

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.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

OPDIVO е показан за лечение на авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни 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).

Адювантна терапия на меланом

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

Недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC)

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.

Неoadювантно лечение на 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).

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

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).

Класически Ходжкинов лимфом (cHL)

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

Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията (SCCHN)

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

Уротелен карцином

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

Адювантна терапия на уротелен карцином

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).

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 микросателитна нестабилност след предишна химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин (вж. точка 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином (OSCC)

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

OPDIVO в комбинация с комбинирана химиотерапия на базата на флуоропиримидин и платина е показана за първа линия лечение на възрастни пациенти с неоперабилен 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 химиотерапия (вж. точка 5.1).

Аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход (GEJ) или хранопровода

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

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, изборът на пациент за лечение с OPDIVO въз основа на туморната PD-L