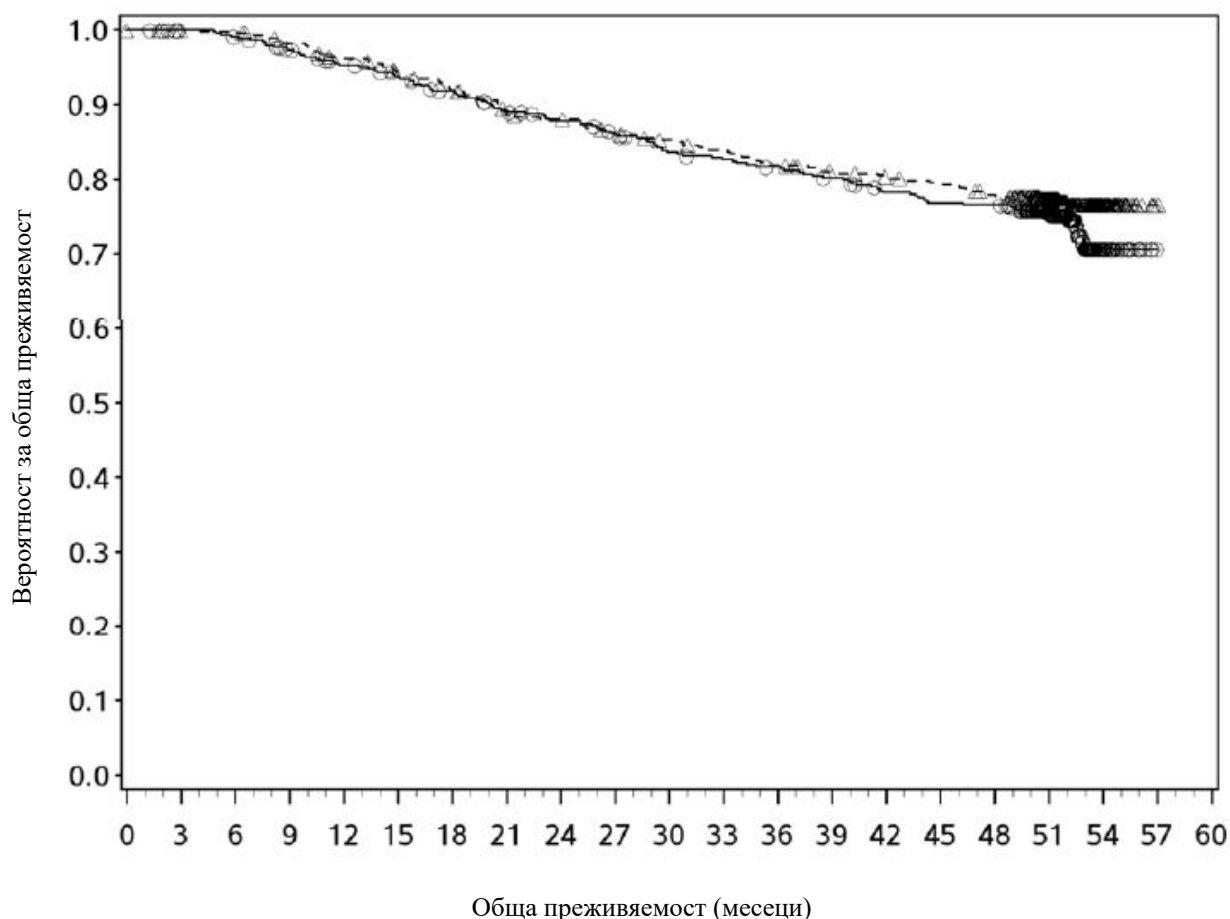
---△---

Ниволумаб

---○---

Ипилимумаб

Фигура 3: Обща преживяемост (CA209238)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Ипилимумаб

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

---△--- Ниволумаб

---○---

Ипилимумаб

С минимално проследяване 48 месеца, показано на Фигура 3, медианата на OS не е достигната и в двете групи (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-стойност: 0,3148). Ефектите на последващи ефективни противоракови терапии се явяват смущаващи фактори по отношение на данните за обща преживяемост. Последваща системна терапия е получена съответно при 33% и 42% от пациентите в рамото на ниволумаб и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1 терапия, анти-CTLA-4 антитела или друга имунотерапия) е получена съответно при 23% и 34% от пациентите в рамото на ниволумаб и ипилимумаб.

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 Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30 и EQ-5D индекс на полезност и визуална аналогова скала (visual analog scale, VAS).

Лечение на авансирал меланом

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо дакарбазин (CA209066)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (нерезектабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3

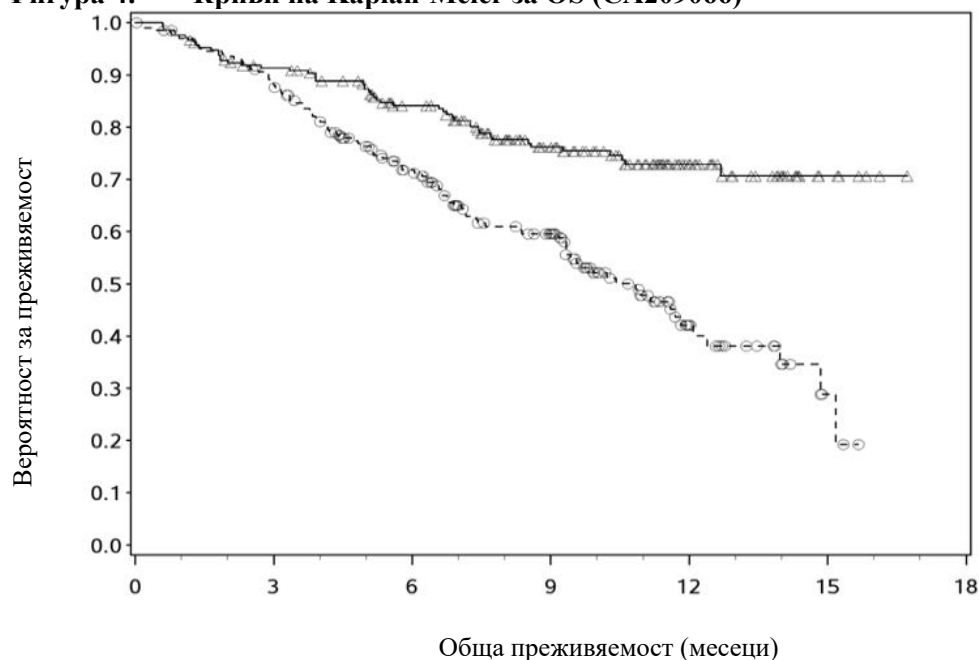
(CA209066). Проучването включва възрастни пациенти (18 и повече години) с потвърден BRAF див тип меланом стадий III или IV без предшестваща терапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациенти с активно аутоимунно заболяване, очен меланом или активни мозъчни или лептоменингеални 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 1 000 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 събития от проучвания лекарствен продукт, както е определено от изследователя. Оценяването на туморите съгласно 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 4.

Фигура 4: 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 (събития: 50/210), медиана и 95% CI: N.A.

---○--- Дакарбазин (събития: 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, М 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 17.

Таблица 17: 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)	
р-стойност	< 0,0001	
Медиана (95% CI)	Не е достигнато	10,8 (9,33; 12,09)
Честота (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)

	ниволумаб (n = 210)	дакарбазин (n = 208)
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)
Честота (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	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Съотношение на шансовете		4,06 (2,52; 6,54)
(95% CI)		
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 продължителността 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.

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо химиотерапия (CA209037)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (нерезектабилен 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 свързани с ипилимумаб нежелани реакции от висока степен (степен 4 по CTCAE v4.0), с изключение на отзвучали реакции като гадене, умора, реакции на мястото на инфузия или ендокринопатии, 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.

Съставните измерители на първичния резултат за ефикасност са потвърдени 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 измерители на резултата 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 на 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. Характеристиките на изходното ниво 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 ефикасност са представени в Таблица 18.

Таблица 18: Най-добър общ отговор, 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 продължителността 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 съгласно RECIST, версия 1.1.

Няма статистически значима разлика между ниволумаб и химиотерапия в 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 на BRAF мутация меланом. ORR в подгрупата с позитивен на 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 на 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 на 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 IRRС, 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.

Състав за интравенозно приложение

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 предшестващо 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 е 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).

Състав за интравенозно приложение

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209172)

Проучване CA209172 е отворено проучване с едно рамо за монотерапия с ниволумаб при пациенти със стадий III (нерезектабилен) или стадий IV метастатичен меланом след предишна терапия, съдържаща анти-CTLA-4 моноклонални антитела. Първичната крайна точка е безопасността, а ефикасността е вторична крайна точка. От 1 008 лекувани пациенти, 103 (10%) са имали очен/увеален меланом, 66 (7%) са имали скор 2 за функционален статус по ECOG, 165 (16%) са имали асимптоматично лекувани и нелекувани метастази в централната нервна система, 13 (1,3%) са имали лекувани лептоменингеални метастази, 25 (2%) са имали автоимунно заболяване и 84 (8%) са имали имуносвързани нежелани събития степен 3-4 при

предишна анти-CTLA-4 терапия. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност при всички лекувани пациенти и общият профил на безопасност е сходен в подгрупите. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя за степента на повлияване на седмица 12 са представени в Таблица 19 по-долу.

Таблица 19: Степен на повлияване на седмица 12 – всички пациенти, подлежащи на оценка на отговора и по подгрупи (CA209172)

	Общо	Очен/ Увеален меланом	ECOG PS 2	CNS метастази	Автоимунно заболяване	Степен 3-4 имуносвър- зани нежелани реакции с анти- CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Отговорите са оценени по RECIST, версия 1.1 за 588/1 008 (58,3%) от пациентите, които продължават лечението през седмица 12 и имат проследяващо сканиране на седмица 12.

Състав за интравенозно приложение

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 (нерезектабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209067). Разликите между двете групи на ниволумаб са дескриптивно оценени. Проучването включва възрастни пациенти с потвърден нерезектабилен меланом стадий III или IV. 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 нерезектабилен или метастатичен меланом. Предишна адювантна или неоадювантна 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 сравнителното рамо 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 Американския съвместен комитет за рака (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. Първичните показатели са преживяемост без прогресия и OS. ORR и продължителността на отговора също са оценени.

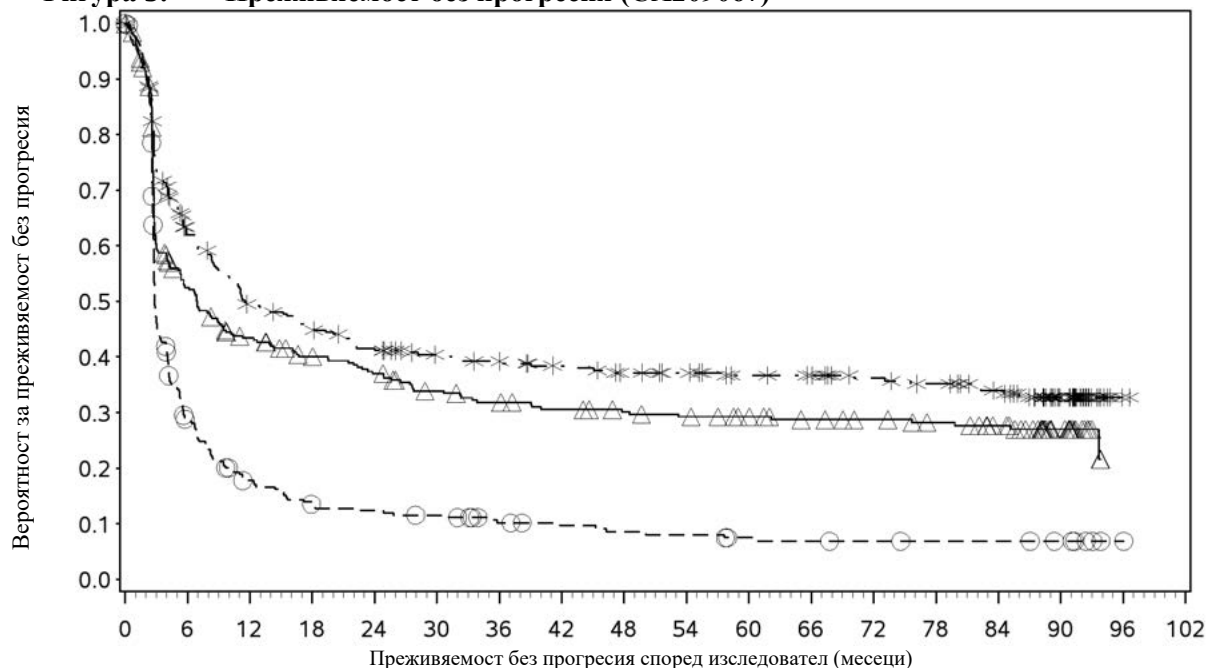
Исходните характеристики са разпределени сред трите групи на лечение. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 18 до 90 години), 65% от пациентите са мъже, а 97% са бели. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG е 0 (73%) или 1 (27%). Повечето от пациентите са със заболяване AJCC стадий IV (93%); (58%) са със заболяване M1c при включване в проучването. Двадесет и два процента от пациентите имат предишна адювантна терапия. Тридесет и два процента от пациентите са с меланом, позитивен на 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 ГТН при включване в проучването. Пациентите с измерима туморна PD-L1 експресия, са разпределени в трите групи на лечение. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

При първичен анализ (минимално проследяване 9 месеца), медианата на PFS е 6,9 месеца в групата на ниволумаб в сравнение с 2,9 месеца с групата на ипилимумаб (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Медианата на PFS е 11,5 месеца в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, в сравнение с 2,9 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Резултатите за PFS от описателния анализ (при минимален период на проследяване 90 месеца) са показани във Фигура 5 (цялата рандомизирана популация), Фигура 6 (туморна PD-L1 гранична стойност 5%) и Фигура 7 (туморна PD-L1 гранична стойност 1%).

Фигура 5: Преживяемост без прогресия (CA209067)



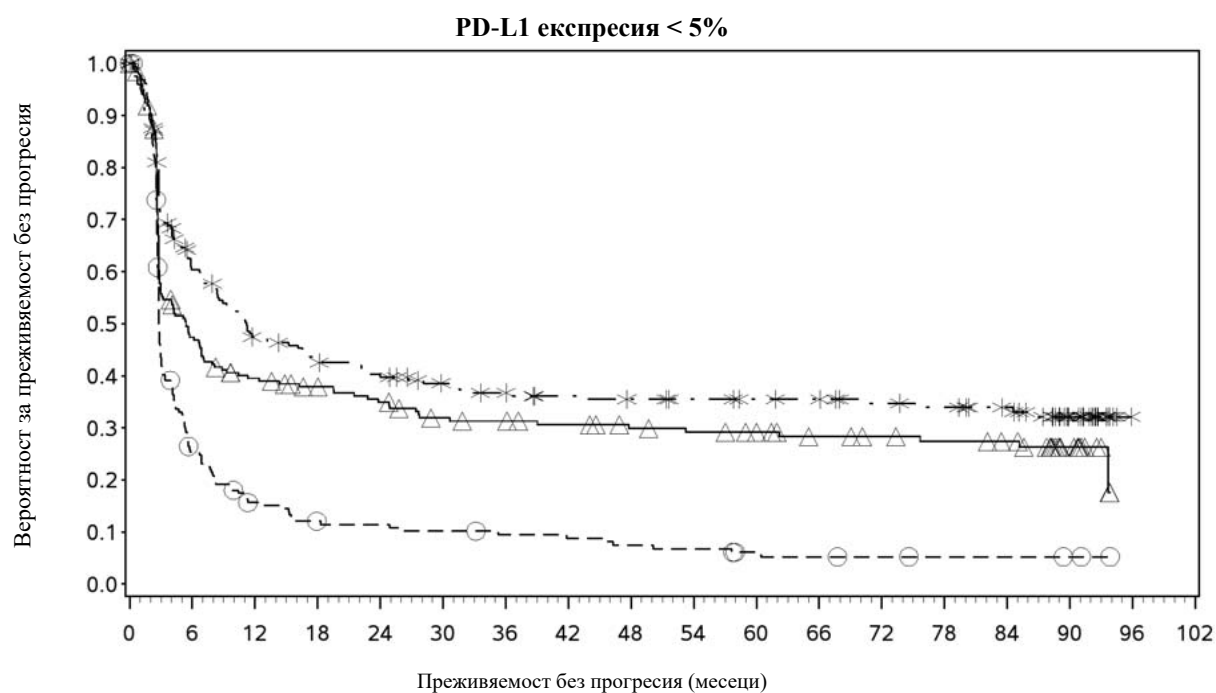
Брой пациенти в риск

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

- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 189/314), медиана и 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 49% (44; 55), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 36% (32; 42),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 33% (27; 39)
- △---- Ниволумаб (събития: 208/316), медиана и 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 42% (36; 47), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 29% (24; 35),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 27% (22; 33)
- Ипилимумаб (събития: 261/315), медиана и 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 18% (14; 23), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 8% (5; 12),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 7% (4; 11)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)
Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Фигура 6: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 127/210), медиана и 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)

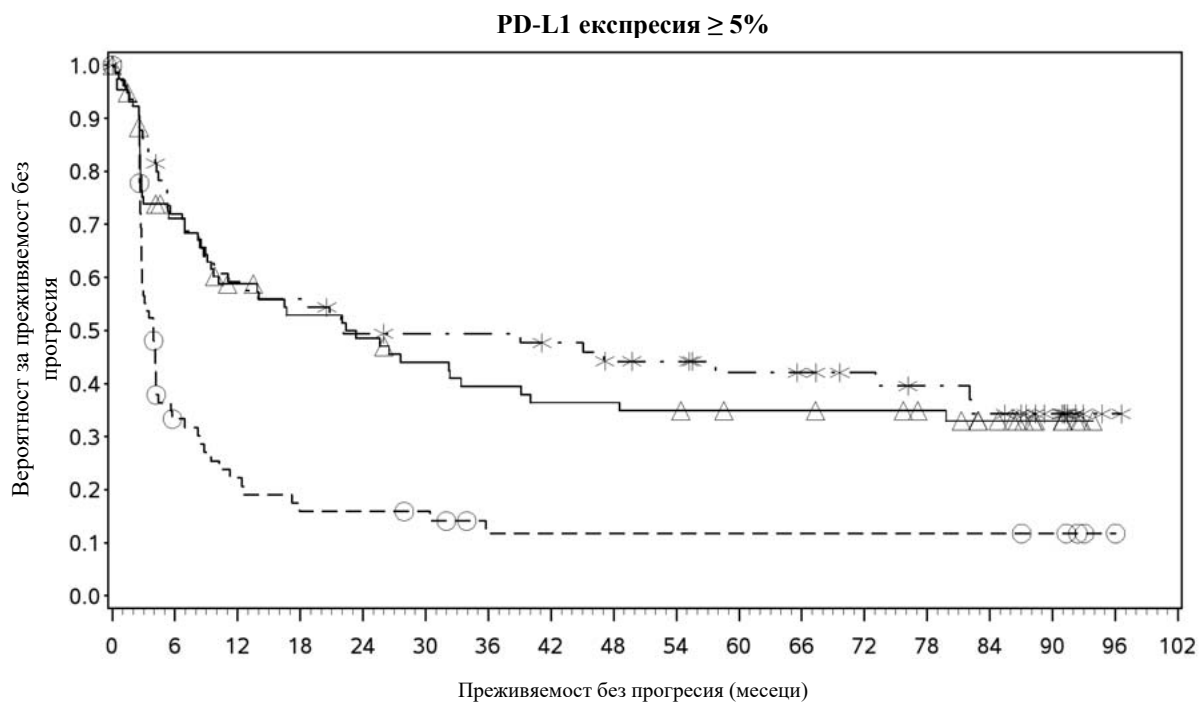
---△--- Ниволумаб (събития: 139/208), медиана и 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)

---○--- Ипилимумаб (събития: 171/202), медиана и 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб – коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Ниволумаб

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ипилимумаб

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 36/68), медиана и 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△---

Ниволумаб (събития: 48/80), медиана и 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)

---○---

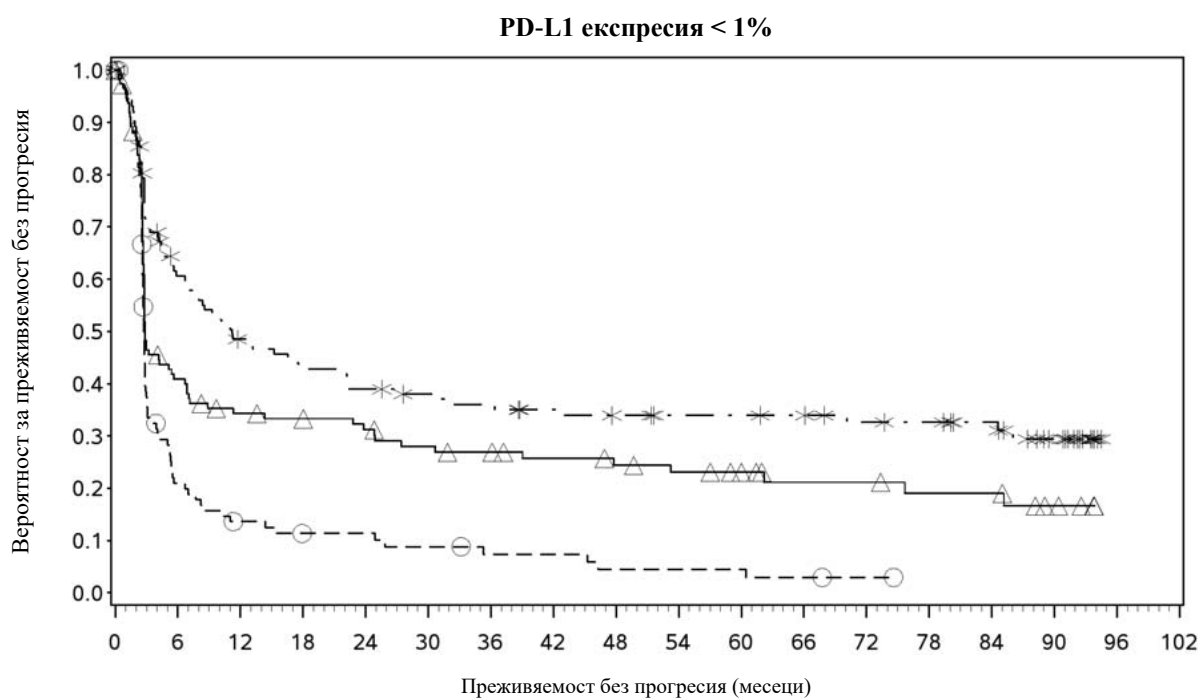
Ипилимумаб (събития: 60/75), медиана и 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб – коефициент на риск и 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Фигура 7: Преживяемост без прогресия по PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/123), медиана и 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

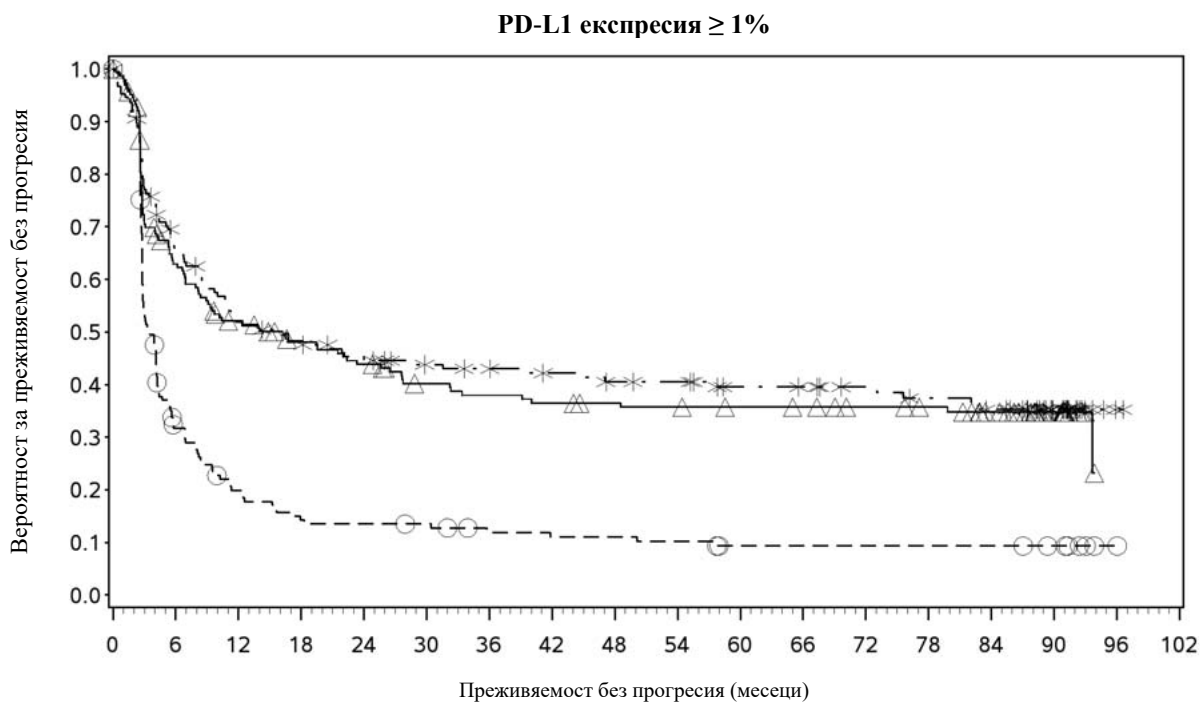
---△--- Ниволумаб (събития: 85/117), медиана и 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

---○--- Ипилимумаб (събития: 94/113), медиана и 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб – коефициент на риск и 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 90/155), медиана и 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)

---△--- Ниволумаб (събития: 102/171), медиана и 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ипилимумаб (събития: 137/164), медиана и 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб – коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)

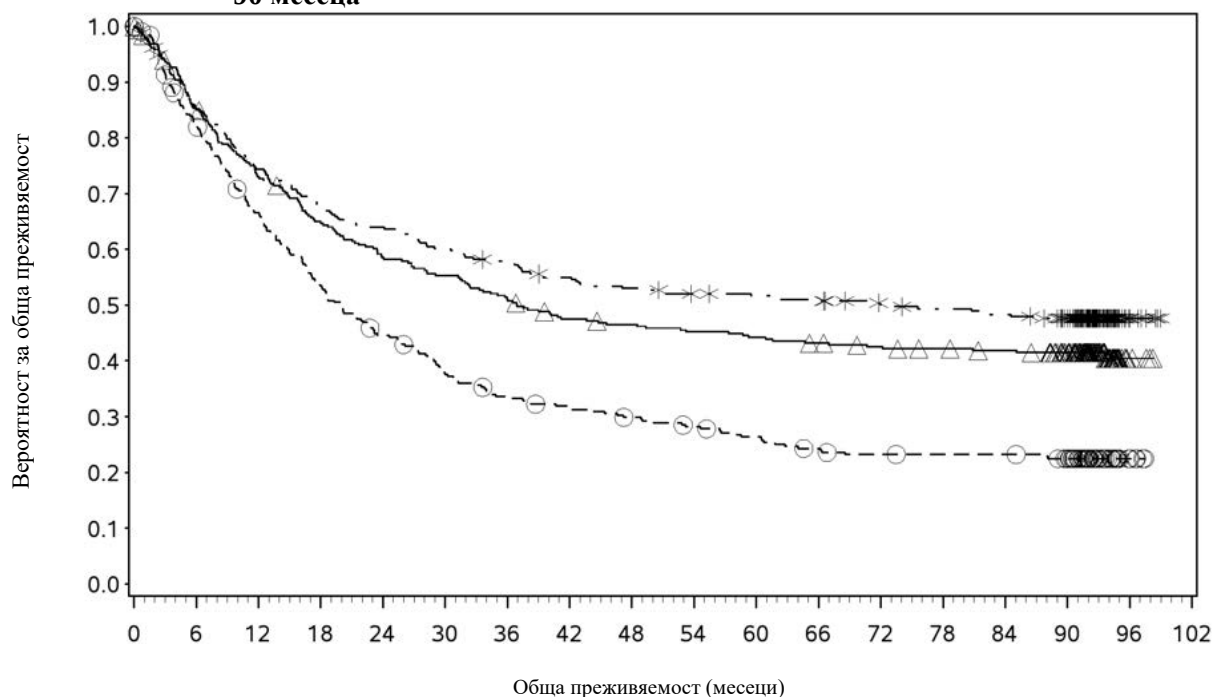
Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Първичният OS анализ е проведен след като всички пациенти са били проследявани минимум 28 месеца. На 28 месеца медианата на OS не е достигната в групата на ниволумаб в сравнение с 19,98 месеца в групата на ипилимумаб (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-стойност: < 0,0001). Медианата на OS не е достигната в групата на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с групата на ипилимумаб (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-стойност: < 0,0001).

Резултатите от OS при допълнителен описателен анализ, предприет при минимално проследяване 90 месеца, показват съответствие с първоначалния първичен анализ. OS резултатите от този проследяващ анализ са показани във Фигура 8 (всички рандомизирани), Фигури 9 и 10 (при гранична стойност на туморен PD-L1 5 % и 1%).

OS анализът не отчита получените в последствие терапии. Последваща системна терапия е получена съответно при 36,0%, 49,1% и 66,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб. Последваща имунотерапия (включително анти-PD1 терапия, анти-CTLA-4 антитяло или друга имунотерапия) е получена съответно при 19,1%, 34,2% и 48,3% от пациентите в рамената на комбинация, ниволумаб като монотерапия и ипилимумаб.

Фигура 8: Обща преживяемост (CA209067) – Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

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

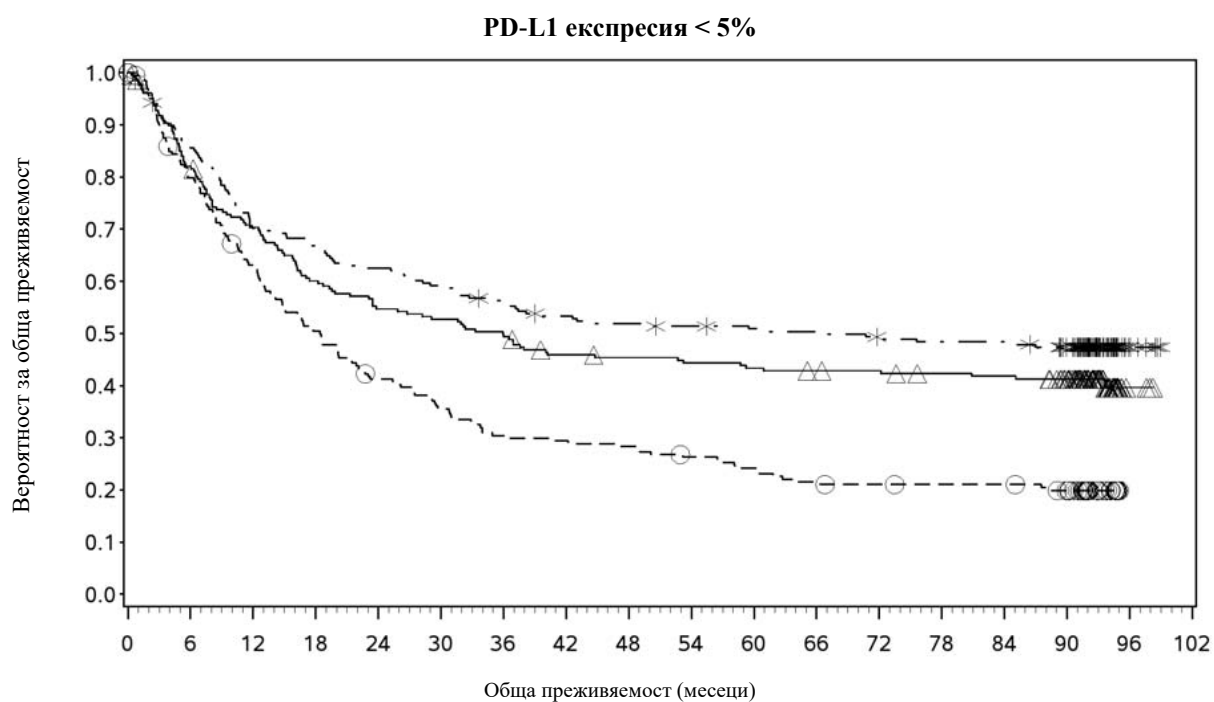
- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 162/314), медиана и 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 73% (68; 78), 24 месеца: 64% (59; 63), 36 месеца: 58% (52; 63) и 60 месеца: 52% (46; 57) и 90 месеца: 48% (42; 53)
- △---- Ниволумаб (събития: 182/316), медиана и 95% CI: 36,93 месеца (28,25; 58,71)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 74% (69; 79), 24 месеца: 59% (53; 64), 36 месеца: 52% (46; 57) и 60 месеца: 44% (39; 50) и 90 месеца: 42% (36; 47)
- Ипилимуаб (събития: 235/315), медиана и 95% CI: 19,94 месеца (16,85; 24,61)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 67% (61; 72), 24 месеца: 45% (39; 50), 36 месеца: 34% (29; 39) и 60 месеца: 26% (22; 31) и 90 месеца: 22% (18; 27)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Ниволумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Фигура 9: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067) - Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

Ниволумаб+ипилимумаб

210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---	---

Ниволумаб

208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ипилимумаб

202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 109/210), медиана и 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)

---△---

Ниволумаб (събития: 121/208), медиана и 95% CI: 35,94 месеца (23,06; 60,91)

---○---

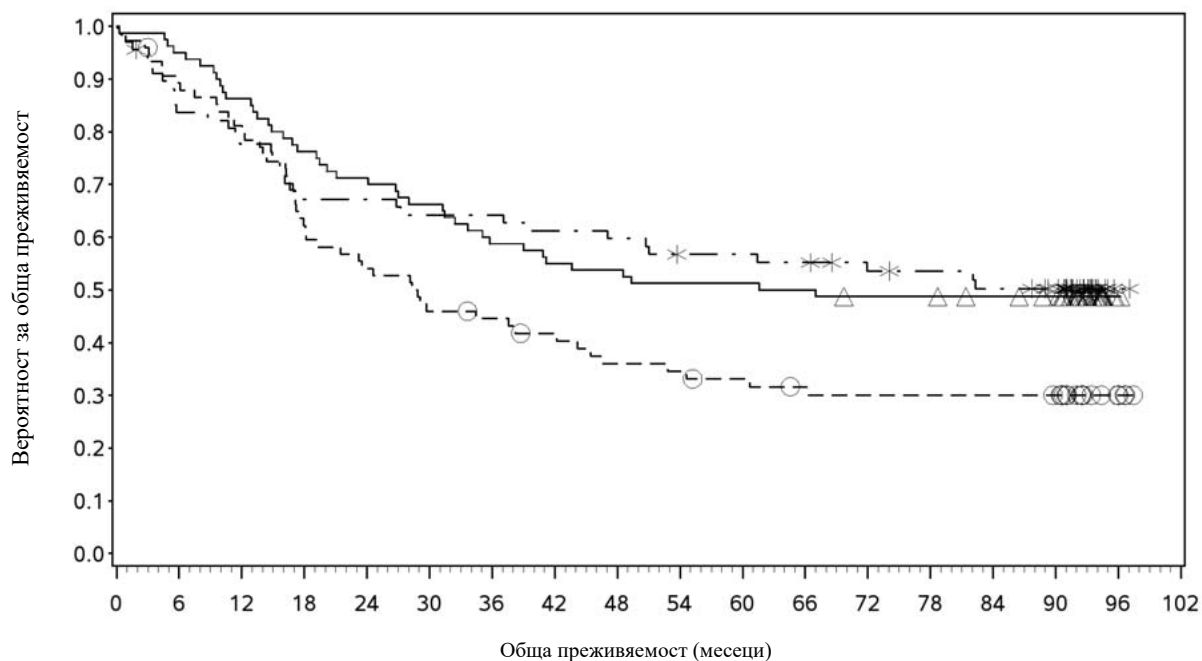
Ипилимумаб (събития: 157/202), медиана и 95% CI: 18,40 месеца (13,70; 22,51)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 експресия $\geq 5\%$



Брой пациенти в риск

Ниволумаб+ипилимумаб

68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ниволумаб

80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ипилимумаб

75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 33/68), медиана и 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

---△---

Ниволумаб (събития: 41/80), медиана и 95% CI: 64,28 месеца (33,64; N.A.)

---○---

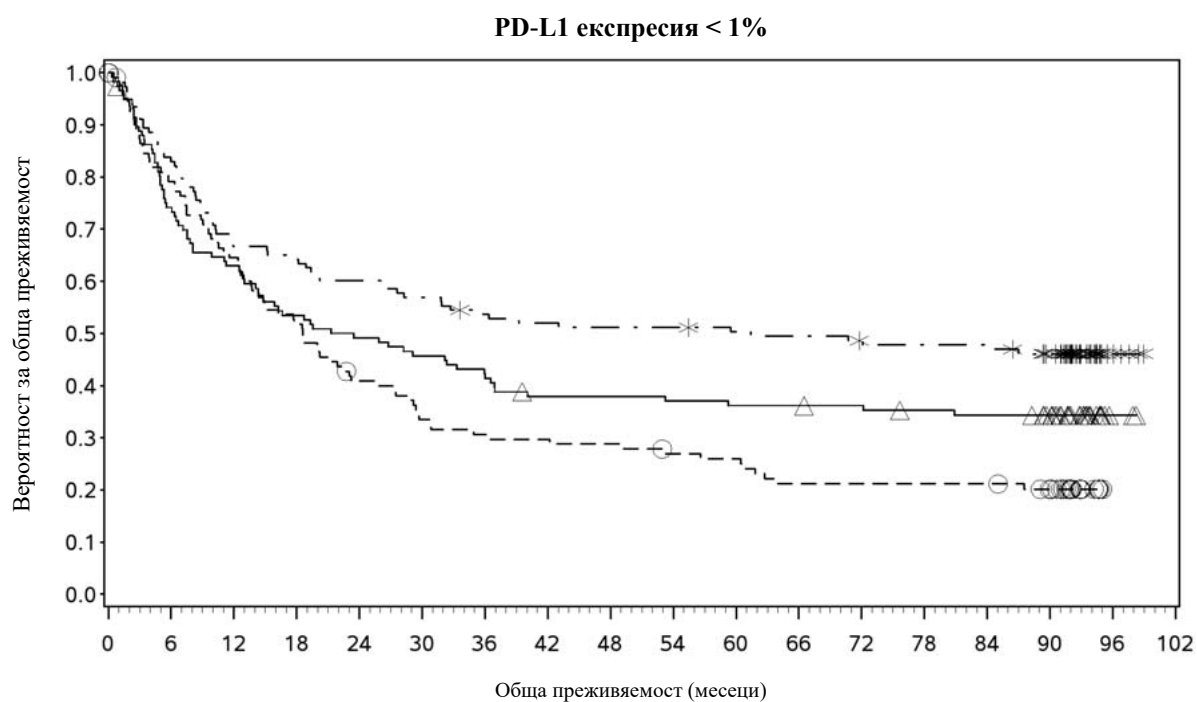
Ипилимумаб (събития: 51/75), медиана и 95% CI: 28,88 месеца (18,10; 44,16)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Фигура 10: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067) - Минимално време на проследяване 90 месеца



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 66/123), медиана и 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)

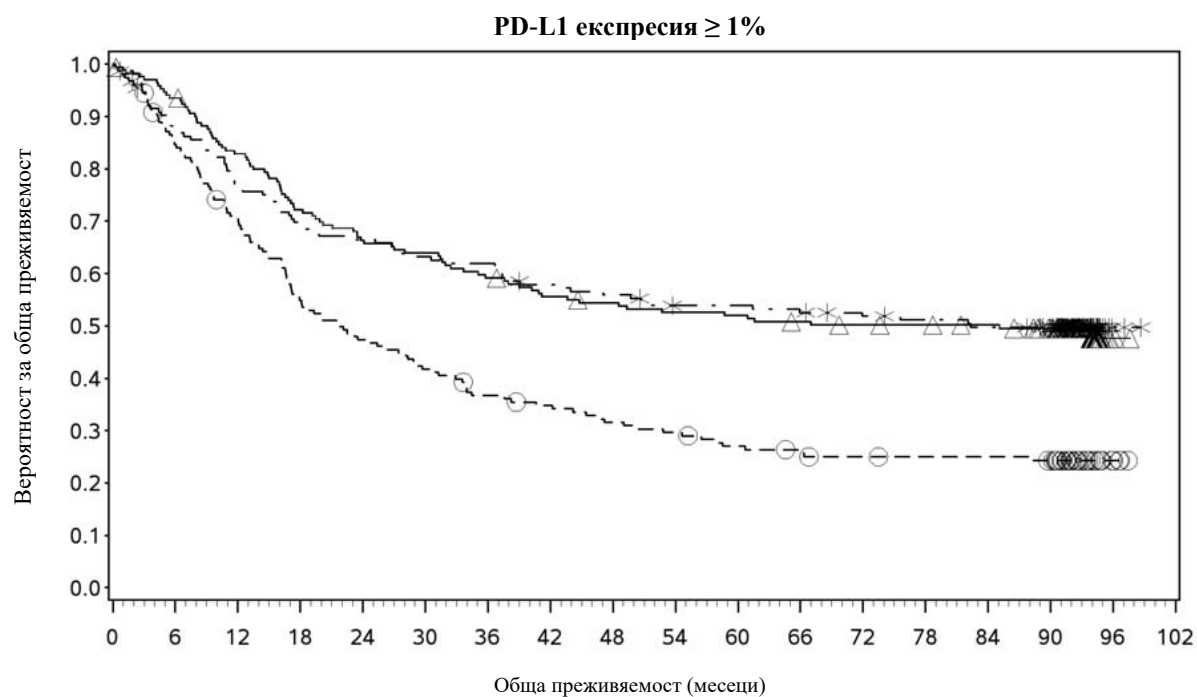
---△--- Ниволумаб (събития: 76/117), медиана и 95% CI: 23,46 месеца (13,01; 36,53)

---○--- Ипилимуаб (събития: 87/113), медиана и 95% CI: 18,56 месеца (13,67; 23,20)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)

Ниволумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)



Брой пациенти в риск

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

---*--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 76/155), медиана и 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)

---△--- Ниволумаб (събития: 86/171), медиана и 95% CI: 85,09 месеца (39,00; N.A.)

---○--- Ипилимуаб (събития: 121/164), медиана и 95% CI: 21,49 месеца (16,85; 29,08)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Ниволумаб спрямо ипилимуаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Минималното време на проследяване на ORR анализа е бил 90 месеца. Отговорите са обобщени в Таблица 20.

Таблица 20: Обективен отговор (CA209067)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	ниволумаб (n = 316)	ипилимумаб (n = 315)
Обективен отговор	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Съотношение на шансовете (спрямо ипилимумаб)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Пълен отговор (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Частичен отговор (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Стабилно заболяване (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Продължителност на отговора			
Медиана (диапазон), месеци	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Дял с ≥ 12 месеца продължителност	68%	73%	44%
Дял с ≥ 24 месеца продължителност	58%	63%	30%
ORR (95% CI) по туморна PD-L1 експресия			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
$\geq 5\%$	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n=117	18% (11,2; 26,0) n=113
$\geq 1\%$	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n=171	20% (13,7; 26,4) n=164

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 90 месеца.

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 експресия (Таблица 19) след 90-месечно проследяване с най-добър общ отговор от пълен отговор в корелация с подобрена преживяемост.

След 90-месечно проследяване, медианата на продължителност на отговора при пациенти с ниво на туморна PD-L1 експресия $\geq 5\%$ е 78,19 месеца (диапазон: 18,07-N.A.) в рамото на комбинацията, 77,21 месеца (диапазон: 26,25-N.A.) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 31,28 месеца (диапазон: 6,08-N.A.) в рамото на ипилимумаб. При туморна PD-L1 експресия < 5%, медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 61,93-N.A.) в рамото на комбинацията са 90,84 месеца (диапазон: 50,43-N.A.) в

рамото на ниволумаб като монотерапия и 19,25 месеца (диапазон: 5,32-47,44) 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 експлораторни, 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 90-месечно проследяване, пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат медиана на PFS съответно 16,76 месеца (95% CI: 8,28; 32,0) и 11,1 месеца (95% CI: 7,0; 19,32), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат медиана на PFS съответно 5,62 месеца (95% CI: 2,79; 9,46) и 8,18 месеца (95% CI: 5,13; 19,55). При пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат медиана на PFS съответно 3,09 месеца (95% CI: 2,79; 5,19) и 2,83 месеца (95% CI: 2,76; 3,06).

След 90-месечно проследяване, пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и BRAF див тип, рандомизирани за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб имат ORR съответно 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) и 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат ORR съответно 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) и 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). При пациенти, позитивни за BRAF V600 мутацията и BRAF див тип пациенти, рандомизирани на монотерапия с ипилимумаб, имат ORR от 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) и 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

След 90-месечно проследяване при позитивни пациенти за BRAF V600 мутация, медианата на OS не е достигната в рамото на комбинацията и 45,5 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб. Медианата на OS при пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация в рамото на монотерапия с ипилимумаб е била 24,6 месеца. При пациенти с BRAF див тип медианата на OS е 39,06 месеца в рамото на комбинацията, 34,37 месеца в рамото на монотерапия с ниволумаб и 18,5 месеца в рамото на монотерапия с ипилимумаб. OS коефициентите на риска за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо ниволумаб като монотерапия са 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) при пациенти, позитивни за BRAF V600 мутация и 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) при пациенти с BRAF див тип.

Състав за интравенозно приложение

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 (нерезектабилен 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 2 и 3 година е съответно 68% (95% CI: 56; 78) и 61% (95% CI: 49; 71) за комбинираната терапия (n = 73) и съответно 53% (95% CI: 36; 68) и 44% (95% CI: 28; 60) за ипилимумаб (n = 37).

Неoadювантно лечение на NSCLC

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано, отворено проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия спрямо платина-базирана химиотерапия (CA209816)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с 3 цикъла на платина-базирана химиотерапия са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209816).

Проучването включва пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата ECOG, измеримо заболяване (съгласно RECIST, версия 1.1), което е хистологично потвърден NSCLC стадий IB (≥ 4 cm), II или IIIA (съгласно 7^{то} издание на Критерии за стадиране на AJCC/Международен съюз за контрол на рака (7th edition AJCC/Union for International Cancer Control (UICC) staging criteria) и чиито тумори са резектабилни.

Следните критерии за подбор дефинират пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и са представителни за популацията пациенти със стадий II-IIIa съгласно 7^{то} издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC: всеки пациент с размер на тумора ≥ 5 cm, всеки пациент със заболяване N1 или N2 (независимо от размера на първичния тумор), пациенти с множество туморни възли в един и същ лоб или различни ипсилатерални лобове, пациенти с тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на висцералната плевра, париеталната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирания ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината); или тумори, които засягат главния бронх; или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит, който засяга хилусната област или целия бял дроб.

Проучването не включва пациенти, които имат N2 статус и тумори, които също засягат медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирания ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината, или имат отделен(ни) туморен(ни) възел(ли) в различни ипсилатерални дялове.

От проучването са изключени пациенти с нерезектабилен или метастазирал NSCLC, известни EGFR мутации или ALK транслокации (тестването за EGFR мутации или ALK транслокации не е задължително при включване в проучването), периферна невропатия степен 2 или по-висока, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия. Рандомизацията е стратифицирана по ниво на туморната PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неизмеримо), стадий на заболяването (IB/II спрямо IIIA) и пол (мъже спрямо жени). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Общо 358 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия ($n = 179$), или платина-базирана химиотерапия ($n = 179$). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия са получавали ниволумаб 360 mg, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици до 3 цикъла. Пациентите в рамото на химиотерапия са получавали платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици до 3 цикъла. Платина-базираната химиотерапия се състои, по избор на изследователя, от паклитаксел 175 mg/m² или 200 mg/m² и карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (всяка хистология); пеметрексед 500 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (неплоскоклетъчна хистология); или гемцитабин 1 000 mg/m² или 1 250 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (плоскоклетъчна хистология). В рамото на химиотерапия са включени две допълнителни опции за схеми на лечение: винорелбин 25 mg/m² или 30 mg/m² и цисплатин 75 mg/m²; или доцетаксел 60 mg/m² или 75 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (всяка хистология).

Оценките на тумора са направени на изходно ниво, в рамките на 14 дни след операцията, на всеки 12 седмици след операцията в продължение на 2 години, след това на всеки 6 месеца в продължение на 3 години и всяка година в продължение на 5 години до рецидив или прогресия на заболяването. Първичните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без събития (EFS) въз основа на оценка от BICR и честота на патологичен пълен отговор (pathological complete response rate, pCR) от заслепен независим патологичен преглед (blinded-independent pathology review, BIPR). OS е основен вторичен измерител на резултата за ефикасност, а експлораторните крайни точки включват осъществимост на операцията.

Като цяло изходните характеристики в ИТТ популацията са балансирани между групите на лечение. Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 34-84) с 51% от пациентите ≥ 65 години и 7% от пациентите ≥ 75 години; 50% от пациентите са от азиатски произход, 47% са бели и 71% са мъже. Изходният скор за функционален статус по ECOG е 0 (67%) или 1 (33%); 50% от пациентите с PD-L1 $\geq 1\%$ и 43% с PD-L1 $< 1\%$; 5% са със заболяване в стадий IB, 17% – в стадий IIA, 13% – в стадий IIB и 64% – в стадий IIIA; 51% са с плоскоклетъчна и 49% са с неплоскоклетъчна хистология, а 89% са бивши/настоящи пушачи. Дефинитивна операция е извършена при 83% от пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и при 75% от пациентите в рамото на химиотерапия. Адювантно системно лечение е получено от 14,8% от пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и от 25% от пациентите в рамото на химиотерапия.

Окончателният анализ на pCR и предварително определеният междинен анализ на EFS (минимално проследяване 21 месеца) при всички рандомизирани пациенти показват статистически значимо подобрение по отношение на pCR и EFS при пациентите, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия. Честотата на отговор по отношение на pCR е 24% в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия и 2,2% в рамото на химиотерапия (разлика в pCR 21,6; 99% CI: 13,0; 30,3; съотношението на шансовете за pCR 13,9; 99% CI: 3,49; 55,75; стратифицирана p-стойност $< 0,0001$). Медианата на EFS е 31,6 месеца в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия (HR = 0,63; 97,38% CI: 0,43; 0,91; стратифицирана log-rank p-стойност 0,0052). При предварително определения междинен анализ HR за OS (минимално проследяване 21 месеца) е 0,57% (99,67% CI: 0,30; 1,07) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

При окончателния анализ на OS с минимално проследяване 59,9 месеца HR за OS е 0,72 (95,18% CI: 0,52; 1,00) със статистически значима p-стойност 0,0479 (стратифициран log-rank тест) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

Експлораторен анализ по подгрупи по отношение на туморна PD-L1 експресия и стадий на заболяването

Основните резултати за ефикасност за подгрупата на пациентите с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА от експлораторен анализ с минимално време на проследяване 32,9 месеца са обобщени в Таблица 21.

Таблица 21: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА* (CA209816)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 81)	химиотерапия (n = 86)
Преживяемост без събития според BICR		
Събития	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Коефициент на риск ^a (95% CI)		0,49 (0,29; 0,83)
Медиана (месеци) ^b (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 81)	химиотерапия (n = 86)
Патологичен пълен отговор според VIPR		
Отговори	26 (32,1%)	2 (2,3%)
95% CI ^b	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Разлика на pCR (95% CI) ^г	29,8% (19,0; 40,7)	

^a Въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^б Оценки по Kaplan-Meier

^в Въз основа на метода на Clopper и Pearson.

^г Двустранният 95% доверителен интервал за некоригираната разлика е изчислен с използване на метода на Newcombe.

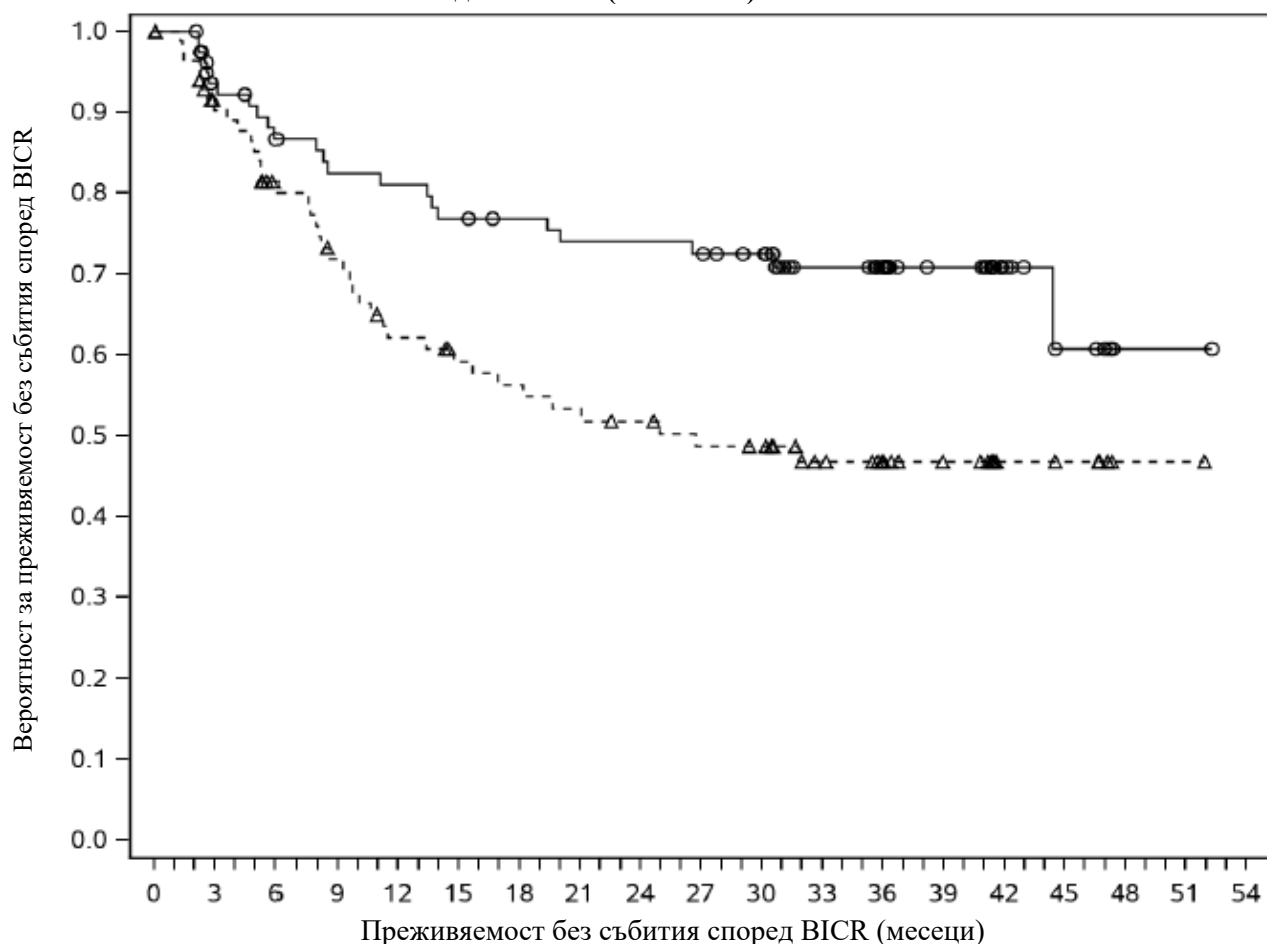
* 7^о издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC.

Минималното проследяване за EFS е 32,9 месеца, дата на заключване на данните: 06 септември 2022 г.

Дата на заключване на данните за pCR: 28 юли 2020 г.

Кривите на Kaplan-Meier за EFS за подгрупата пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА с минимално проследяване 32,9 месеца са показани на Фигура 11.

Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за EFS при пациенти с туморна PD-L1 $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА (CA209816)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 22/81), медиана и 95% CI: NR (44,42; NR)

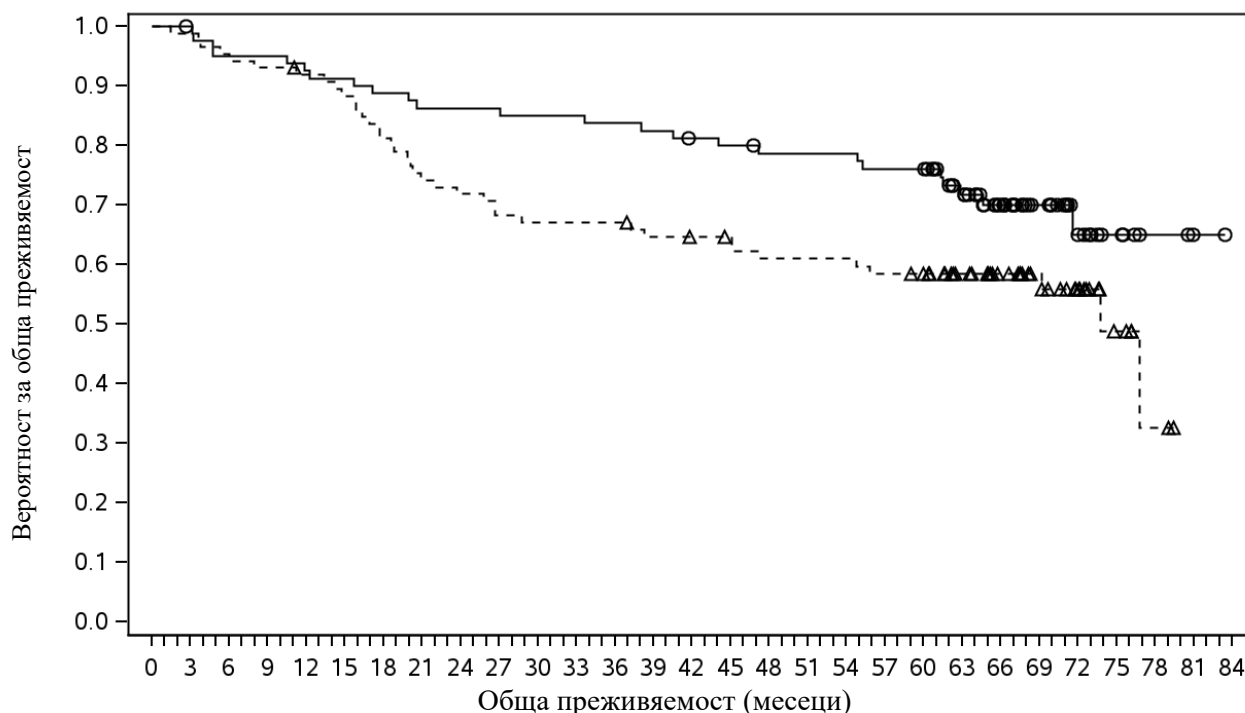
---△--- Химиотерапия (събития: 39/86), медиана и 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Въз основа на дата на заключване на данните: 06 септември 2022 г., минимално проследяване 32,9 месеца

По време на актуализирания анализ на EFS е извършен междинен анализ на OS (минимално проследяване 32,9 месеца). Експлораторният, описателен HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА е 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия.

При окончателния анализ (минимално проследяване 59,9 месеца) HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ и заболяване стадий II-IIIА е 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия. Съответните криви на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 12.

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 $\geq 1\%$ и заболяване от стадий II-IIIА (CA209816)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Химиотерапия

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 24/81), медиана и 95% CI: NR (71,59; NR)

---△--- Химиотерапия (събития: 38/86), медиана и 95% CI: 73,72 (47,34; NR)

Въз основа на дата на заключение на данните: 23 януари 2025 г., минимално проследяване 59,9 месеца

Неoadювантно и адювантно лечение на NSCLC

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 на неoadювантно лечение с ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия спрямо платина-базирана химиотерапия и адювантно лечение с ниволумаб като монотерапия спрямо плацебо (CA20977T)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия за 4 цикъла, последвано от ниволумаб монотерапия, са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване (CA20977T). В проучването са включени пациенти със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, чиито тумори са резектабилни, подозирани или хистологично потвърдени NSCLC стадий IIA (> 4 cm) до IIIB (T3-T4 N2) (съгласно 8^{-то} издание на ръководството за стадиране на Американския съвместен комитет за рака (American Joint

Committee on Cancer, AJCC). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Следните критерии за подбор дефинират пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и са представителни за популацията пациенти със стадий IIА-IIIВ съгласно 8^{-ото} издание на Критериите за стадиране на AJCC/UICC: всеки пациент с размер на тумора > 4 cm, всеки пациент със заболяване N1 или N2 (независимо от размера на първичния тумор), пациенти с множество туморни възли в един и същ лоб или различни ипсилатерални лобове, пациенти с тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на висцералната плевра, париеалната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеалния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рецидивирация ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината); или тумори, които засягат главния бронх; или тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит, който засяга хилусната област или целия бял дроб.

От проучването са изключени пациенти с нерезектабилен или метастазирал NSCLC, EGFR мутации или известни ALK транслокации (тестването за ALK транслокации не е задължително при включване в проучването), мозъчни метастази, периферна невропатия степен 2 или по-висока, интерстициална белодробна болест или активен, неинфекциозен пневмонит (симптоматичен и/или изискващ лечение), активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosуесия.

Общо 461 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия, последвано от ниволумаб монотерапия (n = 229), или платина-базирана химиотерапия, последвана от плацебо (n = 232). В неоадювантната фаза пациентите получават или ниволумаб 360 mg, приложен интравенозно в продължение на 30 минути и двойна платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици, или плацебо и двойна платина-базирана химиотерапия, приложена на всеки 3 седмици, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност за до 4 цикъла. Пациентите в двете рамена на лечение могат да получават постоперативна лъчетерапия (post-operative radiation therapy, PORT) като стандартно лечение. В адювантната фаза в рамките на 90 дни след операцията пациентите получават или ниволумаб 480 mg интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването, рецидив или неприемлива токсичност за до 13 цикъла. Платина-базираната химиотерапия се състои от паклитаксел 175 mg/m² или 200 mg/m² и карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (всякаква хистология); пеметрексед 500 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5 или AUC 6 (неплоскоклетъчна хистология); или цисплатин 75 mg/m² и доцетаксел 75 mg/m² (плоскоклетъчна хистология).

Стратификационните фактори при рандомизацията са ниво на туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо < 1% спрямо неопределима/неоценима), стадий на заболяването (стадий II спрямо стадий III) и туморна хистология (плоскоклетъчна спрямо непlosкоклетъчна). Нивата на туморна PD-L1 експресия са оценени с използване на теста PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Оценки на тумора са направени на изходното ниво, в рамките на 14 дни след последната доза неоадювантно лечение и преди операцията, в рамките на 7 дни преди началото на адювантното лечение след операцията, на всеки 12 седмици след първата доза адювантно лечение за 2 години, след което на всеки 24 седмици за период до 5 години до рецидив на заболяването или прогресия, потвърдена чрез BICR.

От 442 пациенти в CA20977T 256 (58%) са с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ въз основа на теста PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон: 35 до 86), като 55% от пациентите са ≥ 65 години и 7% са ≥ 75 години, 69% от пациентите са бели, 28% са от азиатски произход, 2% са чернокожи и 75% са мъже. Скорът за функционален статус по ECOG на изходно ниво е 0 (59%) или 1 (41%); 36% са със заболяване в стадий II и 63% - в стадий III; 24% са с N1 и 39% са с N2; 25% са със засягане на един лимфен възел, а 14% са със засягане на множество лимфни възли; 61% са с тумори с плоскоклетъчна хистология и 39% са с тумори с непlosкоклетъчна хистология, а 91% са бивши/настоящи пушачи.

Седемдесет и осем процента от пациентите в рамото на неоадювантно лечение с ниволумаб в комбинация с двойна платина-базирана химиотерапия, последвано от адювантно лечение с ниволумаб, са с дефинитивна операция в сравнение със 77% от пациентите в рамото на неоадювантно плацебо и двойна платина-базирана химиотерапия, последвана от плацебо. Приблизително 5% от пациентите във всяко рамо на лечение получават PORT.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемост без събития (EFS) въз основа на оценка от BICR. Допълнителните измерители на резултата за ефикасност включват обща преживяемост (OS), патологичен пълен отговор (pCR) и значим патологичен отговор, оценени чрез заслепен независим патологичен преглед (BIPR).

При предварително определения междинен анализ при всички рандомизирани пациенти с медиана на проследяването 25,4 месеца (диапазон: 15,7-44,2 месеца) проучването доказва статистически значимо подобрение на EFS. Медианата на EFS не е достигната (95% CI: 28,94; NE) в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб и е 18,43 месеца (95% CI: 13,63; 28,06) в рамото на химиотерапия/плацебо (HR = 0,58; 97,36% CI: 0,42; 0,81; стратифицирана log-rank p-стойност 0,00025). При предварително определения междинен анализ при всички рандомизирани пациенти с медиана на проследяването 41 месеца (диапазон: 31,3-59,8 месеца) медианата на OS не е достигната както в рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб, така и в рамото на плацебо с химиотерапия/плацебо (HR = 0,85; 97,63% CI: 0,58; 1,25).

Експлораторен анализ по подгрупи по отношение на туморна PD-L1 експресия

EFS за подгрупата пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$, с медиана на проследяването 41 месеца (диапазон: 31,3-59,8 месеца) е представена в Таблица 22 и Фигура 13.

Таблица 22: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)

	ниволумаб с химиотерапия/ниволумаб (n = 128)	плацебо с химиотерапия/плацебо (n = 128)
Преживяемост без събития (EFS) според BICR		
Събития (%)	47 (37%)	70 (55%)
Медиана (месеци) ^a (95% CI)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

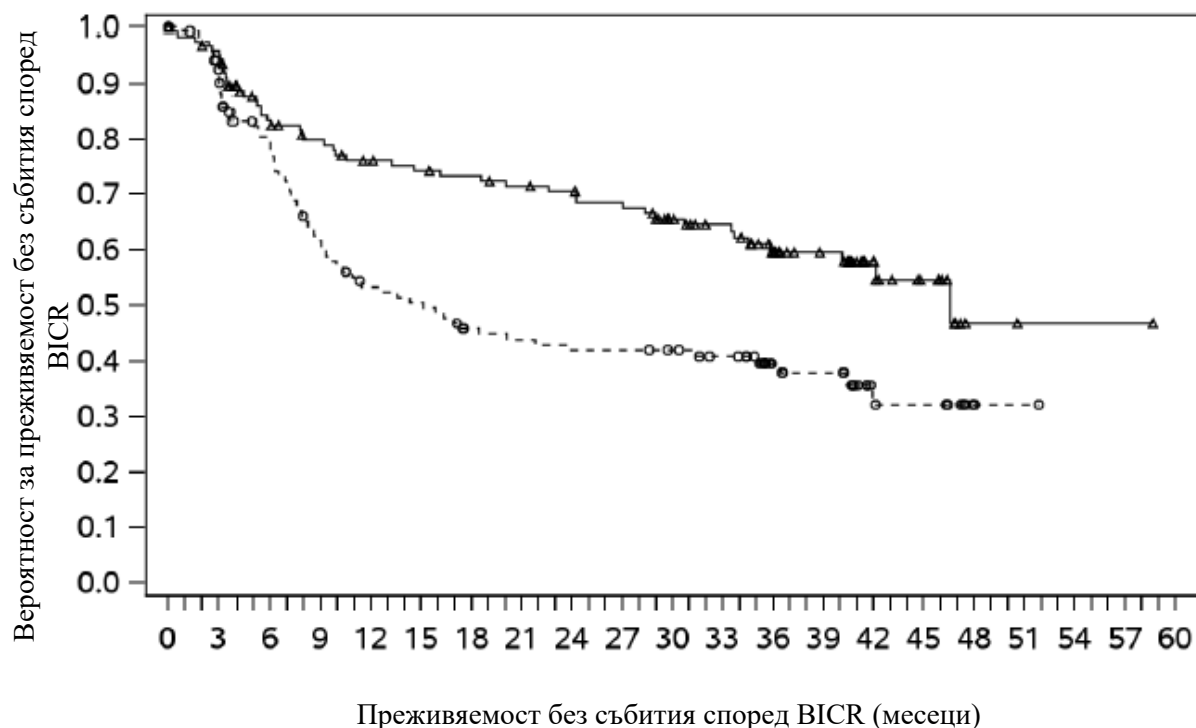
NE = не може да бъде определено

Минималното проследяване за EFS е 31,3 месеца, дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г.

^a Изчисление по Kaplan-Meier

^b Въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier за EFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Плацебо + химиотерапия/плацебо

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

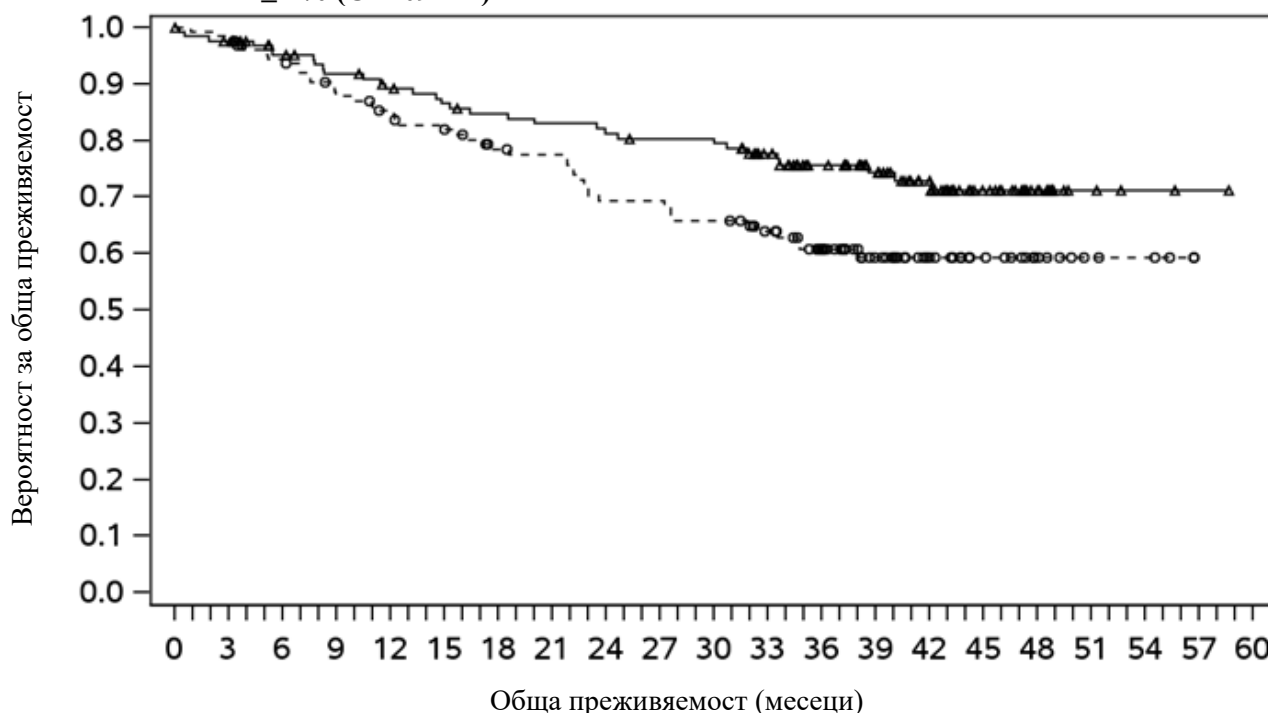
—△— Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб (събития: 47/128), медиана и 95% CI: 46,55 (35,81; NE)

---○--- Плацебо + химиотерапия/плацебо (събития: 70/128), медиана и 95% CI: 15,08 (9,33; 31,41)

Въз основа на дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г. минимално време на проследяване 31,3 месеца.

По време на актуализирания анализ на EFS е извършен междинен анализ на OS (минимално проследяване 31,3 месеца). Експлораторният описателен HR за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ е 0,61 (95% CI: 0,39; 0,97) за рамото на ниволумаб в комбинация с химиотерапия/ниволумаб спрямо рамото на плацебо с химиотерапия/плацебо. Кривите на Kaplan-Meier за OS за подгрупа пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ са показани на Фигура 14.

Фигура 14: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA20977T)



Брой участници в риск

Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Плацебо + химиотерапия/плацебо

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Ниволумаб + химиотерапия/ниволумаб (събития: 31/128), медиана и 95% CI: NR

---○--- Плацебо + химиотерапия/плацебо (събития: 46/128), медиана и 95% CI: NR (38,08; NE)

Въз основа на дата на заключване на данните: 11 ноември 2024 г. минимално време на проследяване 31,3 месеца.

Лечение на NSCLC след предшестваща химиотерапия

Плоскоклетъчен NSCLC

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209017)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен плоскоклетъчен 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-базирана схема на химиотерапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активно автоимунно заболяване, симптоматична интерстициална белодробна болест 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.

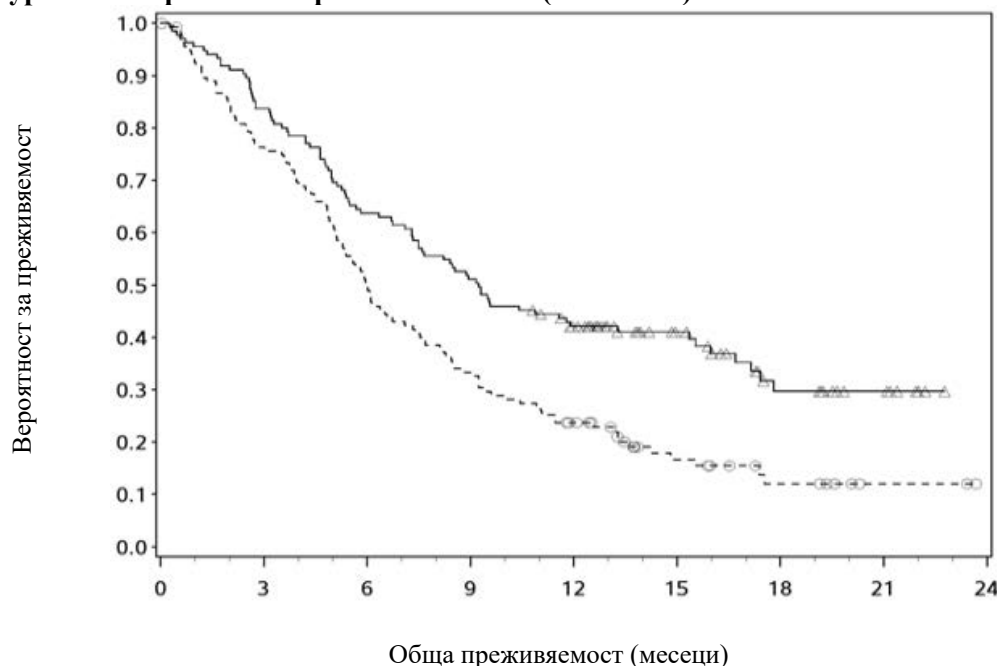
Общо 272 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg ($n = 135$) приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел ($n = 137$) 75 mg/m² на всеки 3 седмици. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Оценяването на туморите съгласно RECIST, версия 1.1, е проведено 9 седмици

след рандомизирането и е продължило на всеки 6 седмици. Първичният резултат за ефикасност е OS. Ключовите вторични показатели за ефикасност, оценени от изследователя, са ORR 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 като цяло 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 15.

Фигура 15: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209017)



Брой пациенти в риск

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

----△---- Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 86/135), медиана и 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Доцетаксел (събития: 113/137), медиана и 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

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 62,6 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 23.

Таблица 23: Резултати за ефикасност (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Първичен анализ		
Минимално време 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) месеци	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Честота (95% CI) на 12 месеца	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Съотношение на шансовете (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-стойност		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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Актуализиран анализ		
Минимално време 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)
Честота (95% CI) на 24 месеца	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Потвърден обективен отговор (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия		
Честота (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
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 62,6 месеца		
Обща преживяемост^a		
Събития	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Коефициент на риск		0,62
95% CI		(0,48; 0,79)
Честота (95% CI) на 60 месеца	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Потвърден обективен отговор (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Преживяемост без прогресия		
Честота (95% CI) на 60 месеца	9,4 (4,8; 15,8)	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 подобрение 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.

Състав за интравенозно приложение

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209063)

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

Ниволумаб 3 mg/kg показва ORR 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 съгласно RECIST, версия 1.1. Изчислената степен на преживяемост за 1 година е 41%.

Състав за интравенозно приложение

Проучване с едно рамо фаза 2 (CA209171)

Проучване CA209171 е отворено проучване с едно рамо за монотерапия с ниволумаб при пациенти с предишно лечение на авансирал или метастатичен плоскоклетъчен NSCLC.

Първичната крайна точка е безопасността, а ефикасността е вторична крайна точка. От 811 лекувани пациенти, 103 (13%) са имали скор 2 за функционален статус по ECOG, 686 (85%) са били на възраст < 75 години и 125 (15%) са били на възраст ≥ 75 години. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност при всички лекувани пациенти и общият профил на безопасност е сходен в подгрупите. Резултатите за ефикасност според оценката на изследователя на ORR са представени в Таблица 24 по-долу.

Таблица 24: ORR основана на пациенти, подлежащи на оценка на отговора - общо и по подгрупи (CA209171)

Резултати	Общо	ECOG PS 2	< 75 години	≥ 75 години
N отговорили/ N оценими ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a включва потвърдени и непотвърдени отговори, сканирането е било задължително само през седмица 8/9 и през седмица 52.

^b CR+PR, доверителен интервал, изчислен по метода Clopper и Pearson.

Неплоскоклетъчен NSCLC

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209057)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен непласкоклетъчен 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-базирана 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, симптоматична интерстициална белодробна 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 (n = 292), или доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n = 290). Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Извършено е оценяване на туморите съгласно RECIST, версия 1.1. Първичният показател за ефикасност е общата преживяемост (OS). Ключовите вторични

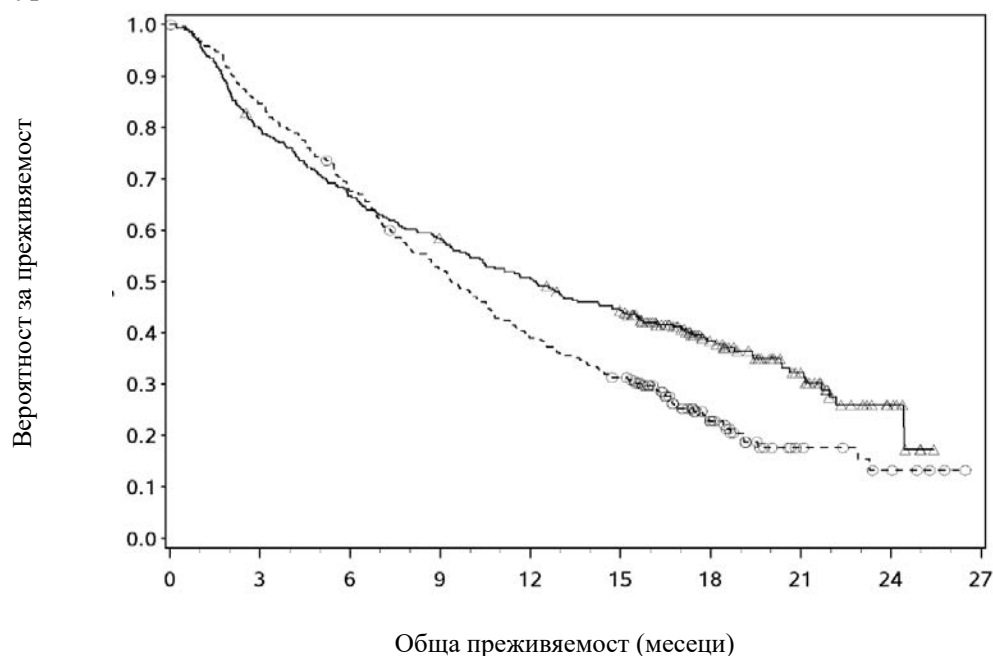
показатели за ефикасност, оценени от изследователя, са ORR и PFS. Допълнителни анализи на предварително специфицирана подгрупа са проведени за оценка на ефикасността на туморна PD-L1 експресия при предварително определени нива от 1%, 5% и 10%. Оценяване според отделни интервали на PD-L1 експресия не 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. Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест 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.

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 16.

Фигура 16: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209057)



Брой пациенти в риск

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

----△---- Ниволумаб 3 mg/kg (събития: 190/292), медиана и 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)
 ---○--- Доцетаксел (събития: 223/290), медиана и 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Проучването показва статистически значимо подобрене 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 25.

Таблица 25: Резултати за ефикасност (CA209057)

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Предварително определен междинен анализ		
Минимално време 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)
Честота (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 риск		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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^b		
Събития	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Коефициент на риск ^a		0,75
(95% CI)		(0,63; 0,91)
Честота (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)

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Преживяемост без прогресия		
Честота (95% CI) на 24 месеца	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Актуализиран анализ		
Минимално време на проследяване: 62,7 месеца		
Обща преживяемост^г		
Събития	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Коефициент на риск ^а (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Честота (95% CI) на 60 месеца	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Потвърден обективен отговор		
(95% CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Преживяемост без прогресия		
Честота (95% CI) на 60 месеца	7,5 (4,5; 11,4)	Всички пациенти са или с прогресия или цензурирани или не са открити за проследяване

^а Произлиза от стратифициран пропорционален модел на риск.

^б 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.

^в Шестнадесет пациенти (6%), рандомизирани на доцетаксел, са прехвърлени по различно време към терапия с ниволумаб.

^г Седемнадесет 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 26 обобщава резултатите за ORR и OS по туморна PD-L1 експресия.

Таблица 26: ORR и OS по туморна PD-L1 експресия (CA209057)

PD-L1 експресия	ниволумаб	доцетаксел	
ORR по туморна PD-L1 експресия			
Минимално време 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)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% 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)
≥ 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)
≥ 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 PD-L1 туморна експресия			
Минимално време на проследяване: 13,2 месеца			
	Брой събития (брой пациенти)		Нестратифициран коефициент на риск (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% до < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 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			
Минимално време на проследяване: 24,2 месеца			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Актуализиран анализ			
Минимално време на проследяване: 62,7 месеца			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc анализ; резултатите трябва да се интерпретират внимателно, поради малкия размер на извадката в рамките на подгрупите и че по време на проучването, анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmaDx 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, експлораторен 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 активирации мутации; въпреки това, поради малкия брой на пациентите, не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Състав за интравенозно приложение

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/висок 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/висок 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 BICR при пациенти със среден/висок риск.

Исходните характеристики като цяло 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.

Резултатите за ефикасност при пациентите със среден/висок риск са показани в Таблица 27 (първичен анализ с минимално проследяване 17,5 месеца и с минимално проследяване 60 месеца) и на Фигура 17 (минимално проследяване 60 месеца).

Резултатите за OS при допълнителен описателен анализ, извършен при минимално проследяване 60 месеца, показват резултати, съответстващи на първоначалния първичен анализ.

Таблица 27: Резултати за ефикасност при пациенти със среден/висок риск (CA209214)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Първичен анализ минимално проследяване: 17,5 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	140 (33%)	188 (45%)
Коефициент на риск ^a		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-стойност ^{b,в}		< 0,0001
Медиана (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Честота (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 ^{b,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)
Актуализиран анализ* минимално проследяване: 60 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	242 (57%)	282 (67%)
Коефициент на риск ^a		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Медиана (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Честота (95% CI)		
На 24 месеца	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
На 36 месеца	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
На 48 месеца	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
На 60 месеца	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Преживяемост без прогресия		
Събития	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Коефициент на риск ^а		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Медиана (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Потвърден обективен отговор (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^{г,д}		16,2 (10,0; 22,5)
Пълен отговор (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Частичен отговор (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Стабилно заболяване (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Медиана на продължителността на отговора^ж		
Месеци (диапазон)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^а На база стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^б На база стратифициран log-rank тест.

^в р-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 р-стойността е сравнена с алфа 0,001 с цел постигане на статистическа значимост.

^ж Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

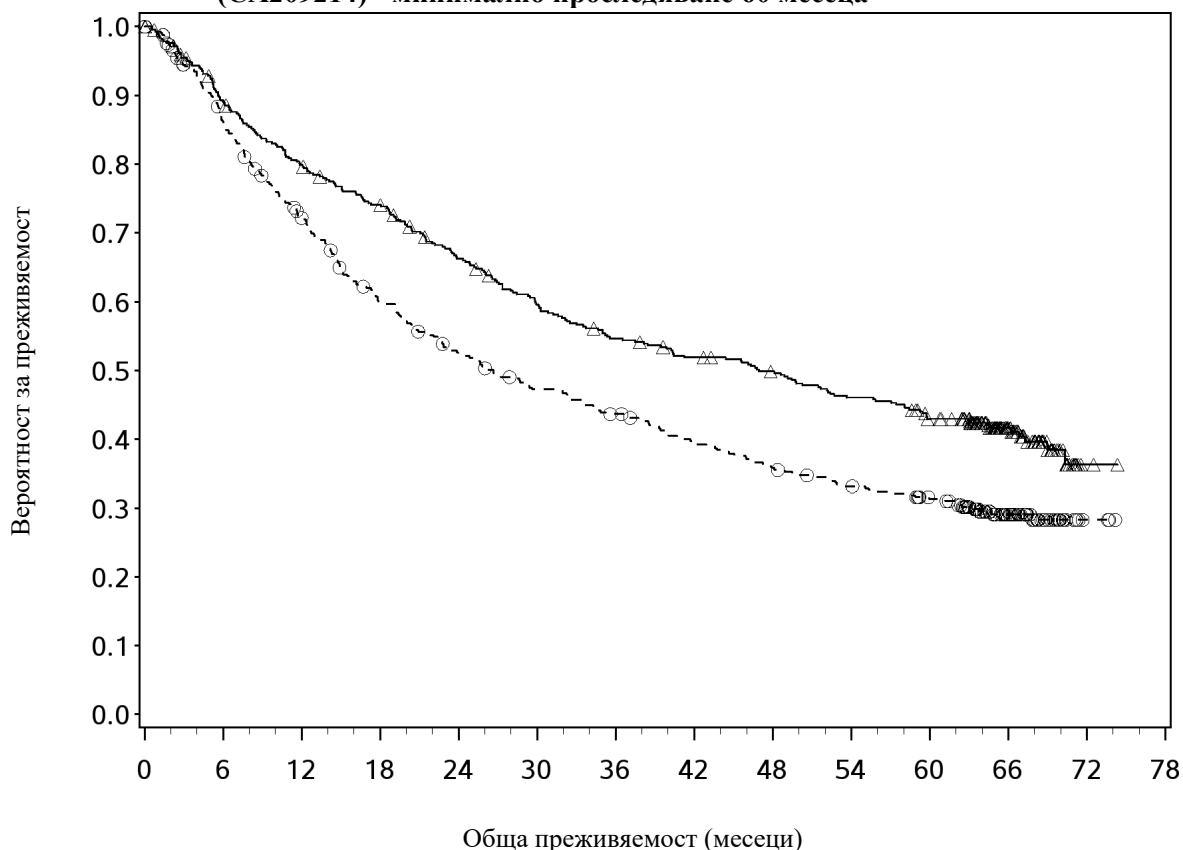
^з р-стойността е сравнена с алфа 0,009 с цел постигане на статистическа значимост.

“++” обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

* Описателен анализ въз основа на дата на заключване на данните: 26 февруари 2021 г.

Фигура 17: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти със среден/висок риск (CA209214) - минимално проследяване 60 месеца



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Сунитиниб

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

---△--- Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 242/425), медиана и 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Сунитиниб (събития: 282/422), медиана и 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Актуализиран описателен OS анализ е извършен, след като всички пациенти са били проследявани минимум 24 месеца. 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. При пациенти със среден/висок риск, OS полза 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб 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 ниволумаб в комбинация с ипилимумаб 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 приемат ниволумаб плюс ипилимумаб (n = 125) или сунитиниб (n = 124). Тези пациенти не са оценени като част от първоначалната популация за ефикасност. При минимум 24 месеца проследяване OS при пациентите с благоприятен риск, получаващи ниволумаб плюс ипилимумаб в сравнение със сунитиниб, са с коефициент на риск 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). При минимум 60 месеца проследяване, HR за OS е 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

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

Пациентите, на възраст ≥ 75 години, представляват 8% от всички пациенти със среден/висок 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 при минимум проследяване 17,5 месеца. Поради малкият размер на тази подгрупа, не могат да бъдат направени категорични заключения.

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб (CA2099ER)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg в комбинация с кабозантиниб 40 mg като първа линия на лечение на авансирал/метастатичен RCC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099ER). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с авансирал или метастатичен RCC със светлоклетъчна компонента, функционален статус по скалата на Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, и измеримо заболяване съгласно RECIST, версия 1.1, независимо от техния PD-L1 статус или рискова група по IMDC. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване или други заболявания, изискващи системна имunosупресия, пациенти, които са имали предшествашо лечение с анти-PD-1, анти PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антитяло, недостатъчно добре контролирана хипертония, въпреки антихипертензивната терапия, активни метастази в мозъка и неконтролирана надбъбречна недостатъчност. Пациентите са стратифицирани по прогностичен скор по скалата на IMDC, PD-L1 туморна експресия и по регион.

Общо 651 пациенти са рандомизирани в проучването да получат или ниволумаб 240 mg ($n = 323$), прилаган интравенозно на всеки 2 седмици в комбинация с кабозантиниб 40 mg дневно перорално или сунитиниб ($n = 328$) 50 mg дневно, прилаган перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици без приложение. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност при приложение на ниволумаб до 24 месеца. Лечението след първоначална прогресия, оценена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е разрешено, ако пациентът има клинична полза и понася изпитваното лекарство, както е определено от изследователя. Първата оценка на тумора след изходното ниво се извършва 12 седмици (± 7 дни) след рандомизиране. Последващи оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици (± 7 дни) до 60-та седмица, след това на всеки 12 седмици (± 14 дни) до рентгенографска прогресия, потвърдена чрез BICR. Първичната крайна точка за ефикасност е PFS, съгласно BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват OS и ORR като ключови вторични крайни точки.

Изходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 28-90) с 38,4% на възраст ≥ 65 години и 9,5% на възраст ≥ 75 години. Повечето пациенти са мъже (73,9%) и са от бялата раса (81,9%). Осем процента от пациентите са от азиатски произход, 23,2% и 76,5% от пациентите имат KPS на изходно ниво съответно от 70 до 80% и от 90 до 100%. Разпределението на пациентите според рисковите категории по IMDC е 22,6% с нисък риск, 57,6% със среден риск и 19,7% с висок риск. 72,5% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия $< 1\%$ или неопределено, а 24,9% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. 11,5% от пациентите имат тумори със саркоматоидни характеристики. Медианата на продължителността на терапията е 14,26 месеца (диапазон: 0,2-27,3 месеца) при пациенти, лекувани с ниволумаб и кабозантиниб, и 9,23 месеца (диапазон: 0,8-27,6 месеца) при пациенти лекувани със сунитиниб.

Проучването демонстрира статистически значима полза при PFS, OS и ORR при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб в сравнение със сунитиниб. Резултатите за ефикасност от първичния анализ (минимално проследяване 10,6 месеца; среден период на проследяване 18,1 месеца) са показани в Таблица 28.

Таблица 28: Резултати за ефикасност (CA2099ER)

	ниволумаб + кабозантиниб (n = 323)	сунитиниб (n = 328)
Преживяемост без прогресия		
Събития	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Коефициент на риск ^a	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-стойност ^{б,в}	< 0,0001	
Медиана (95% CI) ^г	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Обща преживяемост		
Събития	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Коефициент на риск ^a	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
p-стойност ^{б,в,д}	0,0010	
Медиана (95% CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Честота (95% CI)		
На 6 месеца	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Потвърден обективен отговор (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) ^е	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^ж	28,6 (21,7; 35,6)	
p-стойност ^з	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Частичен отговор (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Стабилно заболяване (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Медиана на продължителността на отговора^г		
Месеци (диапазон)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7; 12,3)
^a	На база стратифициран модел на Соx за пропорционалност на риска. Съотношението на риска е за ниволумаб и кабозантиниб спрямо сунитиниб.	
^б	log-rank тест стратифициран по прогностичния скор за оценка на риска IMDC (0, 1-2, 3-6), туморна PD-L1 експресия (≥ 1% спрямо < 1% или неопределено) и регион (Съединени щати/Канада/Западна Европа/Северна Европа/ROW), както са въведени в IRT.	
^в	Двустранни p-стойности от стратифициран редовен log-rank тест.	
^г	Въз основа на оценки по Kaplan-Meier.	
^д	Граница за статистически значима p-стойност < 0,0111.	
^е	CI въз основа на метода на Clorpeg и Pearson.	
^ж	Корекция според стратата на разликата в степента на обективен отговор (ниволумаб + кабозантиниб - сунитиниб) въз основа DerSimonian and Laird.	
^з	Двустранни p-стойности от CMH тест.	
NE = не може да бъде определено		

Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение (Таблица 28). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение са съпоставими.

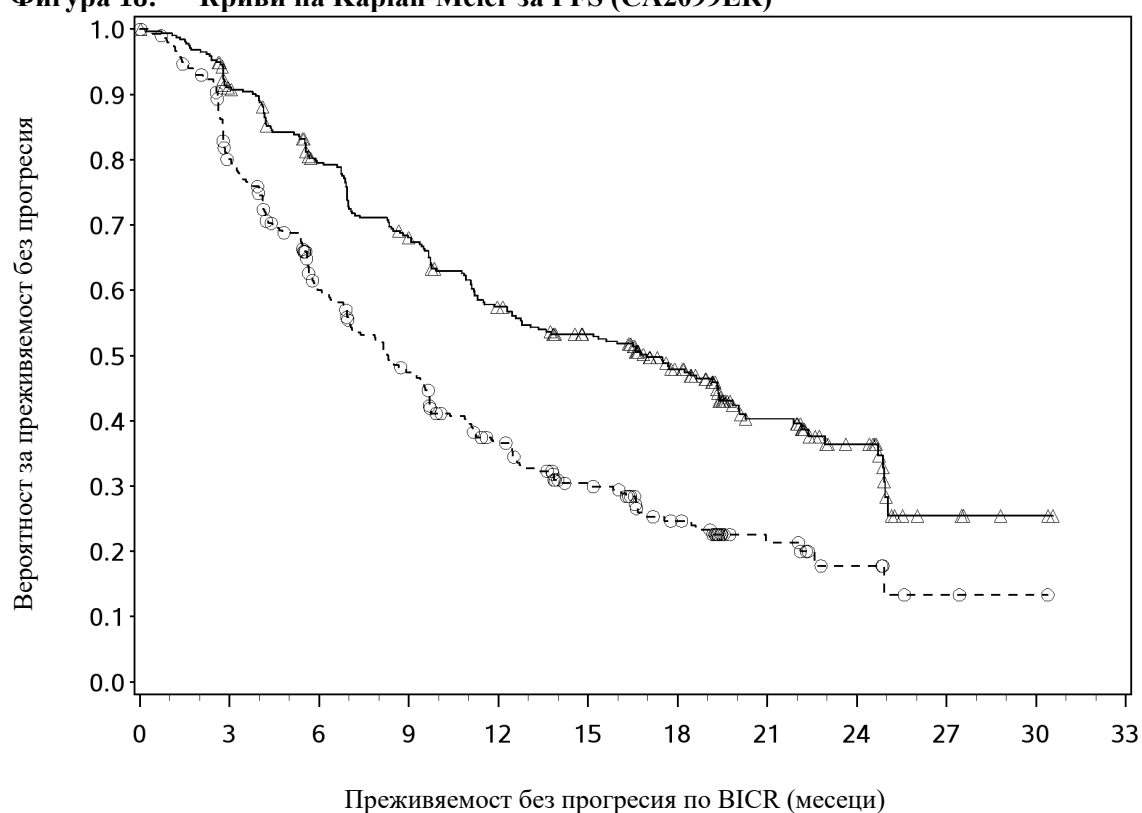
Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб независимо от рисковите категории по IMDC. Медианата на PFS на групата с нисък риск не е достигната за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 12,81 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Медианата на PFS за група със среден риск е 17,71 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 8,38 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Медианата на PFS за групата с висок риск е

12,29 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 4,21 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб независимо от туморната PD-L1 експресия. Медианата на PFS при туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ е 13,08 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и 4,67 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). При туморна PD-L1 експресия $< 1\%$, медианата на PFS е 19,84 месеца за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и 9,26 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Извършен е актуализиран анализ на PFS и OS, когато всички пациенти са имали минимално време на проследяване 16,0 месеца и медианата на проследяване 23,5 месеца (вж. Фигура 18 и 19). Коефициентът на риск за PFS е 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Коефициентът на риск за OS е 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Актуализираните данни за ефикасност (PFS и OS) в подгрупите по рискови категории по IMDC и нива на PD-L1 експресия потвърждават първоначалните резултати. Съгласно актуализирания анализ се достига медиана на PFS в групата с нисък риск.

Фигура 18: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA2099ER)

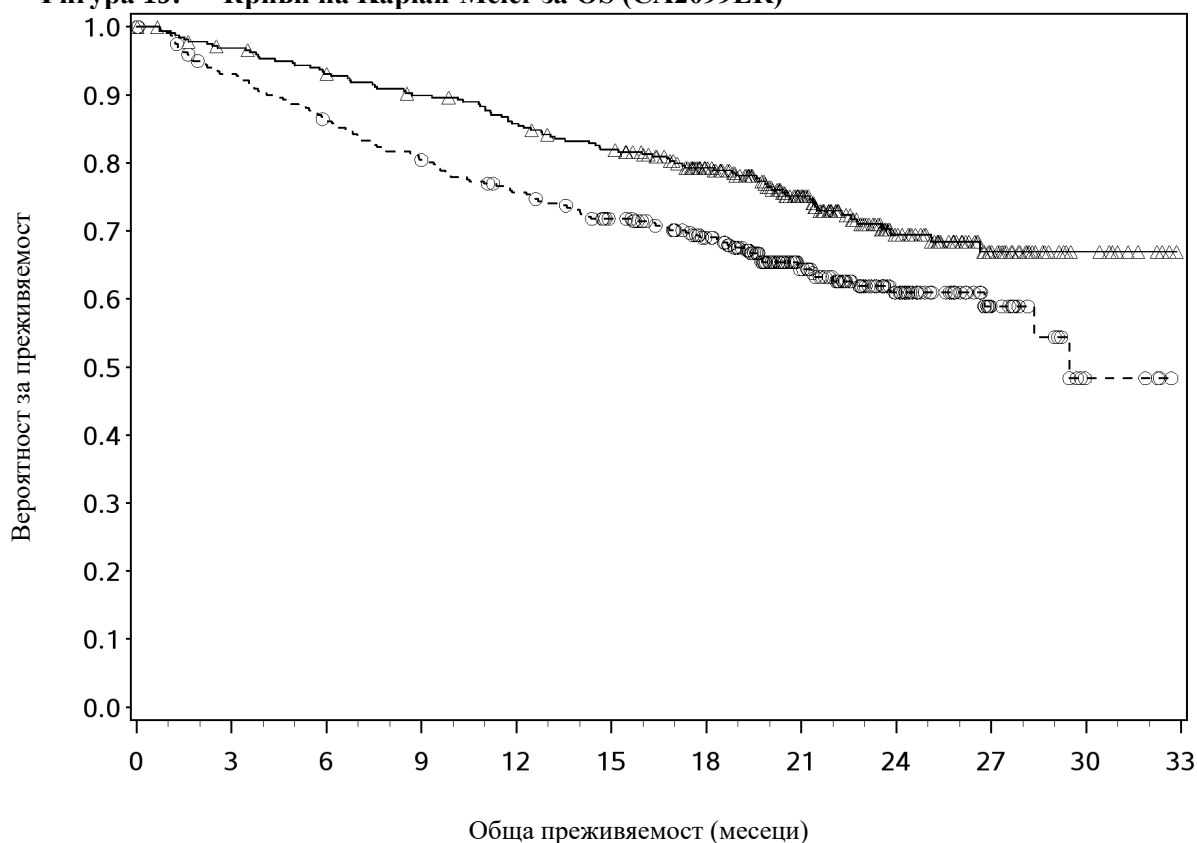


Брой участници в риск

Ниволумаб + кабозантиниб	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Сунитиниб	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

----△---- Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 175/323), медиана и 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Сунитиниб (събития: 206/328), медиана и 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Фигура 19: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA2099ER)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + кабозантиниб

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

Сунитиниб

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

---△--- Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 86/323), медиана и 95% CI: NE

---○--- Сунитиниб (събития: 116/328), медиана и 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

Състав за подкожно приложение

Рандомизирано, открито проучване фаза 3 спрямо ниволумаб за интравенозно приложение (CA20967T)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб за подкожно приложение са оценени в многоцентрово, рандомизирано, открито проучване при пациенти с авансирал или метастатичен RCC със светлоклетъчна компонента (CA20967T). Пациентите на възраст 18 години или повече с хистологично потвърден авансирал или метастатичен RCC със светлоклетъчна компонента, включително тези със саркоматоидни характеристики и които са получили не повече от 2 предходни системни схеми за лечение, са рандомизирани да получават ниволумаб 1 200 mg на всеки 4 седмици подкожно или ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици интравенозно. Пациентите с нелекувани, симптоматични метастази в ЦНС; лептоменингеални метастази; съпътстващи злокачествени заболявания, изискващи лечение, или анамнеза за предходно злокачествено заболяване в рамките на последните 2 години; активно, установено или подозирано автоимунно заболяване; или които са получили предходно лечение с инхибитори на имунните контролни точки, са изключени от проучването. Пациентите със симптоматични, стабилни метастази в ЦНС, които не изискват незабавно лечение, са подходящи, ако няма доказателства за прогресия в рамките на 28 дни преди приложението на първата доза от лекарството по проучването.

Стратификационните фактори за рандомизация са тегло (< 80 kg спрямо ≥ 80 kg) и класификацията на риска на Международния консорциум за бази данни за метастатичен

бъбречноклетъчен карцином (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) (ниска спрямо средна спрямо висока степен на риск).

Първичната цел на проучването е да демонстрира неинфериорност на серумната C_{avgd28} и C_{minss} на ниволумаб при ниволумаб за подкожно приложение спрямо ниволумаб за интравенозно приложение (вж. точка 5.2). Ключовата вторична цел на проучването е да демонстрира неинфериорност по отношение на ORR за ниволумаб за подкожно приложение спрямо ниволумаб за интравенозно приложение, оценена чрез BICR. Допълнителните вторични цели включват оценка на продължителност на отговора (DOR), преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS).

Общо 495 пациенти са рандомизирани да получат или ниволумаб, приложен подкожно ($n = 248$) или ниволумаб, приложен интравенозно ($n = 247$). Медианата на възрастта е 65 години (диапазон: 20-93), 51% от които на възраст ≥ 65 години и 14% на възраст ≥ 75 години, 85% са бели, 0,8% са от азиатски произход, 0,4% са чернокожи и 68% са мъже. Петдесет и седем процента от пациентите са с тегло < 80 kg и 43% са с тегло ≥ 80 kg. Скорът за функционален статус по скалата на Karnofsky на изходно ниво е 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) или 100 (39%). Разпределението на пациентите според рисковите категории по IMDC е 21% с ниска, 62% със средна и 17% с висока степен на риск.

Проучването демонстрира неинфериорност на ниволумаб 1 200 mg, приложен подкожно, в сравнение с ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно (вж. точка 5.2). При първичния анализ (минимално време на проследяване от 8 месеца) ORR е 24,2% (95% CI: 19,0; 30,0) при ниволумаб за подкожно приложение и 18,2% (95% CI: 13,6; 23,6) при ниволумаб за интравенозно приложение. Изчисленото съотношение на риска при обективен отговор е 1,33 (95% CI: 0,94; 1,88). За да се обяви неинфериорност, долната граница на двустранния 95% CI на съотношението на риска при обективен отговор трябва да е $\geq 0,60$. Актуализираните резултати за ефикасност с минимално време на проследяване от 14,9 месеца (дата на заключване на данните 21 февруари 2024 г.) са показани в Таблица 29.

Таблица 29: Резултати за ефикасност (CA20967T)

	Ниволумаб, приложен подкожно	Ниволумаб, приложен интравенозно
ORR ^a според BICR % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
95% CI ^b	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Изчислено съотношение на риска при обективен отговор (95% CI) ^{b, г}	1,28 (0,93; 1,77)	
DOR ^a според BICR Медиана, месеци (95% CI) ^д	13,57 (8,57; NE)	NR (15,7; NE)

NR = не е достигнато, NE = не може да бъде определено.

^a Описателен анализ

^б Доверителен интервал, изчислен по метода Clopper и Pearson.

^в Стратифицирано по тегло (< 80 kg спрямо ≥ 80 kg) и рискова група по IMDC (ниска спрямо средна спрямо висока степен на риск).

^г Съотношение на риска, коригирано по страта (ниволумаб за подкожно приложение спрямо ниволумаб за интравенозно приложение) с използване на метода на Mantel-Haenszel.

^д Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier.

Състав за интравенозно приложение

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 предшествващи антиангиогенни схеми на

лечение и не повече от 3 предшестващи схеми на системна терапия. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус по Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. 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 мишената на рапамицина при бозайниците (mTOR), активно аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия са изключени от проучването.

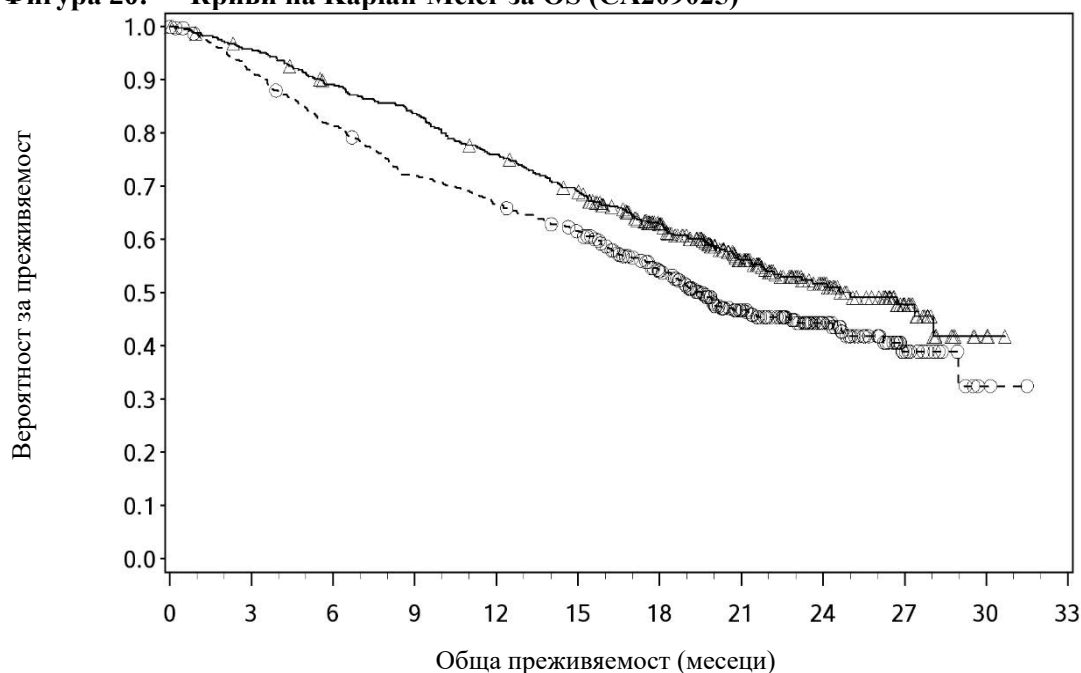
Общо 821 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg (n = 410), приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или еверолимус (n = 411) 10 mg веднъж дневно, приети перорално. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 8 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 8 седмици след това за 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 прогресия, дефинирана съгласно RECIST, версия 1.1, е позволена, ако пациентът е имал клинична полза и понася лекарството, както е определено от изследователя. Първичният измерител за ефикасност е OS. Вторичните оценки за ефикасност включват ORR, оценена от изследователя, и PFS.

Исходните характеристики като цяло са балансирани 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 онкологичен център „Мемориал Слоун Кетъринг“ (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.

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 20.

Фигура 20: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209025)



Брой 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 подобрене в OS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с еверолимус при предварително определен междинен анализ, при наблюдаване на 398 събития (70% от планирания брой събития за окончателен анализ) (Таблица 30 и Фигура 20). Ползата по отношение на OS е наблюдавана независимо от нивото на туморна PD-L1 експресията.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 30.

Таблица 30: 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)
р-стойност		0,0018
Медиана (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Честота (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 (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)
р-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)

	ниволумаб (n = 410)	еверолимус (n = 411)
Преживяемост без прогресия		
Събития	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Коефициент на риск		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. Четиридесет 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 неспецифично за заболяването QoL, както е оценено с помощта на валидни и надеждни скали във Функционалната оценка на противораковата терапия-Индекс на бъбречните симптоми-Симптоми, свързани със заболяването (Functional Assessment of Cancer Therapy-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.

Състав за интравенозно приложение

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 (240 mg, прилагани 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 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.

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията

Състав за интравенозно приложение

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на метастатичен или рецидивиращ SCCHN са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209141). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години), с хистологично потвърден рецидивиращ или метастатичен SCCHN (устна кухина, фаринкс, ларинкс), стадий III/IV и които не се повлияват от локална терапия с лечебна цел (операция или лъчетерапия със или без химиотерапия) и които са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след прилагане на платина-базирана схема на терапия и са със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата ECOG. Предшестващата платина-базирана терапия е приложена в условията на адювантна или неoadювантна терапия, първично, рецидивиращо или метастатично заболяване. Пациентите са включени независимо от техния PD-L1 или човешки папилома вирус (HPV) статус. Пациентите с активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи имunosупресия, рецидивиращ или метастатичен карцином на назофаринкса, плоскоклетъчен карцином с неизвестна първоначална хистология, хистология на слюнчена

жлеза или неплоскоклетъчна 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.

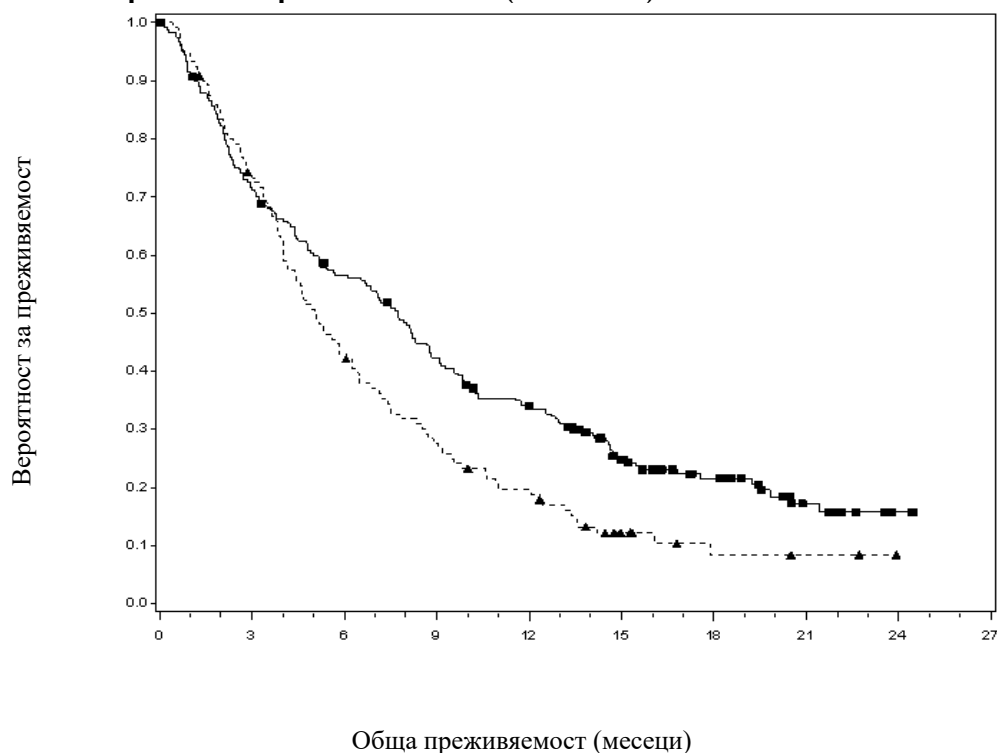
Общо 361 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб 3 mg/kg (n = 240), приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици или терапия по избор на изследователя натоварваща доза цетуксимаб (n = 15), 400 mg/m², последвано от 250 mg/m² седмично или метотрексат (n = 52) 40 до 60 mg/m² седмично, 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 с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Изходните характеристики като цяло 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. Скорът за функционалния 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 подобрене 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 21. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 31.

Фигура 21: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209141)



Брой 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 31: 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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Честота (95% CI) на 12 месеца	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Честота (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 риск		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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Честота (95% CI) на 12 месеца	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	ниволумаб (n = 240)	избор на изследователя (n = 121)
Потвърден обективен отговор^b	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(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 p-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.

^b В групата на ниволумаб има двама пациенти с CR и седем с PR, които са с PD-L1 туморна 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 32).

Таблица 32: OS по PD-L1 туморна експресия (CA209141)

PD-L1 експресия	ниволумаб	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)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

В експлораторен post-hoc анализ с използване на невалидиран тест е анализирана както PD-L1 експресията на туморните клетки, така и PD-L1 експресията на свързаните с тумора имунни клетки (TAIC), 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 TAIC PD-L1 експресията изглежда е свързана с полза от ниволумаб, в сравнение с терапия по избор на изследователя (вж. Таблица 33). Поради малкия брой пациенти в подгрупите и експлораторния характер на анализа, от тези данни не могат да се направят категорични заключения.

Таблица 33: Резултати за ефикасност от туморноклетъчна и TAIC 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) ^a	
	ниволумаб	Избор на изследователя	ниволумаб	Избор на изследователя	ниволумаб	Избор на изследователя
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC изобилни^г (61 ниволумаб, 47 избор на изследователя)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)		(10,6; 31,8)	(0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC редки^г (27 ниволумаб, 14 избор на изследователя)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)		(2,4; 29,2)	(0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC изобилни^г (43 ниволумаб, 25 избор на изследователя)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)		(8,4; 33,4)	(2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC редки^г (27 ниволумаб, 10 избор на изследователя)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50; 2,36)		1,91 (0,84; 4,36)		(< 0,1; 19,0)	(0,3; 44,5)

^a 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.

^в 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-H&N35 и степен 3- 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.

Уротелен карцином

Адювантно лечение на уротелен карцином

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 на адювантно лечение с ниволумаб спрямо плацебо (CA209274)

Безопасността и ефикасността на монотерапията с ниволумаб за адювантно лечение на уротелен карцином е оценена в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно слъпо проучване фаза 3 (CA209274). Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст), които са претърпели радикална резекция на мускулно-инвазивен уротелен карцином (MIBC), произхождащ от пикочния мехур или горните пикочни пътища (бъбречно легенче или уретер) и са изложени на висок риск от рецидив. Критериите за патологично стадиране на MIBC, които определят пациентите с висок риск, са ypT2-ypT4a или ypN⁺ за възрастни пациенти, които са получили неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин и pT3-pT4a или pN⁺ за възрастни пациенти, които не са получавали неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин и се считат за неподходящи или отказват адювантна химиотерапия на базата на цисплатин. Проучването включва пациенти независимо от техния PD-L1 туморен статус, със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG (ECOG PS 2 е разрешен за пациенти, които не отговарят на условията за неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин). Туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Проучването изключва пациенти с активно, известно или предполагаемо автоимунно заболяване, пациенти, лекувани с каквато и да е химиотерапия, лъчетерапия, биологични средства за лечение на карцином, интравезикална терапия или изследователска терапия в рамките на 28 дни от първото приложение на проучваното лекарство.

Общо 709 пациенти са рандомизирани да получат или ниволумаб 240 mg (n = 353) на всеки 2 седмици или плацебо (n = 356) на всеки 2 седмици до рецидив или неприемлива токсичност за максимална продължителност на лечението от 1 година. От тях 282 пациенти имат PD-L1 експресия на туморните клетки $\geq 1\%$; 140 в рамото на ниволумаб и 142 в рамото на плацебо. Рандомизацията е стратифицирана по патологичен статус на лимфните възли (N⁺ срещу N0/x с < 10 отстранени възела срещу N0 с ≥ 10 отстранени възела), PD-L1 експресия на туморни клетки ($\geq 1\%$ срещу < 1%/неопределена) и употреба на неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин. Образна оценка на тумора трябва да се извършва на всеки 12 седмици от датата на първата доза до седмица 96, след това на всеки 16 седмици от седмица 96 до седмица 160, след това на всеки 24 седмици до рецидив извън уротела или до прекратяване на лечението (което от двете настъпи по-късно) за максимум 5 години. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без заболяване (DFS) при всички рандомизирани пациенти и DFS при рандомизирани пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. DFS се дефинира като времето между датата на рандомизация и датата на първия документиран рецидив, оценен от изследователя (локален в уротела, локален извън уротела или отдалечен) или смърт (по каквато и да е причина), което от двете е настъпило първо. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обща преживяемост (OS).

Изходните характеристики като цяло са балансирани между групите на лечение. При пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ средната възраст е 66 години (диапазон: 34-92 години), 76% са мъже и 76% са бели. Осемдесет и два процента са имали мускулноинвазивен карцином на пикочния мехур (MIBC), 18% са имали уротелен карцином на горния уринарен тракт (UTUC) (бъбречно легенче и уретер), 42% от пациентите са получавали преди това цисплатин като неoadювантно лечение, 45% от пациентите са били N⁺ при радикална резекция, пациентите са имали функционален статус по ECOG 0 (61%), 1 (37%) или 2 (2%), а 7% от пациентите са имали хемоглобин < 10 g/dl.

При първичния предварително определен междинен анализ при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (проследяване минимум 6,3 месеца и медиана на проследяване 22,1 месеца в рамото на ниволумаб), проучването демонстрира статистически значимо

подобрение на DFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с плацебо. Медианата на DFS, определена от изследователя, не е достигната (95% CI: 21,19; N.R.) за ниволумаб спрямо 8,41 месеца (95% CI: 5,59; 21,19) за плацебо, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-стойност = 0,0005. Първичният анализ на DFS включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за DFS със и без цензуриране за ново противотуморно лечение са консистентни.

В актуализиран описателен DFS анализ при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (проследяване минимум 11,4 месеца и медиана на проследяване 25,5 месеца в рамото на ниволумаб) подобриенето на DFS е потвърдено.

Резултатите за ефикасност от този актуализиран описателен анализ са показани в Таблица 34 и Фигура 22.

Таблица 34: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209274)

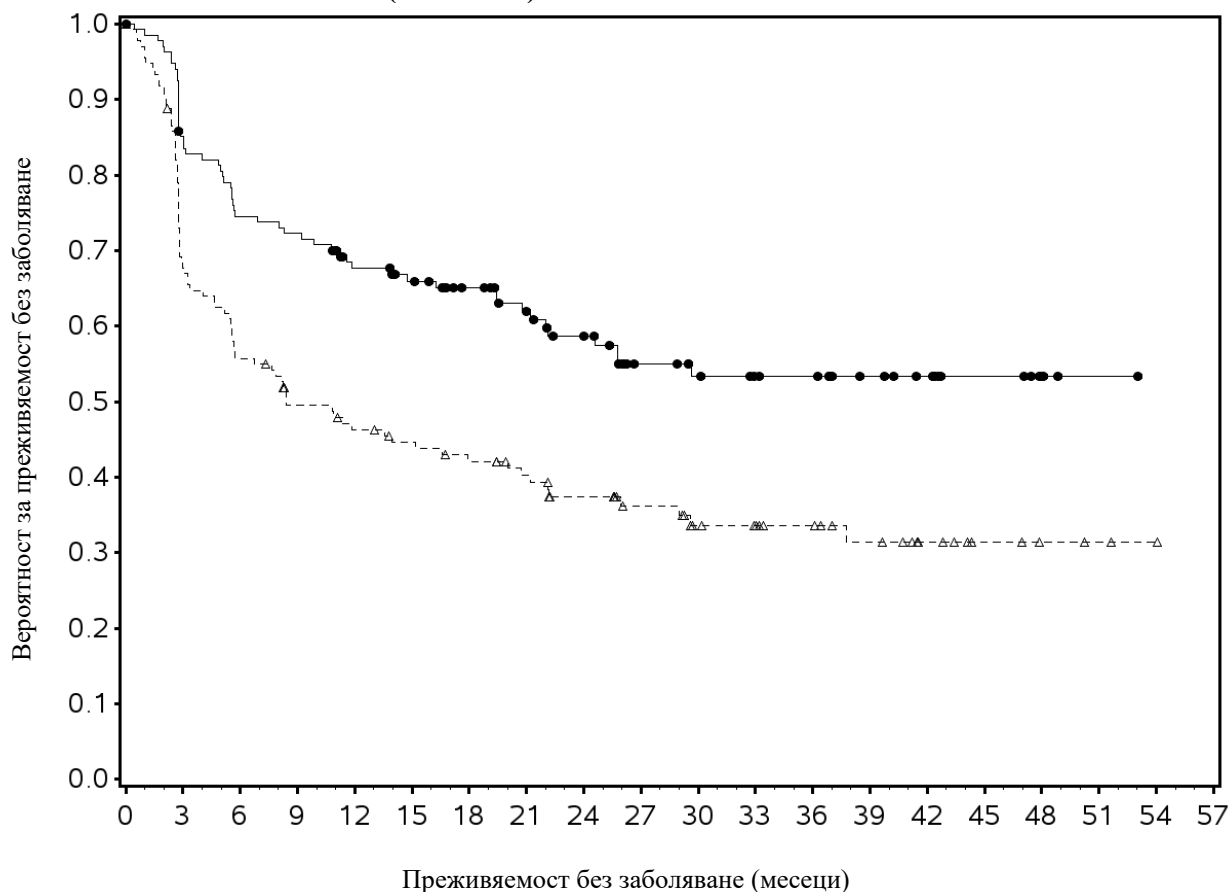
	ниволумаб (n = 140)	плацебо (n = 142)
Преживяемост без заболяване	Минимално проследяване 11,4 месеца	
Събития (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Честота (95% CI) на 6 месеца	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Честота (95% CI) на 12 месеца	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Честота (95% CI) на 24 месеца	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: не е достигнато, NE: не може да бъде определено.

^a На база стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска. Коефициента на риск е за ниволумаб спрямо плацебо.

^b Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

Фигура 22: Криви на Kaplan-Meier за DFS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209274)



Брой пациенти в риск

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

---△--- Плацебо (събития: 85/142), медиана и 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—●— Ниволумаб (събития: 56/140), медиана и 95% CI: N.A. (22,11; N.A.)

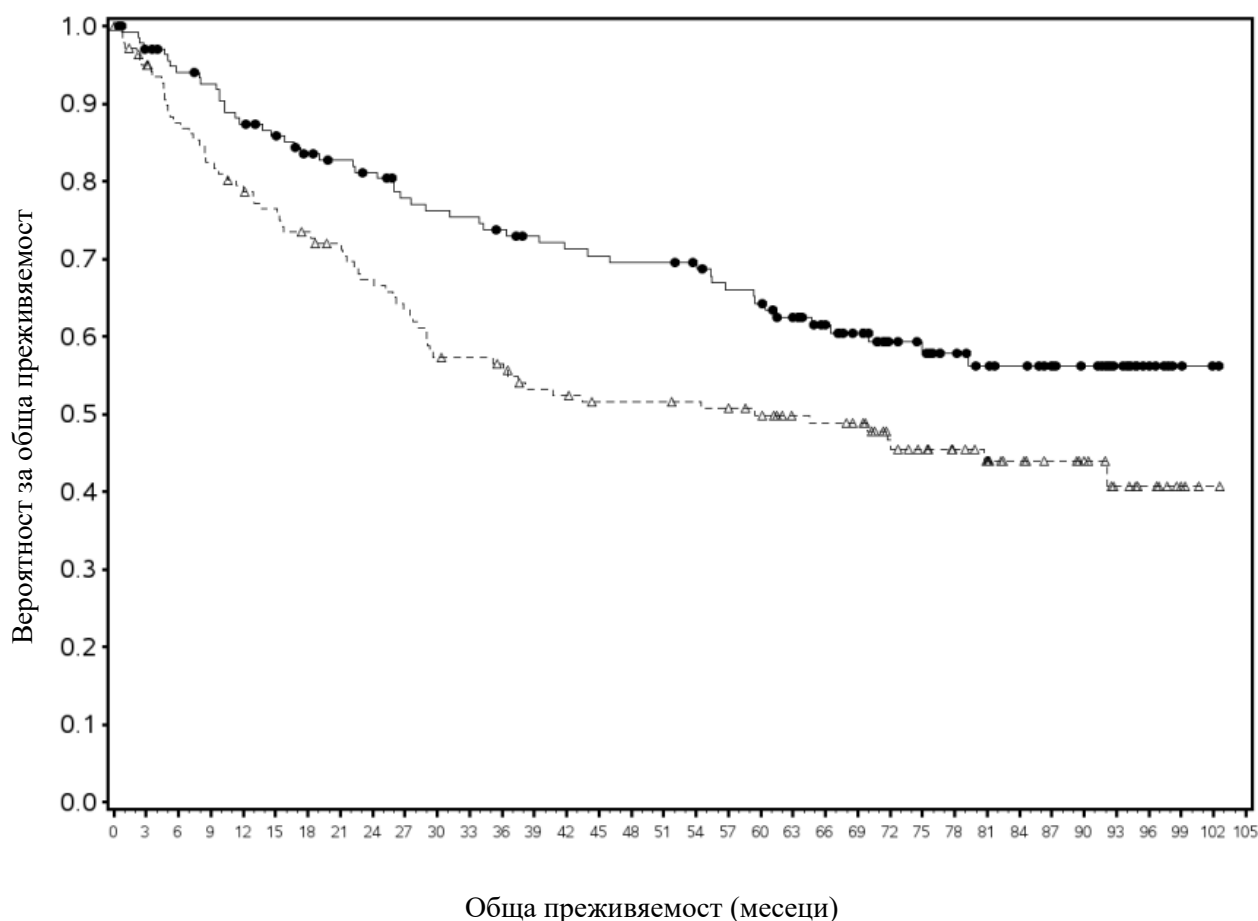
Минимално проследяване 11,4 месеца

При междинен анализ на OS данните за OS са непълни като HR = 0,63; (99,26% CI: 0,38 до 1,02; p-стойност = 0,0099). Медианата на OS не е достигната в рамото на ниволумаб, а медианата на OS е 59,43 месеца (95% CI: 29,14; NA) в контролното рамо (вж. Фигура 23).

При пациентите са извършени експлораторни предварително определени, подгрупови описателни анализи на базата на предишно лечение с цисплатин като неoadювантно лечение.

В подгрупата пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които са получавали преди това цисплатин като неoadювантно лечение (n = 118), HR за DFS е 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) с медиана на DFS, която не е достигната, и е 8,41 месеца съответно за рамената на ниволумаб и плацебо. В подгрупата пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, които не са получавали преди това цисплатин като неoadювантно лечение (n = 164), HR за DFS е 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) с медиана на DFS 29,67 и 11,37 месеца съответно за рамото на ниволумаб и плацебо.

Фигура 23: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209274)



Брой участници в риск

Плацебо

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0

Ниволумаб

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0

---△--- Плацебо

—●— Ниволумаб

Минимално проследяване 52,9 месеца

Лечение на авансирал уротелен карцином

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано открито изпитване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия (CA209901)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин, последвано от монотерапия с ниволумаб, са оценени в рандомизирано открито изпитване CA209901 при подходящи за цисплатин пациенти с нерезектабилен или метастатичен уротелен карцином. В проучването са включени участници (на възраст 18 или повече години) с хистологични или цитологични данни за метастатичен или нерезектабилен преходно-клетъчен карцином (transitional cell carcinoma, TCC), засягащ уротела на бъбречното легенче, уретера, пикочния мехур или уретрата, които са подходящи за цисплатин и гемцитабин. Допустими са малки хистологични варианти ($< 50\%$ като цяло) (TCC трябва да е доминиращата хистология). За всички участници се изисква заболяването им да е измеримо чрез компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) съгласно критериите на RECIST, версия 1.1. Не е разрешена предходна системна противоракова терапия за метастатичен или нерезектабилен

уротелен карцином. Разрешени са предходна неoadювантна химиотерапия или предходна адювантна платина-базирана химиотерапия след радикална цистектомия, при условия че повторната поява на заболяването е настъпила ≥ 12 месеца след завършване на лечението. Предходна интравезикална терапия е разрешена, ако е завършена най-малко 4 седмици преди започване на изпитваното лечение. Куративна лъчетерапия (със или без химиотерапия) е разрешена, ако лечението е завършено ≥ 12 месеца преди включването. Палиативна лъчетерапия е разрешена, ако е завършена най-малко 2 седмици преди терапията.

Общо 608 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин ($n = 304$) или цисплатин и гемцитабин ($n = 304$). Рандомизирането е стратифицирано по туморния PD-L1 статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен) и чернодробни метастази (да спрямо не). Медианата на възрастта е 65 години възраст (диапазон: 32 до 86), като 51% от пациентите са ≥ 65 години и 12% от пациентите са ≥ 75 години, 23% от пациентите са от азиатски произход, 72% са бели, 0,3% са чернокожи, 77% са мъже, 23% са жени. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е бил 0 (53%) или 1 (46%). Пациентите в рамото на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин са лекувани с ниволумаб 360 mg на всеки три седмици в комбинация с цисплатин и гемцитабин за до 6 цикъла, след което пациентите получават ниволумаб монотерапия 480 mg не всеки 4 седмици за общо до 24 месеца. Пациентите получават гемцитабин в доза 1000 mg/m² интравенозно в продължение на 30 минути на ден 1 и 8 на 3-седмичния цикъл на лечение и цисплатин в доза 70 mg/m² интравенозно в продължение на 30 до 120 минути на ден 1 на 3-седмичния цикъл на лечение. Общо 92 пациенти (49 в рамото на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин и 43 в рамото на цисплатин и гемцитабин) преминават от цисплатин към карбоплатин след най-малко един цикъл цисплатин.

Изпитването демонстрира статистически значима полза по отношение на OS и PFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с цисплатин и гемцитабин в сравнение с цисплатин и гемцитабин самостоятелно. Резултатите от ефикасността са представени в Таблица 35 и фигури 24 и 25.

Таблица 35: Резултати за ефикасност (CA209901)

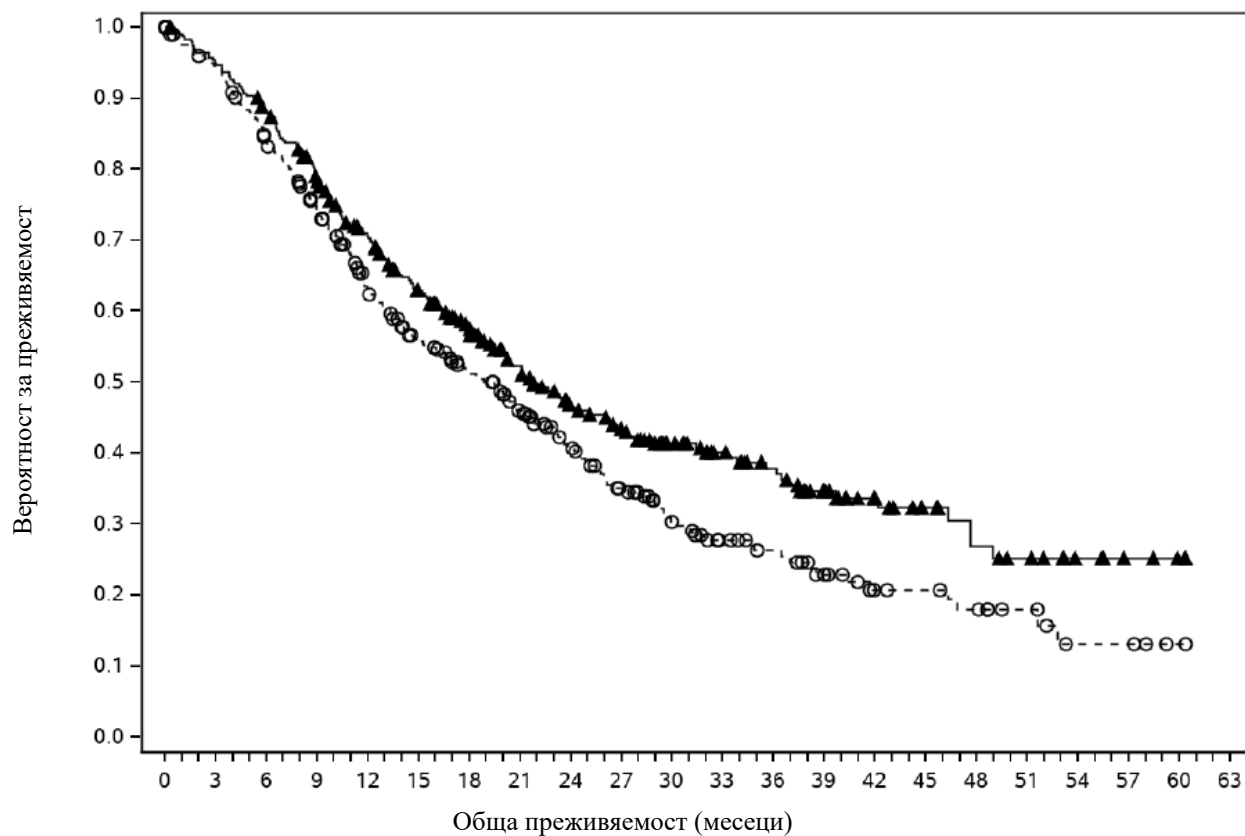
	ниволумаб и цисплатин-гемцитабин химиотерапия (n = 304)	цисплатин-гемцитабин химиотерапия (n = 304)
Обща преживяемост^a		
Събития	172 (56,6)	193(63,5)
Медиана (месеци) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
р-стойност ^b	0,0171	
Преживяемост без прогресия^a		
Събития	211 (69,4)	191(62,8)
Медиана (месеци) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
р-стойност ^b	0,0012	
Честота на обективен отговор		
Отговорили	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% CI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

^a Изчислена по метода на Kaplan-Meier

^a Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^b Двустранни р-стойности от стратифициран log-rank тест.

Фигура 24: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209901)



Брой участници в риск

Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

Гемцитабин-цисплатин химиотерапия

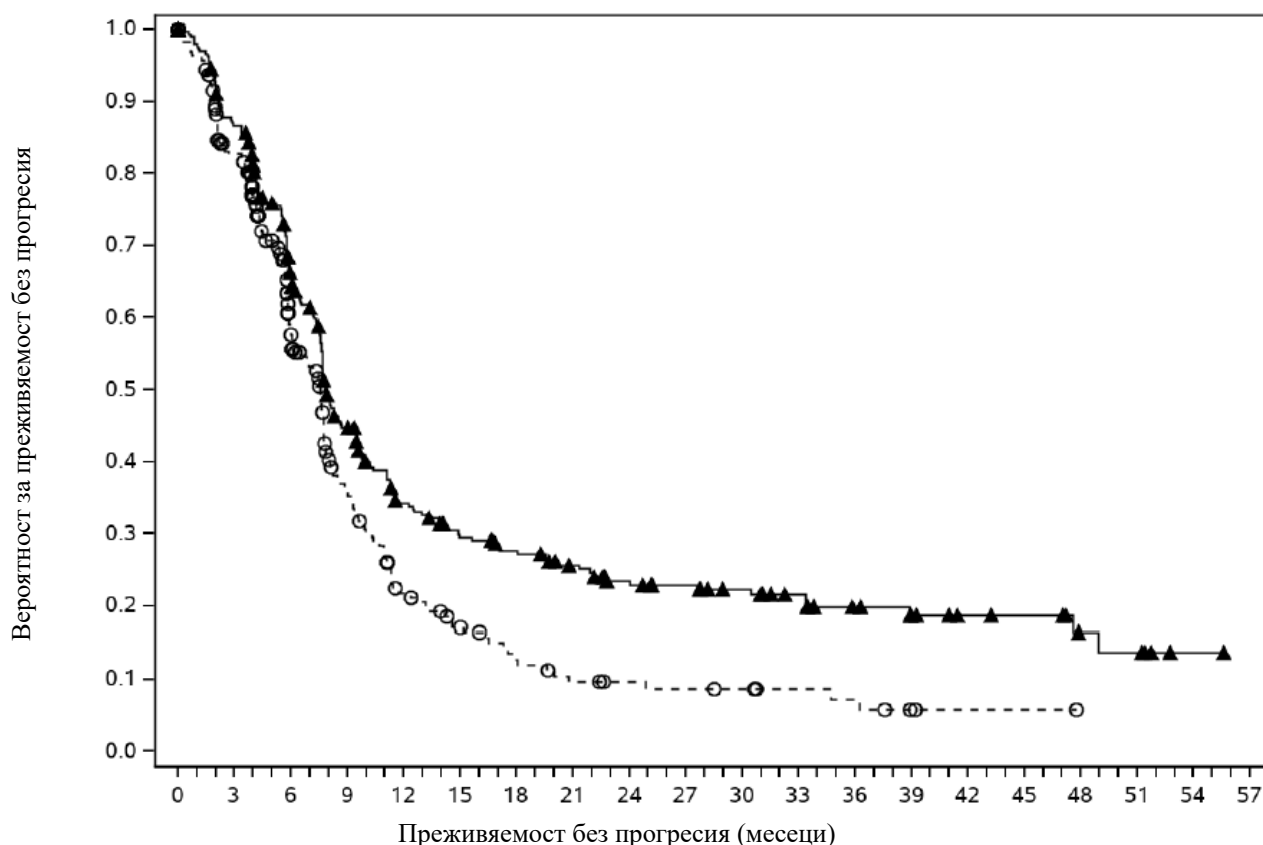
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲— Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 172/304), медиана и 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 193/304), медиана и 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Въз основа на дата на заключване на клиничните данни: 09 май 2023 г., минимално проследяване 7,4 месеца

Фигура 25: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA209901)



Брой участници в риск

Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

Гемцитабин-цисплатин химиотерапия

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

- ▲— Ниволумаб + гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 211/304), медиана и 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)
- Гемцитабин-цисплатин химиотерапия (събития: 191/304), медиана и 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Въз основа на дата на заключение на клиничните данни: 09 май 2023 г., минимално проследяване 7,4 месеца

Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение преди прогресия на заболяването (Таблица 33). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение преди прогресия на заболяването са съпоставими.

Състав за интравенозно приложение

Отворено проучване фаза 2 (CA209275)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен 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-базирана схема на химиотерапия за авансирало или метастатично заболяване или са имали прогресия в рамките на 12-месечна неoadювантна или адювантна терапия с платина-базирана 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 автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имуносупресия, 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 минимално време 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 прогрессиращо заболяване и е понасял изпитваното лекарство, както е определено от изследователя. Първичният измерител на резултата за ефикасност е ORR определени чрез BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват продължителност на отговора, PFS и OS (вж. Таблица 36).

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 36: Резултати за ефикасност (CA209275)^a

	ниволумаб (n = 270)
Потвърден обективен отговор	54 (20,0%)
(95% CI)	(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^b	
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)
Честота (95% CI) на 6 месеца	26,1 (20,9; 31,5)
Обща преживяемост^b	
Събития (%)	154 (57)
Медиана (95% CI) месеци	8,6 (6,05; 11,27)
Честота (95% CI) на 12 месеца	41,0 (34,8; 47,1)

	ниволумаб (n = 270)	
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 ^а)	Не е достигнат (1,9 ^а , 12,0 ^а)
Преживяемост без прогресия		
Медиана (95% CI) месеци	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Честота (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)
Честота (95% CI) на 12 месеца	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^а медиана на проследяване 11,5 месеца.

^б данните са непостоянни поради ограничената продължителност на отговора.

^в 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.

Състав за интравенозно приложение

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 уротелен карцином с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия. При минимално проследяване 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^а 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.

Колоректален карцином с dMMR или MSI-H

Състав за интравенозно приложение

Открито проучване на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с химиотерапия при пациенти с dMMR или MSI-H CRC, нелекувани при метастатичните условия

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, за максимум 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици при първата линия на лечение на нерезектабилен или метастатичен колоректален CRC с известен туморен MSI-H или dMMR статус, са оценени в рандомизирано, многограменно, открито проучване фаза 3 с много рамена (CA2098HW). Рамената на лечение в проучването включват монотерапия с ниволумаб, ниволумаб в комбинация с ипилимумаб или химиотерапия по избор на изследователя. MSI-H или dMMR туморен статус е определен в съответствие с местните стандартни практики чрез PCR, NGS или IHC тестове. В централна лаборатория е проведена ретроспективна оценка на MSI-H статуса чрез PCR (Idylla MSI) тест и на dMMR

статуса чрез IHC (Omnis MMR) тест върху туморни проби на пациенти, които са използвани за определяне на MSI-H/dMMR статус в местна лаборатория. Пациентите с потвърден MSI-H/dMMR статус чрез който и да е от двата вида тест в централна лаборатория представляват популацията за първична ефикасност. Пациентите с мозъчни метастази, които са били симптоматични, имали са активно автоимунно заболяване, използвали са кортикостероиди или имunosупресори, или са лекувани с инхибитори на имунните контролни точки, са изключени от проучването. Рандомизирането е стратифицирано по местоположение на тумора (отдясно или отляво). Пациентите, рандомизирани в рамото с химиотерапия, са могли да получат комбинация от ниволумаб плюс ипилимумаб след прогресия, оценена чрез BICR.

Общо 303 нелекувани преди това пациенти, при метастатичните условия, са рандомизирани в проучването, включително 202 пациенти на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 101 пациенти на химиотерапия. Сред тях 255 са имали потвърден в централна лаборатория MSI-H/dMMR статус, 171 в рамото с ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и 84 в рамото с химиотерапия. Пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб са получавали ниволумаб 240 mg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици, за максимум 4 дози, последвани от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици. Пациентите в рамото на химиотерапия са получили: mFOLFOX6 (оксалиплатин, левковорин и флуороурацил) със или без бевацизумаб или цетуксимаб: Оксалиплатин 85 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² болус, последвано от флуороурацил 2400 mg/m² в продължение на 46 часа на всеки 2 седмици. Бевацизумаб 5 mg/kg или цетуксимаб 500 mg/m², приложени преди mFOLFOX6 на всеки 2 седмици; или FOLFIRI (иринотекан, левковорин и флуороурацил) със или без бевацизумаб или цетуксимаб: Иринотекан 180 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² болус и флуороурацил 2400 mg/m² в продължение на 46 часа на всеки 2 седмици. Бевацизумаб 5 mg/kg или цетуксимаб 500 mg/m², приложени преди FOLFIRI на всеки 2 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб до 24 месеца. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат с ниволумаб като самостоятелно лечение. Оценките на туморния отговор съгласно RECIST, версия 1.1, са провеждани на всеки 6 седмици за първите 24 седмици, след това на всеки 8 седмици до седмица 96, след това на всеки 16 седмици до седмица 146, след това на всеки 24 седмици.

Изходните характеристики на всички рандомизирани преди това нелекувани за метастатично заболяване пациенти са: медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 21 до 87), от които 46% на възраст ≥ 65 години и 18% на възраст ≥ 75 години; 46% са мъже, а 86% са от бялата раса. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е 0 (54%) и ≥ 1 (46%); местоположението на тумора е отдясно или отляво при съответно 68% и 32% от пациентите; и 39 пациенти са с потвърден синдром на Lynch сред 223 пациенти с известен статус. Изходните характеристики на нелекувани преди това за метастатично заболяване пациенти с потвърдени в централна лаборатория MSI-H/dMMR са съпоставими с всички рандомизирани нелекувани преди това пациенти. Сред 101 пациенти, рандомизирани да получават химиотерапия, 88 са получили химиотерапия съгласно протокола, включително схеми, съдържащи оксалиплатин (58%), и схеми, съдържащи иринотекан (42%). В допълнение, 66 пациенти са получили таргетна терапия с бевацизумаб (64%) или цетуксимаб (11%).

Първичният измерител на резултата за ефикасност на проучването е PFS, оценен чрез BICR, съгласно RECIST, версия 1.1. Допълнителните измерители за ефикасност включват ORR, оценена чрез BICR, OS и продължителност на отговора.

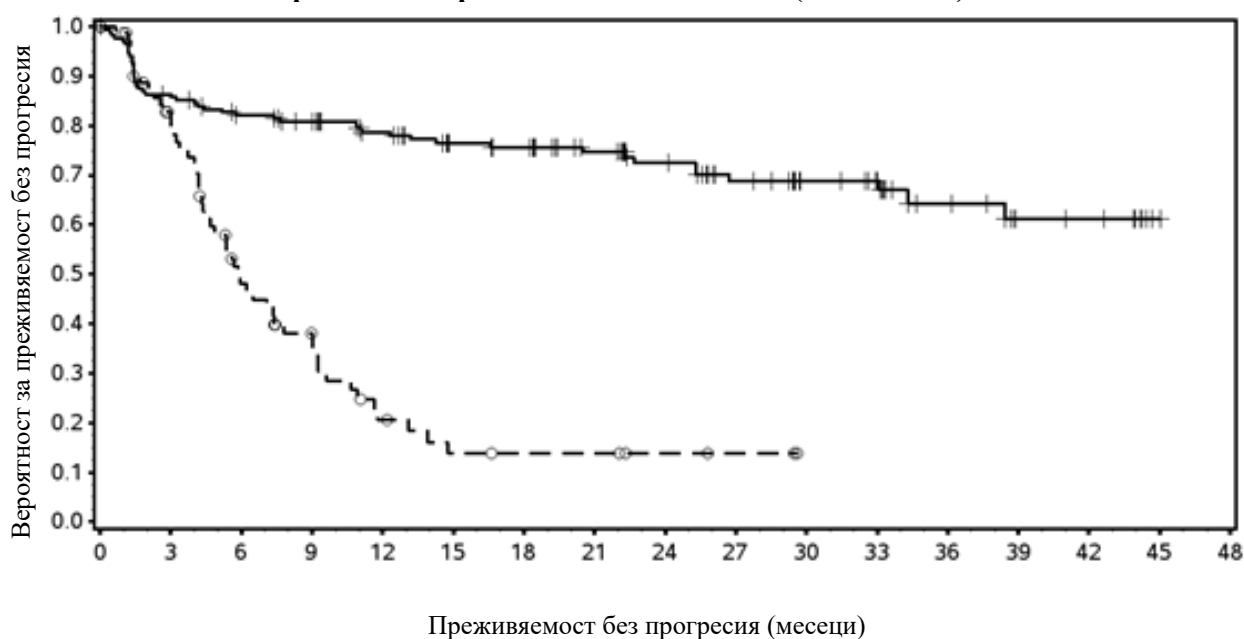
Проучването изпълнява първичната крайна точка при планирания междинен анализ, като демонстрира статистически значимо подобрение по отношение на PFS, оценен чрез BICR, за пациенти с централно потвърден MSI-H/dMMR в рамото на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с рамото на химиотерапия. Резултатите за PFS, оценен чрез BICR, са представени в Таблица 37 и Фигура 26. Към момента на този междинен анализ другите крайни

точки, включително данните от рамото на монотерапия с ниволумаб, не са тествани заради йерархията на тестването.

Таблица 37: Резултати за ефикасност в първа линия при потвърден в централна лаборатория MSI-H/dMMR CRC (CA2098HW)^a

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 171)	химиотерапия (n = 84)
Преживяемост без прогресия		
Събития	48 (28%)	52 (62%)
Коефициент на риск	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
p-стойност ^b	< 0,0001	
Медиана (95% CI) (месеци)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)
^a Медиана на проследяване 31,5 месеца (диапазон: 6,1 до 48,4 месеца).		
^b Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест.		

Фигура 26: Крива на Kaplan-Meier на PFS при първа линия на лечение на пациенти с централно потвърден MSI-H/dMMR CRC (CA2098HW)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

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

Химиотерапия

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

—+— Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 48/171), медиана и 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)

---O--- Химиотерапия (събития: 52/84), медиана и 95% CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Открито проучване на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при dMMR или MSI-H CRC при пациенти, които са получили предходна флуоропиримидин-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg за лечение на метастатичен CRC с dMMR или MSI-H са оценени в многоцентрово, отворено проучване фаза 2 с едно рамо (CA209142).

Проучването включва пациенти (на и над 18-годишна възраст) с локално определен dMMR или MSI-H статус, които са имали прогресия на заболяването по време на, след или са показали непоносимост към предходна терапия с флуоропиримидин и оксалиплатин или иринотекан.

Пациентите, чиято най-скорошна предходна терапия е била при адювантни условия е трябвало да имат прогресия на или в рамките 6 месеца от приключването на адювантната химиотерапия. Пациентите със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активни мозъчни метастази, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването.

Общо 119 пациенти са лекувани с ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg, приложен интравенозно в продължение на 90 минути на всеки 3 седмици за 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици. Лечението продължава, докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. На всеки 6 седмици през първите 24 седмици и на всеки 12 седмици след това е извършвано оценяване на тумора съгласно RECIST, версия 1.1. Първичният измерител на резултата, оценен от изследователя е честота на обективен отговор (ORR). Вторичните измерители на резултата са оценената от BICR ORR и степента на контрола на заболяването. Анализите на ORR включват продължителност и време до поява на отговор. Експлораторните измерители на резултата включват PFS и OS.

Медианата на възрастта е 58 години (диапазон: 21-88), 32% от които на възраст ≥ 65 години и 9% на възраст ≥ 75 години, 59% са мъже, а 92% - от бялата раса. Изходният функционален статус по ECOG е 0 (45%) или 1 (55%), 25% от пациентите имат BRAF мутации, 37% имат KRAS мутации, а 12% са неизвестни. От 119-те лекувани пациенти 109 са получавали преди това флуоропиримидин-базирана химиотерапия при метастатични условия, а 9 - при адювантни условия. Преди да се включат в проучването, от 119 лекувани пациенти, 118 (99%) са получавали флуороурацил, 111 (93%) са получавали оксалиплатин, 87 (73%) са получавали иринотекан като част от предишни терапии; 82 (69%) са получавали предходно лечение с флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Двадесет и три процента, 36%, 24% и 16% са получили съответно 1, 2, 3 или 4 или повече предишни терапии, а 29% от пациентите са получили EGFR инхибитор.

Резултатите за ефикасност (минимално проследяване 46,9 месеца; медиана на проследяване 51,1 месеца) са показани в Таблица 38.

Таблица 38: Резултати за ефикасност (CA209142)*

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 119)
Потвърден обективен отговор, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Пълен отговор (CR), n (%)	15 (12,6)
Частичен отговор (PR), n (%)	62 (52,1)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	25 (21,0)
Продължителност на отговора	
Медиана (диапазон) месеци	NR (1,4; 58,0+)
Медиана на времето до отговор	
Месеци (диапазон)	2,8 (1,1; 37,1)

* по оценка на изследователя

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NR = не е достигнато

Оценената от BICR честота на обективен отговор (ORR) е 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), което включва процент на пълен отговор (CR) 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), процент на частичен отговор (PR) 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) и стабилно заболяване, отчетено при 22,7%. Оценките от BICR като цяло съответстват на оценката на изследователя. Наблюдавани са потвърдени отговори независимо от статуса на BRAF или KRAS мутация и PD - L1 нивата на експресия на тумора.

От 119-те пациенти 11 (9,2%) пациенти са на възраст ≥ 75 години. Оценената от изследователя ORR при пациентите на възраст ≥ 75 години е 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб спрямо ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия като първа линия на лечение (CA209648)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и ниволумаб в комбинация с химиотерапия са оценени в рандомизирано, активно контролирано, отворено проучване фаза 3 (CA209648). Проучването включва възрастни пациенти (18 години или повече) с нелекуван преди това, нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровода (OSCC). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус и туморната PD-L1 експресия е определена с помощта на тест PD L1 IHC 28-8 pharmDx. Пациентите са с плоскоклетъчен карцином или аденосквамозноклетъчен карцином на хранопровода, който не подлежи на химиолъчелечение и/или операция. Предишната адювантна, неоадювантна или дефинитивна химиотерапия, лъчетерапия или химиорадиотерапия е разрешена, ако е приложена като част от лечебния режим преди включването в изпитването. Пациенти, които са имали изходен функционален скор ≥ 2 , които са имали мозъчни метастази, които са били симптоматични, които са имали активно автоимунно заболяване, които са използвали системни кортикостероиди или имunosупресори, или пациенти с висок риск от кървене или фистула поради очевидна инвазия на тумора в органи, съседни на тумора на хранопровода, са изключени от проучването. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 статус на туморни клетки ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен), регион (Източна Азия спрямо останалата част от Азия спрямо останалия свят), ECOG функционален статус (0 спрямо 1) и брой органи с метастази (≤ 1 спрямо ≥ 2).

Общо 970 пациенти са рандомизирани да получават съответно ниволумаб в комбинация с ипилимумаб ($n = 325$), ниволумаб в комбинация с химиотерапия ($n = 321$) или химиотерапия ($n = 324$). От тях 473 пациенти са имали PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, 158 в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб и 157 в рамото на химиотерапия. Пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб получават ниволумаб 3 mg/kg на всеки 2 седмици в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg на всеки 6 седмици, а пациентите в рамото на ниволумаб плюс химиотерапия получават ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици на ден 1 и 15, флуороурацил 800 mg/m²/ден интравенозно в дни 1 до 5 (за 5 дни) и цисплатин 80 mg/m² интравенозно на ден 1 (на 4-седмичен цикъл). Пациентите в рамото на химиотерапия получават флуороурацил 800 mg/m²/ден интравенозно в дни 1 до 5 (за 5 дни) и цисплатин 80 mg/m² интравенозно на ден 1 (от 4-седмичен цикъл). Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. На пациентите в рамото на ниволумаб плюс ипилимумаб, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, е разрешено да продължат ниволумаб като самостоятелно лечение. При пациенти в рамото на ниволумаб плюс химиотерапия, при които флуороурацил и/или цисплатин са били преустановени, е разрешено да продължат другите компоненти на схемата на лечение.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. При пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$, средната възраст е 63 години (диапазон: 26-85), 8,2% са на възраст ≥ 75 години, 81,8% са мъже, 73,1% са азиатци и 23,3% са от бялата раса. Пациентите имат хистологично потвърдени плоскоклетъчен карцином (98,9%) или аденосквамозноклетъчен карцином (1,1%) на хранопровода. Изходния функционален статус по ECOG е 0 (45,2%) или 1 (54,8%).

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо химиотерапия

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (чрез BICR) и OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване включват OS, PFS (чрез BICR) и ORR (чрез BICR) при всички

рандомизирани пациенти. Оценките на туморния отговор съгласно RECIST, версия 1.1, са провеждани на всеки 6 седмици до и включително седмица 48, след това на всеки 12 седмици.

При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 12,9 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS и PFS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 39.

Таблица 39: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209648)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 158)	химиотерапия ^а (n = 157)
Обща преживяемост		
Събития	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Коефициент на риск (99,5% CI) ^б	0,54 (0,37; 0,80)	
р-стойност ^в	< 0,0001	
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Честота (95% CI) на 12 месеци ^г	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Преживяемост без прогресия^д		
Събития	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Коефициент на риск (98,5% CI) ^б	0,65 (0,46; 0,92)	
р-стойност ^в	0,0023	
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Честота (95% CI) на 12 месеци ^г	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Честота на обективен отговор, n (%)^д		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Пълен отговор	26 (16,5)	8 (5,1)
Частичен отговор	58 (36,7)	23 (14,6)
Продължителност на отговора^д		
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Диапазон	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^а Флуороурацил и цисплатин.

^б Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^в Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест.

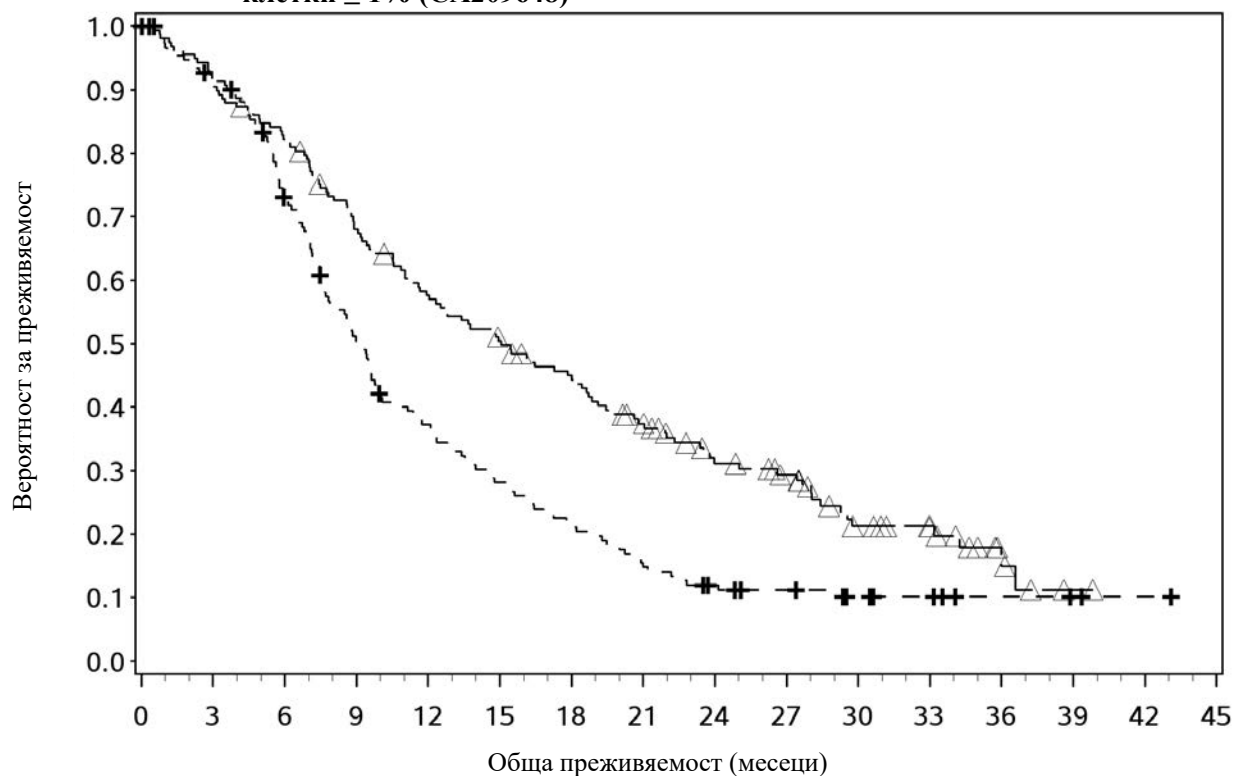
^г Въз основа на оценки по Kaplan-Meier.

^д Оценено от BICR.

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 20 месеца подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Медианата на OS е 15,05 месеца (95% CI: 11,93; 18,63) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 9,07 месеца (95% CI: 7,69; 10,02) за химиотерапия (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Медианата на PFS е 6,93 месеца (95% CI: 5,68; 8,35) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 4,44 месеца (95% CI: 2,89; 5,82) за химиотерапия (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR е 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) за ниволумаб плюс химиотерапия спрямо 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) за химиотерапия.

Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS с минимално проследяване 20 месеца са показани на фигури 27 и 28.

Фигура 27: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

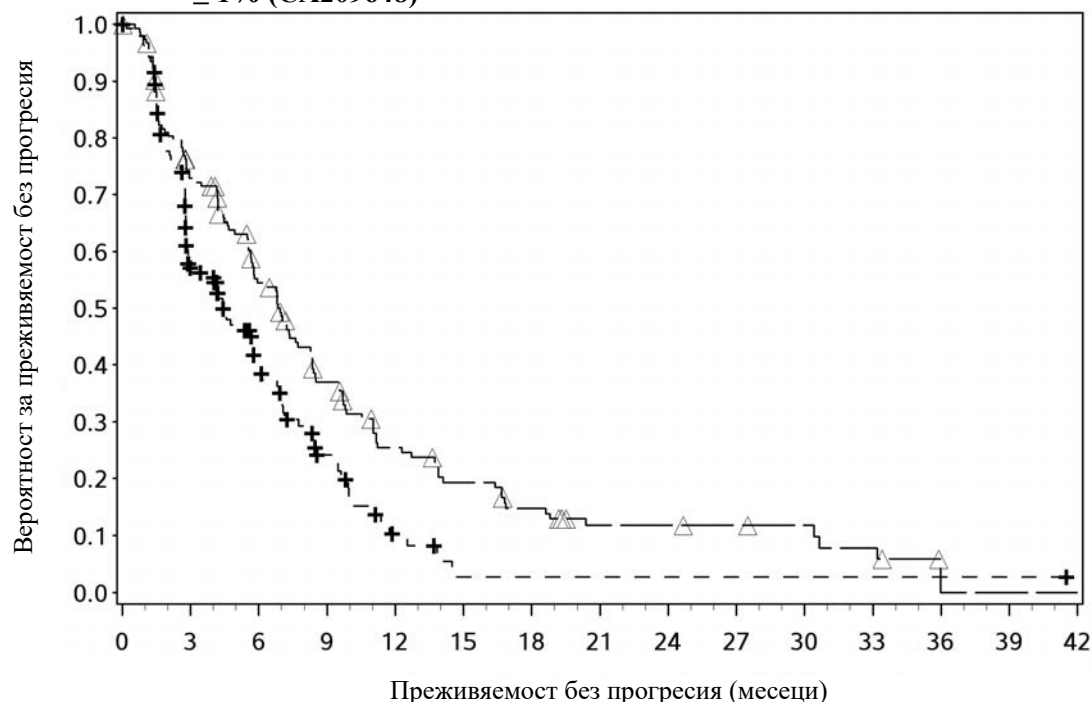
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Ниволумаб + химиотерапия (събития: 118/158), медиана на 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Химиотерапия (събития: 130/157), медиана на 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Въз основа на дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Фигура 28: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$ (CA209648)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

---△--- Ниволумаб + химиотерапия (събития: 123/158), медиана на 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Химиотерапия (събития: 101/157), медиана на 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Въз основа на дата на заключване на данните: 23 август 2021 г., минимално проследяване 20 месеца

Състав за интравенозно приложение

Рандомизирано проучване фаза 3 на монотерапия с ниволумаб при пациенти, получили предишна терапия (ONO-4538-24/CA209473)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg като монотерапия за лечение на нерезектабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC) е оценена в рандомизирано активно-контролирано, отворено проучване фаза 3 (ONO-4538-24/CA209473). Проучването включва възрастни пациенти (на 20 или повече години), които са рефрактерни или не понасят поне една флуоропиримидин- и платина-базирана комбинирана терапия, и пациенти, включени независимо от нивото на туморна PD-L1 експресия. Пациенти, които са рефрактерни или с непоносимост към терапията с таксани, имат метастази в мозъка, които са симптоматични или се нуждаят от лечение, имат активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosupресия, и пациенти с очевидна туморна инвазия в органи, разположени в непосредствена близост до хранопровода (напр. аортата или дихателната система), са изключени от проучването.

Общо 419 пациенти са рандомизирани 1:1 да получат или ниволумаб 240 mg, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици (n = 210), или избора на изследователя за химиотерапия с таксани: или доцетаксел (n = 65) 75 mg/m² интравенозно на всеки 3 седмици, или паклитаксел (n = 144) 100 mg/m² интравенозно веднъж седмично в продължение на 6 седмици, последвано от 1 седмица почивка. Рандомизацията е стратифицирана по местоположение (Япония спрямо останалия свят), брой органи с метастази (≤ 1 спрямо ≥ 2) и туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределено). Лечението продължава до прогресия на заболяването, оценено от изследователя според RECIST,

версия 1.1, или до неприемлива токсичност. Оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици в продължение на 1 година и на всеки 12 седмици след това. Лечение извън първоначално оценената от изследователя прогресия е разрешено при пациенти, получаващи ниволумаб без бърза прогресия, полза, оценена от изследователя, поносимост към лечението, стабилно функционално състояние и за които лечението след прогресията не би забавило предстояща намеса за предотвратяване на сериозни усложнения, свързани с прогресия на болестта (напр. мозъчни метастази). Първичният измерител на резултата за ефикасност е OS. Ключовите вторични показатели за ефикасност, оценени от изследователя, са ORR и PFS. Проведени са допълнителни предварително уточнени подгрупови анализи за оценка на ефикасността чрез туморна PD-L1 експресия при предварително дефинирано ниво от 1%. Туморната PD-L1 експресия се определя, като се използва PD-L1 IHC 28-8 pharmDx анализ.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Средната възраст е ≥ 65 години (диапазон: 33 - 87), 53% са на възраст 65 години, 10% са на възраст ≥ 75 години, 87% са мъже, 96% са азиатци и 4% са бели. Исходния функционален статус по ECOG е 0 (50%) или 1 (50%).

С минимално проследяване 17,6 месеца проучването демонстрира статистически значимо подобрене на OS при пациентите, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с химиотерапията с таксани по избор на изследователя. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 40 и Фигура 29.

При по-голям процент от пациентите е настъпила смърт през първите 2,5 месеца в рамото на ниволумаб (32/210, 15,2%) в сравнение с рамото за химиотерапия (15/209, 7,2%). Не могат да бъдат идентифицирани конкретни фактори, свързани с ранните смъртни случаи.

Таблица 40: Резултати за ефикасност (ONO-4538-24/CA209473)

	ниволумаб (n = 210)	Избор на изследователя (n = 209)
Обща преживяемост^a		
Събития	160 (76%)	173 (83%)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
p-стойност ^b	0,0189	
Медиана (95% CI) (месеци)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Честота на обективен отговор^{c, d}		
(95% CI)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Пълен отговор	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Частичен отговор	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Стабилно заболяване	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Медиана на продължителност на отговора (95% CI) (месеци)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Преживяемост без прогресия^a		
Събития	187 (89%)	176 (84%)
Медиана (95% CI) (месеци)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a На базата на ИТТ анализ.

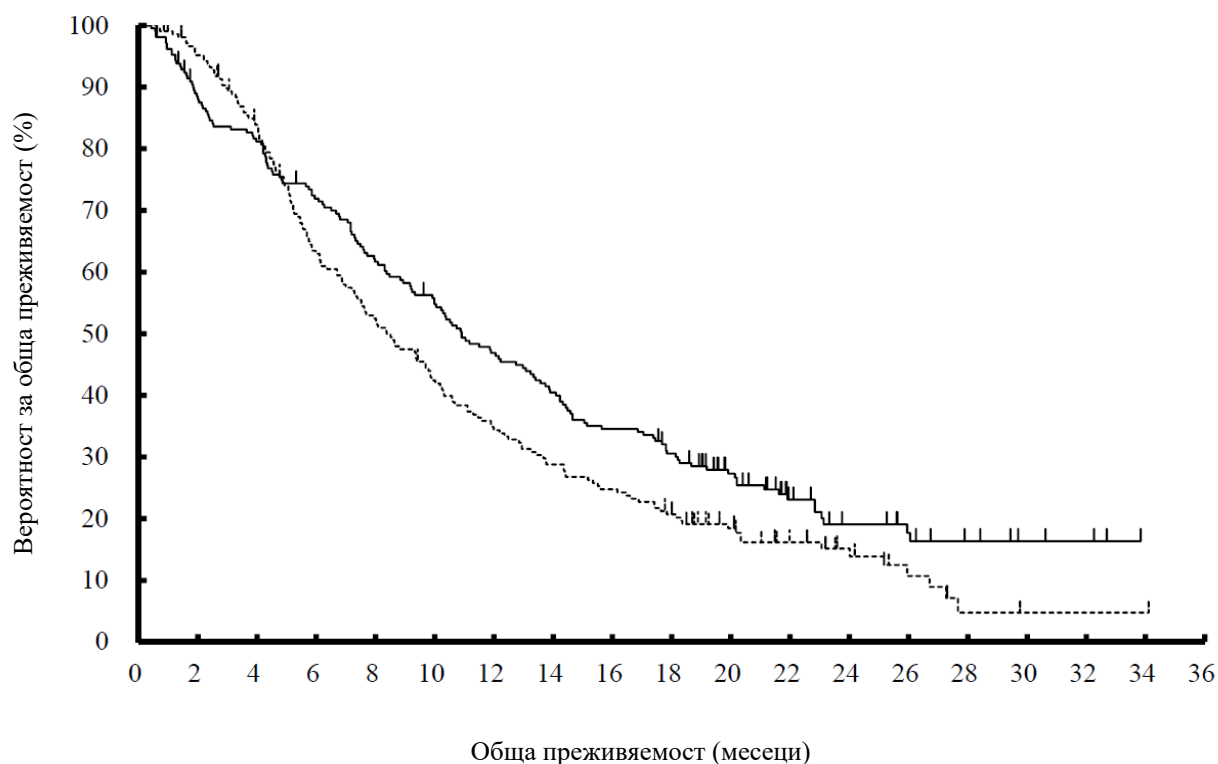
^b На базата на стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^c На базата на стратифициран log-rank тест.

^d На базата на анализ на набор от оценени отговори (Response Evaluable Set, RES), n = 171 в групата на ниволумаб и n = 158 в групата на избор на изследователя.

^e Незначителен, p-стойност 0,6323.

Фигура 29: Криви на Kaplan-Meier за OS (ONO-4538-24/CA209473)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Избор на изследователя

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

———— Ниволумаб - - - - - Избор на изследователя

От 419 пациенти 48% са имали туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Останалите 52% от пациентите са имали туморна PD-L1 експресия $< 1\%$. Коефициентът на риск (HR) за OS е 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) с медиана на преживяемост 10,9 и 8,1 месеца съответно в рамото на ниволумаб и рамото на избор на изследователя за химиотерапия с таксани в подгрупата с PD-L1 положителни тумори. В OSCC подгрупата с PD-L1 отрицателни тумори HR за OS е 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) с медиана на преживяемост съответно 10,9 и 9,3 месеца за рамото на ниволумаб и рамото на химиотерапия.

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход

Състав за интравенозно приложение

Безопасността и ефикасността на монотерапията с ниволумаб за адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход е оценена в многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209577).

Проучването включва възрастни пациенти, които са получили CRT, последвано от пълна хирургична резекция на карцином в рамките на 16 седмици преди рандомизацията и които са имали остатъчно патологично заболяване, потвърдено от изследователя, с поне ypN1 или ypT1. Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , които не са получавали едновременно CRT преди операция, с резектабилно заболяване в стадий IV, активно автоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Пациентите са включени независимо от нивото на PD-L1 експресия.

Общо 794 пациенти са рандомизирани 2:1 да получат или ниволумаб 240 mg (n = 532), или плацебо (n = 262). На пациентите се прилага интравенозно ниволумаб в продължение на

30 минути на всеки 2 седмици в продължение на 16 седмици, последвано от 480 mg инфузия в продължение на 30 минути на всеки 4 седмици, започвайки на седмица 17. Пациентите получават плацебо в продължение на 30 минути със същата схема на дозиране като ниволумаб. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 туморен статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен или неоценен), патологичен статус на лимфните възли (положителен $\geq$ ypN1 спрямо отрицателен ypN0) и хистология (плоскоклетъчен спрямо аденокарцином). Лечението продължава до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или до обща продължителност 1 година. Измерителят на първичния резултат за ефикасност е преживяемост без заболяване (DFS), оценен от изследователя, определен като времето между датата на рандомизация и датата на първия рецидив (локален, регионален или отдалечен от първично резекционното място) или смърт, от каквато и да е причина, което от двете настъпи първо. Пациентите на лечение са подложени на образна диагностика за рецидив на тумора на всеки 12 седмици в продължение на 2 години и минимум по едно сканиране на всеки 6 до 12 месеца за години от 3 до 5.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 26-86) с $36\% \geq 65$ години и $5\% \geq 75$ години. По-голямата част от пациентите са бели (82%) и мъже (85%). Исходният функционален статус по ECOG е 0 (58%) или 1 (42%).

При първичния предварително определен междинен анализ (минимум 6,2 месеца и медиана на проследяване 24,4 месеца), проучването демонстрира статистически значимо подобрение на DFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в сравнение с плацебо. Медианата на DFS, определена от изследователя е 22,41 месеца (95% CI: 16,62; 34,00) за ниволумаб спрямо 11,04 месеца (95% CI: 8,34; 14,32) за плацебо, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p -стойност $< 0,0003$. Първичният анализ на DFS включва цензуриране за ново противотуморно лечение. Резултатите за DFS със и без цензуриране за ново противотуморно лечение са консистентни. В актуализиран описателен DFS анализ при проследяване минимум 14 месеца и медиана на проследяване 32,2 месеца, подобрението на DFS е потвърдено. Резултатите за ефикасност от този описателен вторичен анализ са показани в Таблица 41 и Фигура 30.

Таблица 41: Резултати за ефикасност (CA209577)

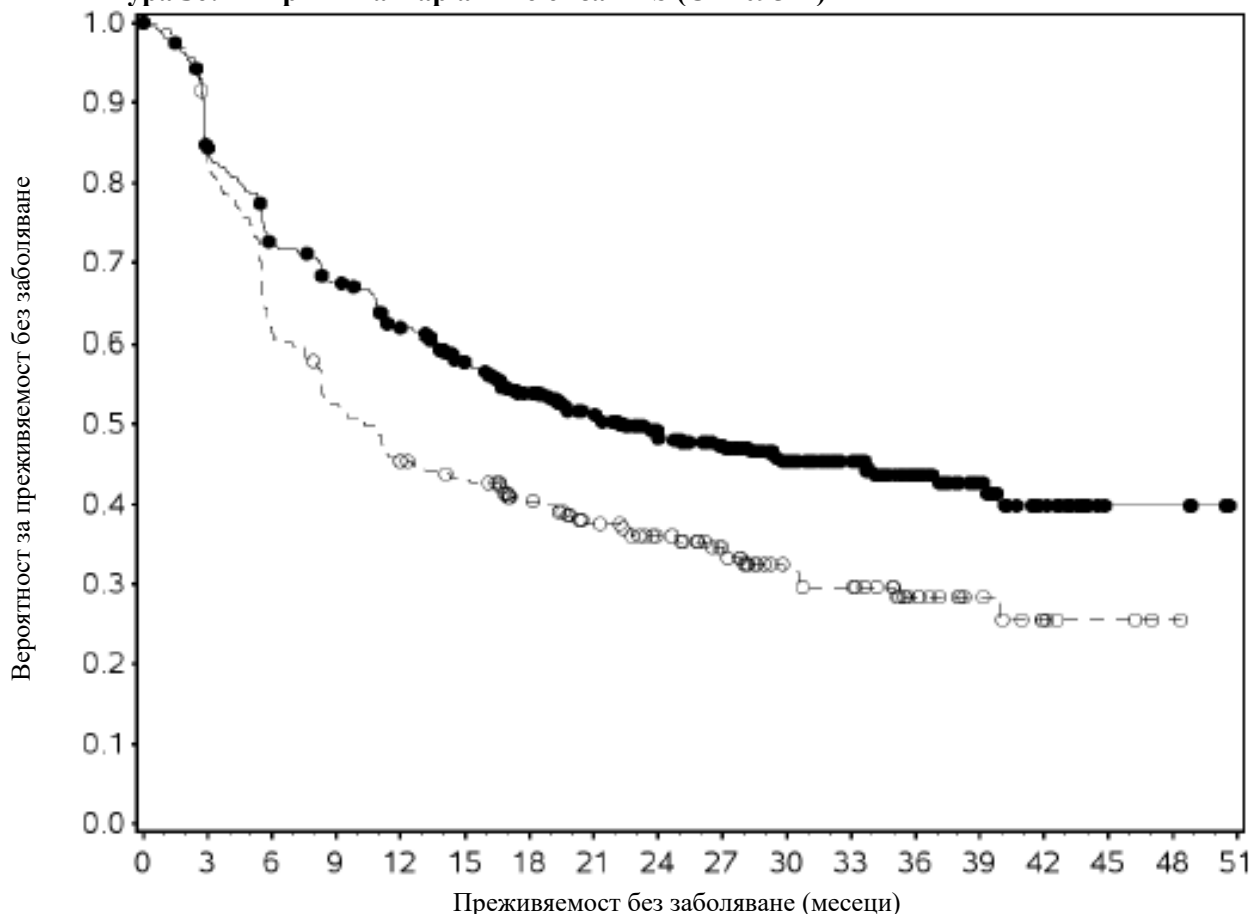
	ниволумаб (n = 532)	плацебо (n = 262)
Преживяемост без заболяване^a с минимално проследяване 14 месеца^b		
Събития (%)	268 (50)	171 (65)
Коефициент на риска (95% CI) ^c	0,67 (0,55; 0,81)	
Медиана (95% CI) (месеци)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Честота (95% CI) на 6 месеца	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Честота (95% CI) на 12 месеца	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Честота (95% CI) на 24 месеца	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a На база всички рандомизирани пациенти.

^b На база стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^c Описателен анализ на база дата на заключване на данните: 18 февруари 2021 г.

Фигура 30: Криви на Kaplan-Meier за DFS (CA209577)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб

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

Плацебо

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

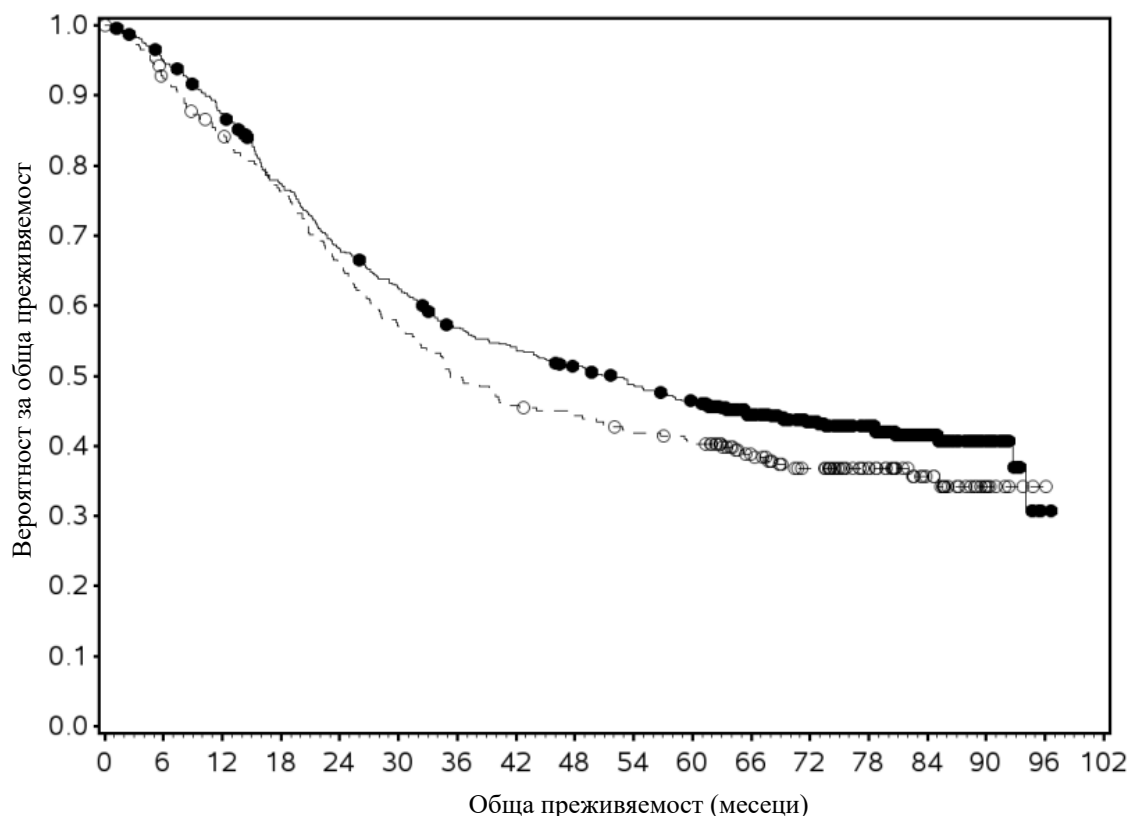
—●— Ниволумаб (събития: 268/532), медиана и 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Плацебо (събития: 171/262), медиана и 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Въз основа на дата на заключване на данните: 18 февруари 2021 г., минимално проследяване 14 месеца

При окончателния анализ на OS с минимално проследяване 60 месеца HR за OS е 0,85 (95,87% CI: 0,70; 1,04), р-стойност = 0,1064. Медианата на OS е 51,71 (95% CI: 41,03; 61,63) месеца в рамото на ниволумаб в сравнение с 35,25 (95% CI: 30,72; 48,76) месеца в рамото на плацебо. Кривите на Kaplan-Meier за OS с минимално проследяване 60 месеца са показани на Фигура 31.

Фигура 31: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA209577)



Ниволумаб

532 501 460 402 354 325 292 278 261 244 230 185 150 111 59 22 1 0

Плацебо

262 239 217 195 168 146 127 117 112 105 101 80 64 46 26 8 1 0

—●— Ниволумаб (събития: 299/532), медиана и 95% CI: 51,71 (41,03; 61,63)

---○--- Плацебо (събития: 162/262), медиана и 95% CI: 35,25 (30,72; 48,76)

Въз основа на дата на заключване на данните: 17 декември 2024 г., минимално проследяване 60 месеца

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода

Състав за интравенозно приложение

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 240 mg на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици, в комбинация с химиотерапия (вж. по-долу избраните доза и схема на прилагане на ниволумаб в зависимост от използвания химиотерапевтичен режим) са оценени в рандомизирано, открито проучване фаза 3 (CA209649). Проучването включва възрастни пациенти (на възраст 18 години или повече) с нелекуван преди това, напреднал или метастатичен аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, без предходно системно лечение (в това число инхибитори на HER2), както и ECOG скор за функционалното състояние 0 или 1. Пациентите са включени независимо от техния PD-L1 туморен статус и туморната PD-L1 експресия се определя с помощта на PD-L1 IHC 28-8 pharmDx анализ. Ретроспективно повторно оценяване на туморния PD L1 статус на пациентите с помощта на CPS е проведено с използването на оцветени с PD-L1 туморни проби, използвани за рандомизацията. Пациенти с известни HER2 положителни тумори, които са имали изходен скор по ECOG ≥ 2 , нелекувани метастази в централната нервна система или които са имали активно, известно или подозирано аутоимунно заболяване или заболявания, изискващи системна имunosупресия, са изключени от проучването. Общо 643 пациенти с HER2 неопределен статус (40,3% от изследваната популация) са включени в проучването. Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 туморен статус ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределен), регион (Азия спрямо САЩ спрямо останалия свят), функционален статус по

ECOG (0 спрямо 1) и схемата на химиотерапия. Химиотерапията се състои от FOLFOX (флуороурацил, левковорин и оксалиплатин) или СареОХ (капецитабин и оксалиплатин).

Общо 1 581 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб в комбинация с химиотерапия, или химиотерапия. От тях 955 пациенти имат комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 ; 473 в групата с ниволумаб плюс химиотерапия и 482 в групата с химиотерапия. Пациентите в групата с ниволумаб плюс химиотерапия получават или ниволумаб в доза 240 mg чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в комбинация с FOLFOX (оксалиплатин 85 mg/m², левковорин 400 mg/m² и флуороурацил 400 mg/m² интравенозно на ден 1 и флуороурацил 1200 mg/m² интравенозно чрез непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа дневно или според местния стандарт на ден 1 и 2) веднъж на 2 седмици, или ниволумаб в доза 360 mg чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в комбинация с СареОХ (оксалиплатин 130 mg/m² интравенозно на ден 1 и капецитабин 1000 mg/m² перорално два пъти дневно в дни 1-14) веднъж на 3 седмици. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или в продължение на до 24 месеца само за ниволумаб. При пациенти, които са получавали ниволумаб плюс химиотерапия, и при които химиотерапията е прекратена, е позволено монотерапията с ниволумаб да продължи при 240 mg на всеки 2 седмици, 360 mg на всеки 3 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици до 24 месеца след началото на лечението. Оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици до седмица 48 включително, след което веднъж на всеки 12 седмици.

Исходните характеристики като цяло са балансирани между групите на лечение. При пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 , средната възраст е 62 години (диапазон: 18-90), 11% са на възраст ≥ 75 години, 71% са мъже, 25% са азиатци и 69% са бели. Исходният функционален статус по ECOG е 0 (42%) или 1 (58%). Локализацията на тумора се разпределя като стомах (70%), гастроезофагеален преход (18%) и хранопровод (12%).

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (чрез BICR) и OS, оценени при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 , въз основа на PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване са OS при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 1 и при всички рандомизирани пациенти; другите крайни точки включват ORR (BICR) при комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 и при всички рандомизирани пациенти. При първичния предварително определен анализ, с минимално проследяване 12,1 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS и PFS при пациенти с комбиниран положителен PD-L1 скор ≥ 5 . Медианата на OS е 14,4 месеца (95% CI: 13,1; 16,2) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 11,1 месеца (95% CI: 10,0; 12,1) за химиотерапия (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p-стойност < 0,0001). Медианата на PFS е 7,69 месеца (95% CI: 7,03; 9,17) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 6,05 месеца (95% CI: 5,55; 6,90) за химиотерапия (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p-стойност < 0,0001). Честотата на общ отговор е 60% (95% CI: 55; 65) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия спрямо 45% (95% CI: 40; 50) за химиотерапия.

При актуализиран описателен анализ с минимално проследяване 19,4 месеца, подобренията на OS са в съответствие с първичния анализ. Резултатите от ефикасността са показани в Таблица 42 и Фигури 32 и 33.

Таблица 42: Резултати от ефикасността при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 473)	химиотерапия (n = 482)
Минимално проследяване 19,4 месеца ^a		
Обща преживяемост		
Събития	344 (73%)	397 (82%)
Коефициент на риска (95% CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Честота (95% CI) на 12 месеца	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 473)	химиотерапия (n = 482)
Преживяемост без прогресия^г		
Събития	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Коефициент на риска (95% CI) ^б	0,68 (0,59; 0,79)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^в	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Честота (95% CI) на 12 месеца	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Честота на обективен отговор, n^{г,д}		
(95% CI)	227/378 (60%) (54,9; 65,0)	176/390 (45%) (40,1; 50,2)
Пълен отговор	12,2%	6,7%
Частичен отговор	47,9%	38,5%
Продължителност на отговора^{г,д}		
Медиана (95% CI) (месеци) ^в	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^а Описателен анализ въз основа на дата на заключване на данните: 04 януари 2021 г.

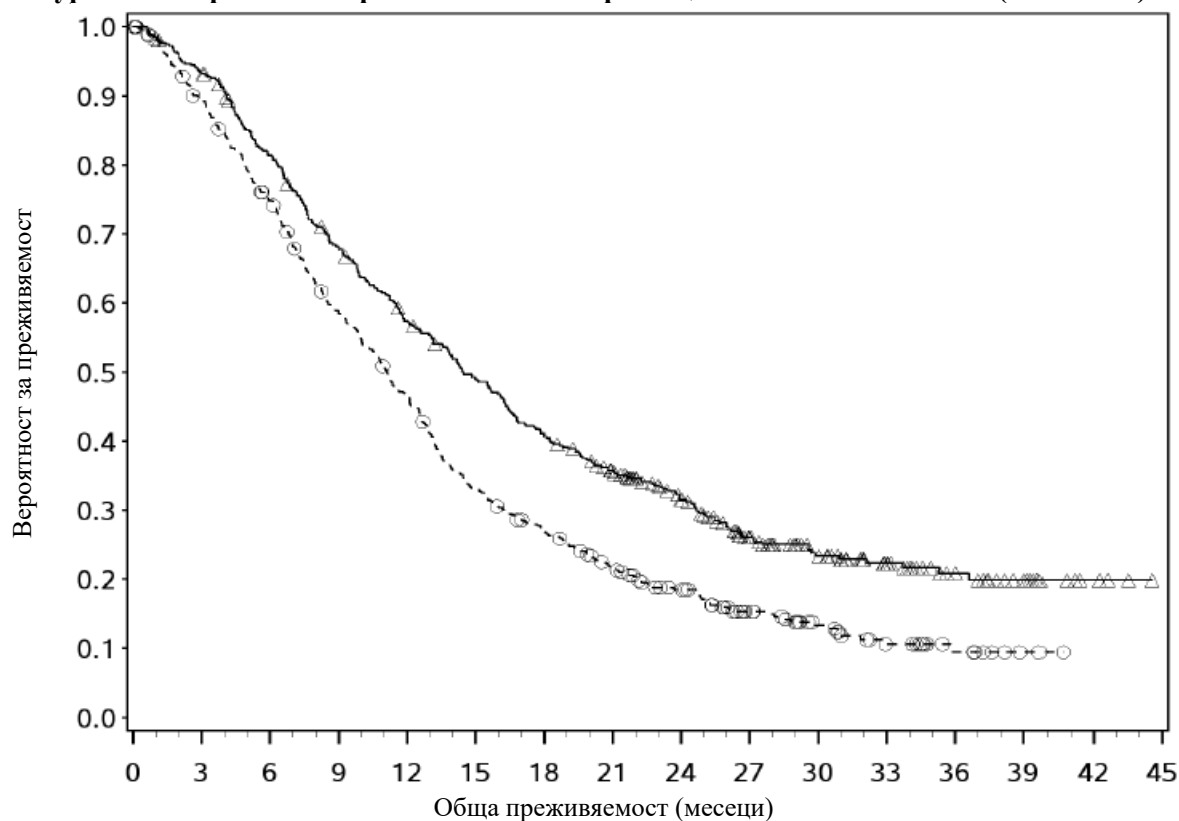
^б Въз основа на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска

^в Оценка по Kaplan-Meier

^г Потвърдено от BICR

^д Въз основа на пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво

Фигура 32: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

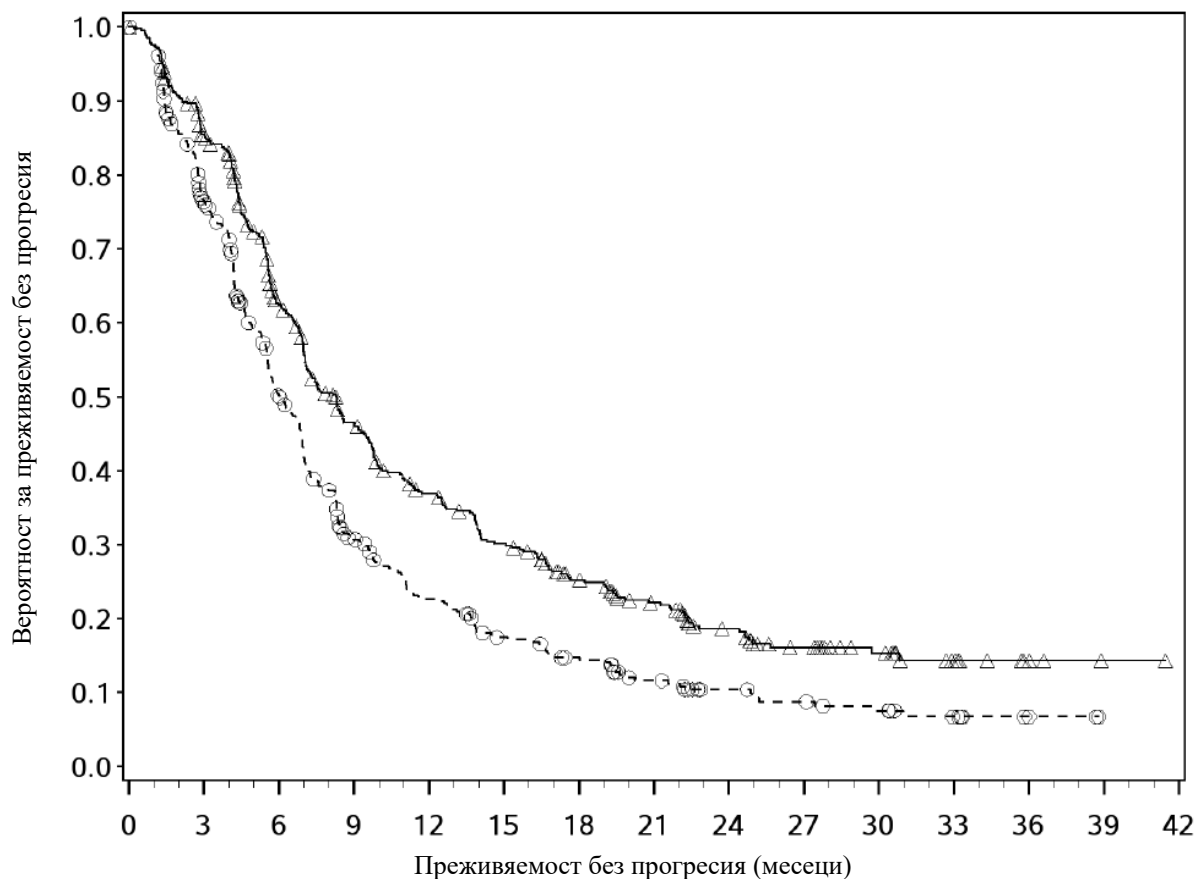
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 344/473), медиана и 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Химиотерапия (събития: 397/482), медиана на 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Минимално проследяване 19,4 месеца

Фигура 33: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациентите с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + химиотерапия

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

Химиотерапия

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

—△— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 342/473), медиана и 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Химиотерапия (събития: 397/482), медиана и 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Минимално проследяване 19,4 месеца

Хепатоцелуларен карцином

Състав за интравенозно приложение

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици, за най-много до 4 дози, последвано от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици при първата линия на лечение на нерезектабилен или напреднал хепатоцелуларен карцином (HCC) са оценени в рандомизирано, активно-контролирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099DW). В проучването са включени възрастни пациенти (18 години или повече) с хистологично потвърден HCC, клас A по Child-Pugh, скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG, и без предходна системна терапия за напреднало заболяване. Преди включването не се изисква езофагогастродуоденоскопия. В проучването са включени възрастни, чието заболяване е неподатливо или прогресира след хирургични и/или локорегионални терапии. Разрешена е предходна неoadjuvantна или адjuvantна системна терапия. От проучването са изключени пациентите с активно аутоимунно заболяване, мозъчни или лептоменингеални метастази, предходна чернодробна трансплантация, анамнеза на чернодробна енцефалопатия (в рамките на 12 месеца от рандомизацията), клинично значим асцит, медицински заболявания, изискващи системна имunosupresия, инфекция с HIV или активна съпътстваща инфекция с вируса на хепатит В

(HBV) и вируса на хепатит С (HCV) или HBV и вируса на хепатит D (HDV). Рандомизацията е стратифицирана по етиология (HBV спрямо HCV спрямо невирусна), макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение (налично или отсъстващо) и нива на алфа-фетопротеин (≥ 400 или < 400 ng/ml).

Общо 668 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с ипилимумаб ($n = 335$) или по избор на изследователя ($n = 333$) ленватиниб или сорафениб. В рамките с избор на изследователя 85% и 15% от лекуваните пациенти получават съответно ленватиниб или сорафениб. Пациентите в рамките на ниволумаб плюс ипилимумаб получават ниволумаб 1 mg/kg на всеки 3 седмици в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици, за най-много до 4 дози, последвани от монотерапия с ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици. Пациентите в рамките с избор на изследователя получават ленватиниб 8 mg перорално ежедневно (ако телесното тегло е < 60 kg) или 12 mg перорално ежедневно (ако телесното тегло е ≥ 60 kg) или сорафениб 400 mg перорално два пъти дневно. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца. Пациентите, които са прекратили комбинираната терапия поради нежелана реакция, приписвана на ипилимумаб, са получили право да продължат с ниволумаб като самостоятелно лечение. Оценки на тумора са направени на изходното ниво, след рандомизирането на седмица 9 и седмица 16, след което на всеки 8 седмици до 48 седмици, и след това на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването, прекратяване на лечението или започване на последваща терапия.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон: 20 до 89), като 53% са ≥ 65 години и 16% са ≥ 75 години, 53% от пациентите са бели, 44% са от азиатски произход, 2,2% от пациентите са чернокожи и 82% са мъже. Скорът за функционален статус по скалата на ECOG на изходно ниво е бил 0 (71%) или 1 (29%). Тридесет и четири процента (34%) от пациентите имат инфекция с HBV, 28% са с HCV инфекция и 36% са с доказателства за HBV или HCV инфекция. Деветнадесет процента (19%) от пациентите са с алкохолно чернодробно заболяване и 11% са с неалкохолно мастно чернодробно заболяване. По-голямата част от пациентите имат BCLC стадий C (73%) на изходното ниво, 19% имат стадий B, а 6% – стадий A. Пациентите със скорове по Child-Pugh 5, 6 и ≥ 7 са съответно 77%, 20% и 3%. Общо 54% от пациентите са с екстрахепатално разпространение; 25% са с макроваскуларна инвазия; а 33% са с нива на AFP ≥ 400 μ g/l.

Изпитването демонстрира статистически значима полза по отношение на OS и ORR при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб в сравнение с избора на изследователя на ленватиниб или сорафениб. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 43 и Фигура 34.

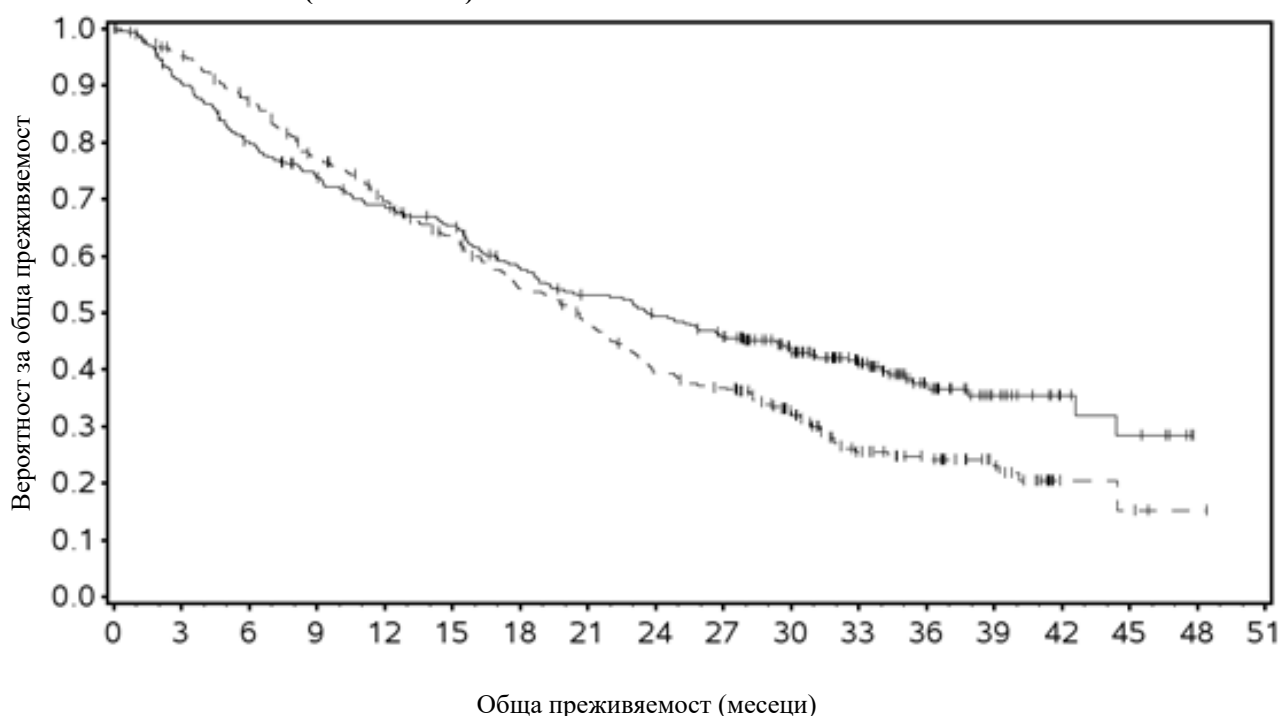
Таблица 43: Резултати за ефикасност при първа линия HCC (CA2099DW)^a

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 335)	ленватиниб или сорафениб (n = 333)
Обща преживяемост		
Събития	194 (58%)	228 (68%)
Медиана (месеци)	23,7	20,6
(95% CI)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Коефициент на риска (95% CI) ^б	0,79 (0,65; 0,96)	
p-стойност ^б	0,0180	
Честота на обективен отговор, n (%) ^г	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-стойност ^д	< 0,0001	
Пълен отговор (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Частичен отговор (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 335)	ленватиниб или сорафениб (n = 333)
Продължителност на отговора (месеци)^г		
Медиана (95% CI)	30,4 (21,2; N.A.)	12,9 (10,2; 31,2)

- ^а Минимално проследяване 26,8 месеца. Медиана на проследяване 35,2 месеца.
- ^б Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.
- ^в На базата на 2-странен стратифициран log-rank тест. Граница за статистическа значимост: р-стойност $\leq 0,0257$.
- ^г Оценена чрез BICR с използване на RECIST, версия 1.1.
- ^д На базата на 2-странен стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel. Граница за статистическа значимост: р-стойност $\leq 0,025$.

Фигура 34: Крива на Kaplan-Meier на OS при първа линия на лечение на пациенти с HCC (CA2099DW)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Избор на изследователя

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Ниволумаб + ипилимумаб (събития: 194/335), медиана и 95% CI: 23,66 (18,33; 29,44)
 ---+--- Ленватиниб или сорафениб (събития: 228/333), медиана и 95% CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Педиатрична популация

Състав за подкожно приложение

Не са провеждани специални проучвания на OPDIVO инжекционен разтвор при педиатрични пациенти.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с OPDIVO инжекционен разтвор за подкожно приложение във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на малигнени неоплазми (с изключение на неоплазми в централната нервна система, неоплазми в хематопоетичната и

лимфоидната тъкан, различни от Ходжкинов лимфом) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

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 SCCN, адювантно лечение на меланом и адювантно лечение на ОС или GEJC са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на ниволумаб инжекционен разтвор е оценена чрез използване на популационен ФК подход. ФК е проучена при доза 1 200 mg, приложени като многократни дози на всеки 4 седмици.

Серумната концентрация на ниволумаб, осреднена в продължение на 28 дни (C_{avgd28}) показва неинфериорност на ниволумаб за подкожно приложение (77,4 $\mu\text{g/ml}$) спрямо ниволумаб за интравенозно приложение (36,9 $\mu\text{g/ml}$) със съотношение на геометричните средни стойности 2,098 (90% CI: 2,001; 2,200). Минималната серумна концентрация в стационарно състояние на ниволумаб (C_{minss}) показва неинфериорност на ниволумаб за подкожно приложение (122,2 $\mu\text{g/ml}$) спрямо ниволумаб за интравенозно приложение (68,9 $\mu\text{g/ml}$) със съотношение на геометричните средни стойности 1,774 (90% CI: 1,633; 1,927).

Абсорбция

Средната константа на скорост на абсорбция (K_a) и бионаличността (F) на ниволумаб инжекционен разтвор са съответно 0,0123 hr^{-1} (или 0,295 ден $^{-1}$) и 78,8%. Пиковите концентрации се достигат до около 6 дни.

Разпределение

Геометричният среден (CV%) обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е 6,32 l (21,3%).

Елиминиране

Клирънсът (CL) при хора на ниволумаб инжекционен разтвор се понижава с течение на времето, със средно максимално понижение от изходните стойности (CV%) от 24,6% (15,8%), водещо до геометричен среден (CV%) клирънс в стационарно състояние (CL_{ss}) 7,18 ml/h (52,3%) при пациенти с RCC; понижението на CL_{ss} не се счита за клинично значимо.

Геометричният среден (CV%) елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е 26,5 дни (32,1%).

Специални популации

Следните фактори не оказват клинично значим ефект върху бионаличността на ниволумаб инжекционен разтвор: пол и функционален статус. Следните фактори не оказват клинично значим ефект върху клирънса на ниволумаб инжекционен разтвор: телесно тегло (35 до 153 kg), пол, eGFR (24 до 124 ml/min/1,73 m²) или функционалният статус.

Бъбречно увреждане

При популационни фармакокинетични анализи ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на ниволумаб за интравенозно приложение е оценен при пациенти с леко ($\text{GFR} < 90$ и ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), умерено ($\text{GFR} < 60$ и ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), или тежко ($\text{GFR} < 30$ и ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{GFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342). 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

При популационни фармакокинетични анализи ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на ниволумаб за интравенозно приложение е оценен при пациенти с различни видове тумори (NSCLC, SCLC, меланом, RCC, SCCHN, UC, GC и cHL) с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $1,0 \times$ до $1,5 \times$ ГГН или $AST > ГГН$ според определените от Националния онкологичен институт (National Cancer Institute) критерии за чернодробна дисфункция, $n = 351$) и при пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5 \times$ до $3 \times$ ULN и каквото и да е отклонение в AST ; $n = 10$) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин и $AST \leq ГГН$; $n = 3\,096$). Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане и с нормална чернодробна функция. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с HCC (леко чернодробно увреждане: $n = 152$; умерено чернодробно увреждане: $n = 13$). Ниволумаб не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН с каквото и да е отклонение в AST) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели на бременност при мишки е установено, 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 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.

Състав за подкожно приложение

Хиалуронидазата се открива в повечето тъкани в организма. Неклиничните данни за рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хора на база на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително фармакологични крайни точки за безопасност. Проучвания за репродуктивна токсичност с gHuPH20 показват ембрио-фетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

Хистидин

Хистидинов хидрохлорид монохидрат

Захароза

Пентетова киселина

Полисорбат 80 (E433)

Метионин

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Съхранение в спринцовка

От микробиологична гледна точка след прехвърляне от флакона в спринцовката лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, тъй като не съдържа антимикубни консерванти или бактериостатични средства. Ако не се използва незабавно, OPDIVO инжекционен разтвор, прехвърлен в спринцовка, може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C, защитен от светлина за период до 7 дни и/или при стайна температура от 20°C до 25°C и на стайна светлина до 8 часа. Да се изхвърли, ако периодът на съхранение превиши тези граници. По време на приготвянето на спринцовката за инжекция трябва да се осигурят асептични условия.

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.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPDIVO 300 mg инжекционен разтвор: Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово виолетово отчупващо се капаче, съдържащ 2,5 ml инжекционен разтвор.

OPDIVO 600 mg инжекционен разтвор: Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово оранжево отчупващо се капаче, съдържащ 5 ml инжекционен разтвор.

Опаковка с един флакон.

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 на спринцовката

OPDIVO инжекционен разтвор е само за еднократна употреба и е готов за употреба.

OPDIVO инжекционен разтвор НЕ трябва да се разрежда или смесва с други лекарствени продукти.

OPDIVO инжекционен разтвор е съвместим с полипропилен, поликарбонат, полиетилен, полиуретан, поливинилхлорид, флуориран етилен пропилен и неръждаема стомана.

OPDIVO инжекционен разтвор трябва да е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт разтвор. Преди употреба проверете визуално и изхвърлете, ако цветът е променен или съдържа видими частици, различни от няколко полупрозрачни до бели частици.

Не разклащайте флакона.

Изчислете подходящия брой флакони OPDIVO инжекционен разтвор, необходими на базата на предписаната доза.

Оставете флакона(ите) да достигнат стайна температура, преди да изтеглите дозата.

За изтегляне на лекарствения продукт от флакона са необходими спринцовка и игла за прехвърляне. OPDIVO инжекционен разтвор може да се прилага подкожно, като се използва хиподермична инжекционна игла 23G-25G или набор за подкожно приложение (напр. с крилца/тип бъртерфлай).

Изтеглете необходимия обем 5 ml (600 mg), 7,5 ml (900 mg) или 10 ml (1 200 mg) според препоръчителната доза.

Хиподермичната игла за инжектиране трябва да се постави на спринцовката непосредствено преди приложението, за да се избегне запушване.

Препоръчва се предварително приготвената доза да се използва незабавно.

Ако е необходимо съхранение (вж. точка 6.3), поставете капачка на върха на спринцовката преди съхранение.

Ако е съхраняван в хладилник, оставете разтворът да достигне стайна температура преди приложение.

Изхвърляне

Изхвърлете неизползвания разтвор, останал във флакона.

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/005
EU/1/15/1014/006

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

Дата на първо разрешаване: 19 юни 2015 г.
Дата на последно подновяване: 23 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на (ПАДБ) 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)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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**

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 картата за пациента.

- **Картата 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): 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/висок 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.	До 28 февруари 2027 г.
2. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел да се характеризира допълнително ефикасността на ниволумаб като адювантно лечение на възрастни пациенти с мускулно-инвазивен уротелен карцином, ПРУ трябва да представи данните за OS от втория междинен анализ и окончателния анализ на OS от фаза 3 на проучване CA209274 при PD-L1 $\geq$ 1% популацията.	До 31 декември 2027 г.
3. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел да се охарактеризира допълнително ефикасността на ниволумаб като адювантно лечение при възрастни пациенти и юноши на и над 12 години с меланом стадий IIB или IIC, ПРУ трябва да представи данните от 5-годишния анализ на OS от проучване фаза III CA20976K.	До 31 май 2027 г.

Описание	Срок
4. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел да се охарактеризира допълнително дългосрочната ефикасност на OPDIVO в комбинация с платина-базирана химиотерапия като неоадювантно лечение, последвано от OPDIVO монотерапия като адювантна терапия за лечение на резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб с висок риск от рецидив при възрастни пациенти, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$, ПРУ трябва да подаде резултатите от окончателния анализ на OS от проучване CA20977T, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза III.	До 30 юни 2027 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)

Всеки ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 12 ml съдържа 120 mg ниволумаб.
Всеки 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 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции

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
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 флакон

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

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.
Само за еднократна употреба.

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**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

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

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

EU/1/15/1014/004 120 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

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 300 mg инжекционен разтвор
ниволумаб

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

Всеки флакон съдържа 300 mg ниволумаб в 2,5 ml разтвор.
Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80, метионин, вода за инжекции. Преди употреба вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

300 mg/2,5 ml

1 флакон

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

Само за подкожно приложение.
За еднократна употреба.

**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

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

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

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 600 mg инжекционен разтвор
ниволумаб

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

Всеки флакон съдържа 600 mg ниволумаб в 5 ml разтвор.
Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80, метионин, вода за инжекции. Преди употреба вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

600 mg/5 ml

1 флакон

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

Само за подкожно приложение.
За еднократна употреба.

**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

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml стерилен концентрат
ниволумаб

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

Всеки ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 12 ml съдържа 120 mg ниволумаб.
Всеки 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 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стерилен концентрат

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

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

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. приложение
Само за еднократна употреба.

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

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
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1014/003 240 mg флакон
EU/1/15/1014/004 120 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**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**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 ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

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

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

OPDIVO 300 mg инжекционен разтвор
ниволумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

OPDIVO 600 mg инжекционен разтвор
ниволумаб
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

600 mg/5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

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 картата на пациента 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:

- напреднал меланом (вид рак на кожата) при възрастни и юноши на и над 12 години
- меланом след пълно хирургично отстраняване при възрастни и юноши на и над 12 години (терапията след операция се нарича адювантно лечение)
- напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) при възрастни
- недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) преди отстраняването му или преди и след отстраняването му при възрастни (лечението преди операцията се нарича неоадювантна терапия; лечението след операцията се нарича адювантна терапия)
- злокачествен мезотелиом на плеврата (вид рак, който засяга обвивката на белия дроб) при възрастни
- напреднал бъбречноклетъчен карцином (напреднал рак на бъбреците) при възрастни
- напреднал класически Ходжкинов лимфом при възрастни и юноши на и над 12 години
- 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
- класически Ходжкинов лимфом, който се е появил отново или не се е повлиял от една предходна терапия при деца на възраст на и над 5 години, юноши и възрастни до 30 години
- рак на главата и шията в напреднал стадий при възрастни
- напреднал уротелен карцином (рак на пикочния мехур и пикочните пътища) при възрастни
- уротелен карцином след пълна резекция при възрастни
- напреднал колоректален рак (рак на дебелото черво или ректума) при възрастни
- напреднал езофагеален карцином (рак на хранопровода) при възрастни
- езофагеален карцином (рак на хранопровода) или карцином на гастроезофагеалния преход при възрастни с остатъчно патологично заболяване след химиолъчелечение, последвано от операция
- напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (рак на стомаха или хранопровода) при възрастни
- нерезектабилен или напреднал хепатоцелуларен карцином (чернодробен рак) 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 за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), който има способността да прекъсва активността на Т-клетките (вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система - естествената защита 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, на пикочния мехур, на дебелото черво, ректума, стомаха, хранопровода или гастроезофагеалния преход.

OPDIVO може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете и листовката на тези други лекарства. Ако имате въпроси относно тези лекарства, 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 неравномерен 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 коремна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- **Възпаление на черния дроб (хепатит)**. Признаците и симптомите на хепатит включват отклонения 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** (включващи хипофизната жлеза, щитовидната жлеза, паращитовидните жлези и надбъбречните жлези), които могат да повлияят на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите за нарушена функция на тези жлези включват изтощение (прекомерна уморяемост), промени в телесното тегло или главоболие, понижени нива на калций в кръвта и зрителни нарушения.
- **Диабет**, включително сериозен, понякога животозастрашаващ проблем, дължащ се на твърде висока киселинност на кръвта, вследствие на диабета (диабетна кетоацидоза). Симптомите могат да включват по-засилено от обикновено чувство на глад или жажда, нужда от по-често уриниране, загуба на тегло, чувство на умора или затруднено мислене, сладникав или плодов дъх, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта, гадене или повръщане, болка в корема и дълбоко или учестено дишане.
- **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 белене 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 трансплантат на солиден орган.**
- **Реакция на присадката срещу приемателя.**
- **Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза.** Рядко заболяване, при което имунната система произвежда твърде много от иначе нормалните клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бърбечено нарушение и проблеми със сърцето.
- **Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис:** припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит), което може да предизвика болка в гърдите, задух, неравномерен и/или учестен пулс; възпаление на мускулите (миозит), което може да предизвика мускулна болка; и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморемост (миастения гравис).

Трябва да кажете незабавно на 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 организъмът 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 приемали **лекарства, потискащи имунната система**;
- имате вид лимфом, наречен **нодуларен лимфоцитно-преобладаващ Ходжкинов лимфом (НЛПХЛ).**

OPDIVO действа върху имунната Ви система. Той може да предизвика възпаление в някои части на тялото Ви. Рискът от тези нежелани реакции може да бъде по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки). Възможно е също така да имате чести обостряния на автоимунното заболяване, които в повечето случаи са леки.

Усложнения от трансплантация на стволови клетки от донор (алогенна трансплантация) след лечение 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, с изключение на юноши на и над 12 години с меланом или нелекуван преди това класически Ходжкинов лимфом и деца на и над 5 години и юноши с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом.

Други лекарства и OPDIVO

Преди употребата на OPDIVO, трябва да кажете на 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, Вашият 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.

Трябва да кажете на 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 Вашият 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 OPDIVO 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

OPDIVO или OPDIVO в комбинация с ипилимумаб или други противоракови лекарства може слабо да повлияе способността за шофиране и работа с машини; все пак е необходимо повишено внимание при извършване на тези дейности, докато не се уверите, че OPDIVO 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 (основен компонент на готварска/трапезна сол) във всеки ml концентрат. OPDIVO съдържа 10 mg натрий на флакон с 4 ml, 25 mg натрий на флакон с 10 ml, 30 mg натрий на флакон с 12 ml или 60 mg натрий на флакон с 24 ml, което е еквивалентно съответно на 0,5%, 1,25%, 1,5% или 3% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,94 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 4 ml; 2,14 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 10 ml; 2,6 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 12 ml; и 5,0 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 24 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Основната информация от тази листовка ще намерите и в картата на пациента, предоставена от Вашия лекар. Важно е да носите тази карта на пациента и да я показвате на партньора си или на хората, които се грижат за Вас.

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 рак на кожата при юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg, препоръчителната доза е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици. За юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg препоръчителната доза е или 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 2 седмици, или 6 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на рак на кожата при възрастни и юноши на и над 12 години, 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 (фаза на самостоятелно прилагане) е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици при възрастни и юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg или 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 2 седмици, или 6 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 4 седмици за юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак на 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).

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

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на злокачествен мезотелиом на плеврата, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg, прилагана на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак на хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло, прилагана на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия (доксорубицин, винбластин и дакарбазин) за лечение на напреднал класически Ходжкинов лимфом при възрастни и юноши (на и над 12 години и с тегло най-малко 80 kg), препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg на всеки 2 седмици за 6 цикъла. За юноши на и над 12 години и с тегло под 80 kg препоръчителната доза OPDIVO е 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло на всеки 2 седмици за 6 цикъла.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на нерезектабилен или напреднал рак на черния дроб, препоръчителната доза OPDIVO е 1 mg ниволумаб на килограм телесно тегло за най-много 4 дози (фаза на комбинирано прилагане) в зависимост от лечението Ви. След това препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg, прилагана на всеки 2 седмици, или 480 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане) в зависимост от лечението Ви.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg, прилагана на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно и адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg, прилагана на всеки 3 седмици преди отстраняването му и 480 mg на всеки 4 седмици след операцията.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал рак на хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg, прилагана на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg, прилагана на всеки 3 седмици или 240 mg на всеки 2 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на уротелен карцином, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg ниволумаб на всеки 3 седмици за до 6 цикъла, последвано от монотерапия с OPDIVO, прилаган в доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg на всеки 3 седмици. След завършване на 2 цикъла на химиотерапия, OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg, прилагана на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с кабозантиниб за лечение на напреднал рак на бъбреците, препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg, прилагана на всеки 2 седмици, или 480 mg, прилагана на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с брентуксимаб ведотин за лечение на рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом, препоръчителната доза OPDIVO е 3 mg/kg на всеки 3 седмици за 4 до 6 цикъла.

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 за лечение на рак на кожата, рак на бъбреците в напреднал стадий или напреднал рак на дебелото черво или ректума, или нерезектабилен или напреднал рак на черния дроб, ще ви се прилага инфузия в продължение на повече от 30 минути, на всеки 3 седмици за най-много до 4 дози (фаза на комбинирано прилагане) в зависимост от лечението Ви. 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).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на злокачествен мезотелиом на плеврата, ще Ви се прилага като инфузия в продължение на период от 30 минути на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак на хранопровода, ще Ви бъде приложена инфузия за период от 30 минути, на всеки 2 или 3 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 3 седмици. Когато OPDIVO се прилага след операция като адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия (доксорубицин, винбластин и дакарбазин) за лечение на напреднал класически Ходжкинов лимфом, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 2 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал рак на хранопровода, ще Ви бъде приложена инфузия за период от 30 минути, на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, ще Ви бъде приложена инфузия за период от 30 минути на всеки 3 седмици или на всеки 2 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на уротелен карцином, ще Ви бъде приложена инфузия за период от 30 минути, на всеки 2, 3 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия за лечение на напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с кабозантиниб, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути или 60 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с брентуксимаб ведотин за лечение на рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом, ще Ви се прилага инфузия за период от 30 минути на всеки 3 седмици. За цикъл 1 на ден 1 ще Ви бъде приложен брентуксимаб ведотин, а на ден 8 ще Ви бъде приложен OPDIVO. За цикли 2-6 първо ще Ви бъде приложен брентуксимаб ведотин, последвано от OPDIVO най-малко 30 минути след завършване на инфузията брентуксимаб ведотин на същия ден.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия с доксорубицин, винбластин и дакарбазин, първо трябва да се приложи химиотерапията, последвана от OPDIVO в същия ден.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, първо ще Ви се прилага OPDIVO, последвано от другите лекарства.

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 да 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.

Моля прочетете внимателно листовката на другите лекарства, за да разберете употребата на тези лекарства. Ако имате въпроси относно тях, 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 OPDIVO.

Следните нежелани реакции са съобщени с OPDIVO, прилаган самостоятелно:

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

- Инфекции на горните дихателни пътища
- Намален брой червени кръвни клетки (които пренасят кислорода), бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- Намален апетит, високи нива на кръвната захар (хипергликемия)
- Главоболие
- Задух (диспнея), кашлица
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане, гадене, коремна болка, запек
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж
- Болка в мускулите, костите (мускулно-скелетна болка) и ставите (артралгия)
- Усещане за умора или слабост, повишена температура

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), бронхит
- Реакции, свързани с инфузията на лекарството, алергична реакция (включително и животозастрашаваща алергична реакция)
- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното тегло) свръхактивна щитовидна жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло), подуване на щитовидната жлеза
- Дехидратация, понижаване на телесното тегло, ниски нива на кръвната захар (хипогликемия)
- Възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), замаяност
- Замъглено зрение, сухота в очите
- Учестен сърдечен ритъм, нарушен сърдечен ритъм
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, който се характеризира с кашлица и затруднено дишане), течност около белите дробове
- Възпаление на червата (колит), афти и херпес (стоматит), сухота в устата
- Промени в цвета на кожата на петна (витилиго), суха кожа, зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата

- Възпаление на ставите (артрит)
- Бъбречна недостатъчност (включително внезапно спиране на функционирането на бъбреците)
- Болка, болка в гърдите, оток (подуване)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- Хронично заболяване, свързано с натрупване на клетки на възпалението в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза)
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, диабет
- Повишена киселинност на кръвта (метаболическа ацидоза)
- Увреждане на нервите, което води до изтръпване и слабост (полиневропатия), възпаление на нервите, причинено от това, че организъмът атакува собствените си клетки, което води до изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия)
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване)
- Възпаление на сърдечния мускул, възпаление на обвивката на сърцето и натрупване на течност около сърцето (перикардни нарушения), промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм
- Течност в белите дробове
- Възпаление на панкреаса (панкреатит), възпаление на стомаха (гастрит)
- Възпаление на черния дроб (хепатит), запушване на жлъчните пътища (холестаза)
- 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 (розацея), тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобно на обрива при морбили, които започват от крайниците, а понякога и по лицето и останалата част от тялото (мултиформен еритем), уртикария (сърбящ обрив)
- Възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост (ревматична полимиалгия)
- Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис: припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит); възпаление на мускулите (миозит); и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморяемост (миастения гравис)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните обвивки на мозъка и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Заболяване, което причинява възпаление или уголемяване на лимфните възли на шията (болест на Кикучи)
- Повишена киселинност на кръвта вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза), намалена функция на паращитовидните жлези
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гиле-Баре), загуба на защитната обвивка на нервите (демиелинизация), състояние, при което мускулите отслабват и се изморяват лесно (миастеничен синдром), възпаление на мозъка
- Възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрението (неврит на зрителния нерв)
- Възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Язва на тънките черва
- Тежко белене на кожата, което в някои случаи може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън),
- Заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които произвеждат телесни течности, например слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), болка в мускулите, болезненост или слабост в мускулите, които не са причинени от физическо усилие (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм (рабдомиолиза)

- Възпаление на бъбреците, възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)

Други нежелани реакции, за които се съобщава с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- Отхвърляне на трансплантат на солиден орган
- Група метаболитни усложнения, възникнали след лечение на рак, характеризирани се с високи нива на калий и фосфат в кръвта и ниски нива на калций в кръвта (тумор лизис синдром)
- Възпалително нарушение (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и тъпанчетата на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- Болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит/напречен миелит)
- Промени в която и да е област по кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (лихен склерозус (лихенова склероза) или други видове лихен)

Следните нежелани реакции са съобщени с **OPDIVO, прилаган в комбинация с други противоракови лекарства** (честотата и тежестта на нежеланите реакции могат да варират в зависимост от получаваната комбинация от противоракови лекарства):

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

- Инфекции на горните дихателни пътища
- Намален брой червени кръвни клетки (които пренасят кислород), бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- Алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното тегло), свръхактивна щитовидна жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло)
- Намален апетит, понижаване на телесното тегло, понижени нива на албумин в кръвта, високо (хипергликемия) или ниско (хипогликемия) ниво на кръвна захар
- Възпаление на нервите (причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), главоболие, замаяване, променено усещане за вкус
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Недостиг на въздух (диспнея), кашлица, променен глас (дисфония)
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), запек, повръщане, гадене, коремна болка, афти и херпеси (стоматит), лошо храносмилане (диспепсия)
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж, болка в ръцете или стъпалата: обрив или зачервяване на кожата, мравучкане и болезненост, развиващи се до симетрично зачервяване, подуване и болка предимно по дланите и ходилата (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия)
- Болки в ставите (артралгия), болка в мускулите и костите (мускулно-скелетна болка), мускулен спазъм
- Увеличено количество белтък в урината
- Усещане за умора или слабост, повишена температура, оток (подуване)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), бронхит, възпаление на окото (конюнктивит)
- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки, намаляване на неутрофилите с повишена температура
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет
- Дехидратация, намалени нива на фосфат в кръвта
- Усещания като изтръпване и мравучкане (парестезия)
- Шум в ушите (тинитус)
- Замъглено зрение, сухота в очите
- Учестен пулс, нарушен сърдечен ритъм, възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Образуване на кръвен съсирек в кръвоносен съд (тромбоза)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, което се характеризира с кашлица и затруднено дишане), натрупване на течност около белите дробове, кръвни съсиреци, кръвене от носа
- Възпаление на червата (колит), възпаление на панкреаса (панкреатит), сухота в устата, възпаление на стомаха (гастрит), болка в устата, хемороиди
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Промени в цвета на кожата на петна (включително витилиго), зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата, промяна на цвета на косата, уртикария (сърбящ обрив), промяна в цвета или необичайно потъмняване на кожата (хиперпигментация на кожата), суха кожа
- Възпаление на ставите (артрит), мускулна слабост, болки в мускулите
- Бъбречна недостатъчност (включително внезапно спиране на функционирането на бъбреците)
- Болка, болка в областта на гръдния кош, втрисане
- Усещане за общо неразположение

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишена киселинност на кръвта вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза)
- Повишена киселинност на кръвта
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилеи-Баре); увреждане на нервите, което води до изтръпване и слабост (полиневропатия); влачене на ходилото (перонеална невропатия); възпаление на нервите, причинено от това, че организмът атакува собствените си клетки, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия); слабост на мускулите и уморяемост без атрофия (миастения гравис или миастеничен синдром)
- Възпаление на мозъка
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване)
- Промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм, забавен сърдечен ритъм, възпаление на сърдечния мускул
- Перфорация на червата, възпаление на дванадесетопръстника, парене или болезнено усещане в езика (глосодиния)
- Тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (синдром на Стивънс-Джонсън), 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). Промени в която и да е област по кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (други видове лихен)
- Болезненост или слабост в мускулите, които не са причинени от физическо усилие (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, възпаление на мускулите, причиняващо болка и скованост (ревматична полимиалгия),

костно увреждане на челюстта, необичайно образуване на отвор между две части на тялото, като например между органи или кръвоносни съдове и други части (фистула)

- Възпаление на бъбреците, възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема.
- Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис: припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит); възпаление на мускулите (миозит); и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморяемост (миастения гравис)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на обвивките на главния мозък и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Хронично заболяване, свързано с натрупване на възпалителни клетки в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза)
- Намалена функция на парашитовидните жлези
- Група метаболитни усложнения, възникнали след лечение на рак, характеризиращи се с високи нива на калий и фосфат в кръвта и ниски нива на калций в кръвта (тумор лизис синдром)
- Възпалително нарушение (най-вероятно с автоимунен произход) засягащо очите, кожата и тъпанчетата на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- Възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрението (неврит на зрителния нерв)
- Възпаление на нервите
- Болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит/напречен миелит)
- Тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза), промени в която и да е област на кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (лихен склерозус (лихенова склероза))
- Хронично заболяване на ставите (спондилоартропатия), заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които произвеждат телесни течности, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), мускулен разпад (рабдомиолиза)
- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиаксия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Други нежелани реакции, за които се съобщава с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- Отхвърляне на трансплантат на солиден орган
- 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, може да причини промени в резултатите от изследванията, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишение на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на отпадния продукт билирубин)

- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- Повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините и на ензима, който разгражда нишестето
- Повишено или намалено количество на калций или калий
- Повишени или намалени нива на магнезий или натрий в кръвта
- Повишени нива на тиреоид-стимулиращия хормон
- Повишени нива на триглицеридите в кръвта
- Повишени нива на холестерола в кръвта

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.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ниволумаб.

Всеки флакон съдържа 40 mg (в 4 ml), 100 mg (в 10 ml), 120 mg (в 12 ml) или 240 mg (в 24 ml) ниволумаб.

- Другите съставки са натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции (вижте точка 2 „OPDIVO съдържа натрий“ и „OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)“).

Как изглежда OPDIVO и какво съдържа опаковката

OPDIVO концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта 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, 1 флакон от 12 ml или 1 флакон от 24 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Еспaña

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://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 възрастни е 240 mg или 480 mg и се прилага в зависимост от показанието, без значение от телесното тегло.

Меланом (напреднало или адювантно лечение) при юноши. Предписаната доза за юноши на и над 12 години и с тегло най-малко 50 kg е 240 mg или 480 mg. За юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg предписаната доза се изчислява 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 ниволумаб в mg, разделена на 10 (концентрацията на OPDIVO концентрат е 10 mg/ml).

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 (вж. по-горе).

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при злокачествен мезотелиом на плеврата

Предписаната доза за пациента е 360 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при напреднал колоректален рак

Предписаната доза за пациента може да се базира на телесното тегло (3 mg/kg) или да е 240 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при напреднал рак на хранопровода

Предписаната доза за пациента може да се базира на телесното тегло (3 mg/kg) или да е 360 mg, приложени независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при нерезектабилен или напреднал рак на черния дроб

Предписаната доза за пациента е базирана на телесното тегло (1 mg/kg).

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб

Предписаната доза за пациента е 360 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия (доксорубицин, винбластин и дакарбазин) при напреднал класически Ходжкинов лимфом

Предписаната доза за възрастни и юноши (на възраст на и над 12 години и с тегло най-малко 80 kg) е 240 mg.

Предписаната доза за юноши на и над 12 години и с тегло под 80 kg е въз основа на телесното тегло (3 mg/kg).

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при напреднал рак на хранопровода

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при аденокарцином на стомаха, гастроэзофагеалния преход или хранопровода

Предписаната доза за пациента е 360 mg или 240 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия

Предписаната доза за пациента е 360 mg, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб

Предписаната доза за пациента е 240 mg или 480 mg ниволумаб, независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с брентуксимаб ведотин

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

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 бледожълта 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 и показанието.**

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

Използвайте инфузионна система и стерилен, апиrogenен вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини, с размер на порите 0,2-1,2 µm.

OPDIVO инфузия е съвместима с:

- PVC опаковки
- Полиолефинови опаковки
- Стъклени бутилки
- PVC инфузионни системи
- Вградени филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата, промийте системата 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 трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят 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

Химическата и физическата стабилност при употреба от момента на приготвяне е показана, както следва (времената са с включен период на приложение):

Приготвяне на инфузията	Химическа и физическа стабилност при употреба	
	Съхранение при 2°C до 8°C, защитена от светлина	Съхранение при стайна температура (≤ 25°C) и на светло
Неразредена или разредена с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)	30 дни	24 часа (от общо 30 дни съхранение)
Разредена с инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%)	7 дни	8 часа (от общо 7 дни съхранение)

От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор за инфузия, независимо от разредителя, трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е по-дълго от 7 дни при 2°C до 8°C или 8 часа (от общо 7 дни съхранение) при стайна температура (≤ 25°C). По време на приготвянето на инфузията трябва да се осигурят асептични условия.

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.

Листовка: информация за потребителя

OPDIVO 300 mg инжекционен разтвор OPDIVO 600 mg инжекционен разтвор ниволумаб (nivolumab)

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 картата на пациента 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:

- напреднал меланом (вид кожен рак) при възрастни
- меланом след пълна резекция при възрастни (лечението след операция се нарича адювантна терапия)
- напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) при възрастни
- недребноклетъчен рак на белия дроб (вид рак на белия дроб) преди отстраняването му или и след отстраняването му при възрастни (лечението преди операцията се нарича неоадювантна терапия; лечението след операцията се нарича адювантна терапия)
- напреднал бърбечноклетъчен карцином (напреднал рак на бърбреците) при възрастни
- напреднал рак на главата и шията при възрастни
- напреднал уротелен карцином (рак на пикочния мехур и пикочните пътища) при възрастни
- уротелен карцином след пълна резекция при възрастни
- напреднал колоректален рак (рак на дебелото черво или ректума) при възрастни
- напреднал езофагеален карцином (рак на хранопровода) при възрастни
- езофагеален карцином (рак на хранопровода) или карцином на гастроезофагеалния преход при възрастни с остатъчно патологично заболяване след химиолъчелечение, последвано от операция
- напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (рак на стомаха или хранопровода) при възрастни.
- нерезектабилен или напреднал хепатоцелуларен карцином (чернодробен рак) 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 за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), който има способността да прекъсва активността на Т-клетките (вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система - естествената защита 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 ракови клетки, раковите клетки на главата и шията, на пикочния мехур, на дебелото черво, ректума, стомаха, хранопровода или гастроезофагеалния преход.

OPDIVO може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете и листовката на тези други лекарства. Ако имате въпроси относно тези лекарства, 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 неравномерен 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 коремна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- Възпаление на черния дроб (хепатит)**. Признаците и симптомите на хепатит включват отклонения 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** (включващи хипофизната жлеза, щитовидната жлеза, паращитовидните жлези и надбъбречните жлези), които могат да повлияят на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите за нарушена функция на тези жлези включват изтощение (прекомерна уморемост), промени в телесното тегло или главоболие, понижени нива на калций в кръвта и зрителни нарушения.
- Диабет**, включително сериозен, понякога животозастрашаващ проблем, дължащ се на твърде висока киселинност на кръвта, вследствие на диабета (диабетна кетоацидоза). Симптомите могат да включват по-засилено от обикновено чувство на глад или жажда, нужда от по-често уриниране, загуба на тегло, чувство на умора или затруднено мислене, сладникав или плодов дъх, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта, гадене или повръщане, болка в корема и дълбоко или учестено дишане.
- 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 белене 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 трансплантат на солиден орган.**
- Реакция на присадката срещу приемателя.**
- Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза**. Рядко заболяване, при което имунната система произвежда твърде много от иначе нормалните клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или

далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречно нарушение и проблеми със сърцето.

- **Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис:** припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит), което може да предизвика болка в гърдите, задух, неравномерен и/или учестен пулс; възпаление на мускулите (миозит), което може да предизвика мускулна болка; и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморяемост (миастения гравис).

Трябва да кажете незабавно на 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 организъмът 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 приемали **лекарства, потискащи имунната система.**

OPDIVO действа върху имунната Ви система. Той може да предизвика възпаление в някои части на тялото Ви. Рискът от тези нежелани реакции може да бъде по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки). Възможно е също така да имате чести обостряния на автоимунното заболяване, които в повечето случаи са леки.

Усложнения от трансплантация на стволови клетки от донор (алогенна трансплантация) след лечение 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 инжекционен разтвор не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

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, Вашият 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 Вашият 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 OPDIVO 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

OPDIVO или OPDIVO в комбинация с ипилимумаб може слабо да повлияе способността за шофиране и работа с машини; все пак е необходимо повишено внимание при извършване на тези дейности, докато не се уверите, че OPDIVO няма нежелани ефекти при Вас.

OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)

Това лекарство съдържа 1,25 mg полисорбат 80 във всеки 2,5 ml и 2,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 5 ml, което е еквивалентно на 5 mg/10 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Основната информация от тази листовка ще намерите и в картата на пациента, предоставена от Вашия лекар. Важно е да носите тази карта на пациента и да я показвате на партньора си или на хората, които се грижат за Вас.

3. Как да използвате OPDIVO

Какво количество OPDIVO се прилага

Когато OPDIVO се прилага самостоятелно като инжекция под кожата (подкожна инжекция), препоръчителната доза е или 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на рак на кожата, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инфузия във вена, е 1 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак на бъбрека, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инфузия във вена, е 3 mg ниволумаб на килограм от Вашето телесно тегло за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на напреднал рак на дебелото черво или ректума, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инфузия във вена, е 3 mg ниволумаб на килограм телесно тегло или 240 mg за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане) в зависимост от лечението Ви. След това препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане) в зависимост от лечението Ви.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на нерезектабилен или напреднал рак на черния дроб, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инфузия във вена, е 1 mg ниволумаб на килограм телесно тегло за до 4 дози (фаза на комбинирано прилагане) в зависимост от лечението Ви. След това препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане) в зависимост от лечението Ви.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал рак на хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици, прилагана като инжекция под кожата.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 600 mg на всеки 2 седмици или 900 mg на всеки 3 седмици като инжекция под кожата.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е 900 mg на всеки 3 седмици за 3 цикъла.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно и адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата е 900 mg ниволумаб на всеки 3 седмици за 4 цикъла (фаза на комбинирано прилагане) преди отстраняване и 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане) като инжекция под кожата.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на уротелен карцином, препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата 900 mg ниволумаб на всеки 3 седмици до 6 цикъла (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза OPDIVO, прилагана като инжекция под кожата, е или 600 mg на всеки 2 седмици, **или** 1 200 mg на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с кабозантиниб за лечение на напреднал рак на бъбреците, препоръчителната доза OPDIVO е 600 mg на всеки 2 седмици или 1 200 mg на всеки 4 седмици, прилагана като инжекция под кожата.

Как се прилага OPDIVO

Лечението с OPDIVO ще се прилага под наблюдението на лекар специалист. За получаване на необходимата доза може да е необходим повече от един флакон OPDIVO.

OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в продължение на 3 до 5 минути, на всеки 2 седмици, 3 седмици или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате. Лечението с OPDIVO ще продължи, докато имате полза от него или докато развиете непоносимост към лечението.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на рак на кожата, рак на бъбреците в напреднал стадий, напреднал рак на дебелото черво или ректума, или нерезектабилен или напреднал рак на черния дроб, ще Ви се прилага инфузия в продължение на 30 минути, на всеки 3 седмици за най-много 4 дози (фаза на комбинирано прилагане) в зависимост от лечението Ви. След това ще Ви се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в продължение на 3 до 5 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която Ви се прилага (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в комбинация с химиотерапия за неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, той ще се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 3 седмици (фаза на комбинирано прилагане). Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или

бедрото след операция за адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, той ще се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал рак на хранопровода, той ще се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 2 или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или езофагеален аденокарцином, той ще се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 2 или 3 седмици в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в комбинация с химиотерапия за лечение на уротелен карцином, той ще се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 3 седмици (фаза на комбинирано прилагане) и след това на всеки 2 или 4 седмици (фаза на самостоятелно прилагане), в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага като инжекция под кожата в областта на корема или бедрото в комбинация с кабозантиниб, ще Ви се прилага в продължение на 3 до 5 минути на всеки 2 седмици или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, първо ще Ви се прилага OPDIVO, последвано от другите лекарства.

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 да 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.

Моля прочетете внимателно листовката на другите лекарства, за да разберете употребата на тези лекарства. Ако имате въпроси относно тях, 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 OPDIVO.

Следните нежелани реакции са съобщени с OPDIVO, прилаган самостоятелно:

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

- Инфекции на горните дихателни пътища

- Намален брой червени кръвни клетки (които пренасят кислород), бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- Намален апетит, високи нива на кръвната захар (хипергликемия)
- Главоболие
- Задух (диспнея), кашлица
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане, гадене, коремна болка, запек
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж
- Болка в мускулите, костите (мускулно-скелетна болка) и ставите (артралгия)
- Усещане за умора или слабост, повишена температура

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), бронхит
- Реакции, свързани с инфузията на лекарството, алергична реакция (включително и животозастрашаваща алергична реакция)
- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното тегло), свръхактивна щитовидна жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло), подуване на щитовидната жлеза
- Дехидратация, понижаване на телесното тегло, ниски нива на кръвната захар (хипогликемия)
- Възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), замаяност
- Замъглено зрение, сухота в очите
- Учестен сърдечен ритъм, нарушен сърдечен ритъм
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, който се характеризира с кашлица и затруднено дишане), течност около белите дробове
- Възпаление на червата (колит), афти и херпес (стоматит), сухота в устата
- Промени в цвета на кожата на петна (вителиго), суха кожа, зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата
- Възпаление на ставите (артрит)
- Бъбречна недостатъчност (включително внезапно спиране на функционирането на бъбреците)
- Болка, болка в гърдите, оток (подуване)
- Реакция на мястото на инжектиране

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- Хронично заболяване, свързано с натрупване на клетки на възпалението в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза)
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, диабет
- Повишена киселинност на кръвта (метаболитна ацидоза)
- 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)
- Възпаление на сърдечния мускул, възпаление на обвивката на сърцето и натрупване на течност около сърцето (перикардни нарушения), промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм
- Течност в белите дробове
- Възпаление на панкреаса (панкреатит), възпаление на стомаха (гастрит)
- Възпаление на черния дроб (хепатит), запушване на жлъчните пътища (холестаза)
- 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 (розацея), тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобно на обрива при морбили, които започват от крайниците, а понякога и по лицето и останалата част от тялото (мултиформен еритем), уртикария (сърбящ обрив)

- Възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост (ревматична полимиалгия)
- Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис: припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит); възпаление на мускулите (миозит); и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморяемост (миастения гравис)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните обвивки на мозъка и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Заболяване, което причинява възпаление или уголемяване на лимфните възли на шията (болест на Кикучи)
- Повишена киселинност на кръвта вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза), намалена функция на парашитовидните жлези
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилеи-Баре), загуба на защитната обвивка на нервите (демиелинизация), състояние, при което мускулите отслабват и се изморяват лесно (миастеничен синдром), възпаление на мозъка
- Възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрението (неврит на зрителния нерв)
- Възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Язва на тънките черва
- Тежко белене на кожата, което в някои случаи може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън),
- Заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които произвеждат телесни течности, например слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), болка в мускулите, болезненост или слабост в мускулите, които не са причинени от физическо усилие (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм (рабдомиолиза)
- Възпаление на бъбреците, възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиаксия (характеризираща се със симптоми като коремна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Други нежелани реакции, за които се съобщава с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- Отхвърляне на трансплантат на солиден орган
- Група метаболитни усложнения, възникнали след лечение на рак, характеризиращи се с високи нива на калий и фосфат в кръвта и ниски нива на калций в кръвта (тумор лизис синдром)
- Възпалително нарушение (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и тъпанчетата на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- Болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит/напречен миелит)
- Промени в която и да е област по кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (лихен склерозус (лихенова склероза) или други видове лихен)

Следните нежелани реакции са съобщени с **OPDIVO**, прилаган в комбинация с други **противоракови лекарства** (честотата и тежестта на нежеланите реакции могат да варират в зависимост от получаваната комбинация от противоракови лекарства):

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

- Инфекции на горните дихателни пътища
- Намален брой червени кръвни клетки (които пренасят кислород), бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите) или тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва)
- Понижена функция на щитовидната жлеза (което може да причини умора или повишение на телесното тегло), свръхактивна щитовидна жлеза (което може да причини ускорен пулс, изпотяване и загуба на тегло)
- Намален апетит, понижаване на телесното тегло, понижени нива на албумин в кръвта, високо (хипергликемия) или ниско (хипогликемия) ниво на кръвна захар
- Възпаление на нервите (причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), главоболие, замаяване, променено усещане за вкус
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Недостиг на въздух (диспнея), кашлица, променен глас (дисфония)
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), запек, повръщане, гадене, коремна болка, афти и херпес (стоматит), лошо храносмилане (диспепсия)
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж, болка в ръцете или стъпалата: обрив или зачервяване на кожата, мравучкане и болезненост, развиващи се до симетрично зачервяване, подуване и болка предимно по дланите и ходилата (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия)
- Болки в ставите (артралгия), болка в мускулите и костите (мускулно-скелетна болка), мускулен спазъм
- Увеличено количество белтък в урината
- Усещане за умора или слабост, повишена температура, оток (подуване)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония), бронхит, възпаление на окото (конюнктивит)
- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки, намаляване на неутрофилите с повишена температура
- Алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет
- Дехидратация, намалени нива на фосфат в кръвта
- Усещания като изтръпване и мравучкане (парестезия)
- Шум в ушите (тинитус)
- Замъглено зрение, сухота в очите
- Учестен пулс, нарушен сърдечен ритъм, възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Образуване на кръвен съсирек в кръвоносен съд (тромбоза)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, което се характеризира с кашлица и затруднено дишане), натрупване на течност около белите дробове, кръвни съсиреци, кръвене от носа
- Възпаление на червата (колит), възпаление на панкреаса (панкреатит), сухота в устата, възпаление на стомаха (гастрит), болка в устата, хемороиди
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Промени в цвета на кожата на петна (включително витилиго), зачервяване на кожата, необичаен косопад или изтъняване на косата, промяна на цвета на косата, уртикария (сърбящ обрив), промяна в цвета или необичайно потъмняване на кожата (хиперпигментация на кожата), суха кожа
- Възпаление на ставите (артрит), мускулна слабост, болки в мускулите

- Бъбречна недостатъчност (включително внезапно спиране на функционирането на бъбреците)
- Болка, болка в областта на гръдния кош, втрисане
- Усещане за общо неразположение

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишена киселинност на кръвта, вследствие на диабет (диабетна кетоацидоза)
- Повишена киселинност на кръвта
- 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); влачене на ходилото (перонеална невропатия); възпаление на нервите, причинено от това, че организъмът атакува собствените си клетки, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия); слабост на мускулите и уморяемост без атрофия (миастения гравис или миастеничен синдром), възпаление на мозъка
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване)
- Промени в ритъма или честотата на сърдечния ритъм, забавен сърдечен ритъм, възпаление на сърдечния мускул
- Перфорация на червата, възпаление на дванадесетопръстника, парене или болезнено усещане в езика (глосодиния)
- Тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (синдром на Стивънс-Джонсън), 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), промени в която и да е област по кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (други видове лихен)
- Болезненост или слабост в мускулите, които не са причинени от физическо усилие (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, възпаление на мускулите, причиняващо болка и скованост (ревматична полимиалгия), костно увреждане на челюстта, необичайно образуване на отвор между две части на тялото, като например между органи или кръвоносни съдове и други части (фистула)
- Възпаление на бъбреците, възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема.
- Синдром на припокриващи се миокардит-миозит-миастения гравис: припокриване на две или и на три от следните заболявания: възпаление на сърдечния мускул (миокардит); възпаление на мускулите (миозит); и заболяване, водещо до мускулна слабост и лесна уморяемост (миастения гравис)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на обвивките на главния мозък и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Хронично заболяване, свързано с натрупване на възпалителни клетки в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза)
- Намалена функция на паращитовидните жлези
- Група метаболитни усложнения, възникнали след лечение на рак, характеризиращи се с високи нива на калий и фосфат в кръвта и ниски нива на калций в кръвта (тумор лизис синдром)
- Възпалително нарушение (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и тъпанчетата на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- Възпаление на зрителния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрението (неврит на зрителния нерв)
- Възпаление на нервите

- Болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, изпускане на урина, затруднено уриниране и запек (миелит/напречен миелит)
- Тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза), промени в която и да е област на кожата и/или гениталната област, които са свързани с изсушаване, изтъняване, сърбеж и болка (лихен склерозус (лихенова склероза))
- Хронично заболяване на ставите (спондилоартропатия), заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които произвеждат телесни течности, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), мускулен разпад (рабдомиолиза)
- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Други нежелани реакции, за които се съобщава с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- Отхвърляне на трансплантат на солиден орган
- 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, може да причини промени в резултатите от изследванията, предписани от Вашия лекар. Тези промени включват:

- Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишение на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на отпадния продукт билирубин)
- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- Повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините и на ензима, който разгражда нишестето
- Повишено или намалено количество на калций или калий
- Повишени или намалени нива на магнезий или натрий в кръвта
- Повишени нива на тиреоид-стимулиращия хормон
- Повишени нива на триглицеридите в кръвта
- Повишени нива на холестерола в кръвта

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.

Не съхранявайте неизползвана част от инжекционния 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.
- Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 2,5 ml съдържа 300 mg ниволумаб.
Всеки флакон от 5 ml съдържа 600 mg ниволумаб.

Другите съставки са рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80 (E433), метионин и вода за инжекции (вижте точка 2 “OPDIVO съдържа полисорбат 80 (E433)”).

Как изглежда OPDIVO и какво съдържа опаковката

OPDIVO инжекционен разтвор е бистра до опалесцентна, безцветна до жълта течност, която може да съдържа малко на брой светли частици.

Предлага се в опаковки, съдържащи или 1 стъклен флакон от 2,5 ml, или 1 стъклен флакон от 5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: + 359 2 4942 480

medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

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

За предотвратяване на лекарствени грешки е важно да проверите етикетите на флаконите, за да се уверите, че на пациента се прилага подходящият състав (състав за интравенозно или подкожно приложение) съгласно предписанието.

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 за приготвяне на общата доза за пациента.

Ниволумаб като монотерапия

Предписаната доза за пациента е 600 mg или 1 200 mg, независимо от телесното тегло и според показанието.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Предписаната доза за пациента е 900 mg независимо от телесното тегло.

Неoadювантно и адювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Предписаната доза за пациента е 900 mg независимо от телесното тегло, прилагана в комбинация с платина-базирана химиотерапия (неoadювантна фаза). След операцията (адювантна фаза) предписаната доза за пациента е 1 200 mg като монотерапия (фаза на самостоятелно прилагане) независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при напреднал рак на хранопровода

Предписаната доза за пациента е 600 mg или 1200 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при аденокарцином на стомаха, гастроэзофагеалния преход или хранопровода

Предписаната доза за пациента е 600 mg или 900 mg независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с химиотерапия при уротелен карцином

Предписаната доза за пациента е 900 mg (фаза на комбинирано прилагане) или 600 mg, или 1 200 mg (фаза на самостоятелно прилагане) независимо от телесното тегло.

Ниволумаб в комбинация с кабозантиниб при напреднал рак на бъбрека

Предписаната доза за пациента е 600 mg или 1 200 mg ниволумаб, независимо от телесното тегло.

Приготвяне на инжекцията

- Огледайте флакона OPDIVO инжекционен разтвор за частици или промяна на цвета. Не разклащайте флакона. OPDIVO инжекционен разтвор е бистра до опалесцентна, безцветна до жълта течност. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици, различни от няколко полупрозрачни до бели частици.
- Оставете флакона или флаконите (в зависимост от предписаната доза) да достигнат стайна температура.
- Изтеглете необходимия обем OPDIVO инжекционен разтвор, като използвате подходяща стерилна спринцовка и игла за прехвърляне.

Приложение

OPDIVO инжекционен разтвор не трябва да се прилага интравенозно.

Приложете OPDIVO инжекционен разтвор подкожно чрез хиподермична игла 23G-25G или набор за подкожно приложение (напр. с крилца/тип бъртерфлай) **в продължение на 3 до 5 минути** в подкожната тъкан в областта на корема или бедрото.

Редувайте местата на инжектиране при последователно инжектиране. Не инжектирайте в участъци, където кожата е болезнена, зачервена или със синини, или в участъци с белези или бенки. Ако приложението бъде прекъснато, продължете приложението на същото място или на друго място.

Не прилагайте други лекарства за подкожно приложение на същото място, използвано за OPDIVO инжекционен разтвор.

OPDIVO инжекционен разтвор е съвместим с:

- полипропилен
- поликарбонат
- полиетилен
- полиуретан
- поливинилхлорид
- флуориран етилен пропилен
- неръждаема стомана

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

OPDIVO трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Флаконите трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина. OPDIVO не трябва да се замразява.

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.

Съхранение в спринцовката

От микробиологична гледна точка след прехвърляне от флакона в спринцовката лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, тъй като лекарството не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства. Ако не се използва незабавно, OPDIVO инжекционен разтвор, прехвърлен в спринцовка, може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C, защитен от светлина, за период до 7 дни и/или при стайна температура от 20°C до 25°C и на стайна светлина до 8 часа. Да се изхвърли, ако времето на съхранение превиши тези граници. По време на приготвянето на спринцовката за инжекция трябва да се осигурят асептични условия.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползвана част от инжекционния разтвор за повторна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.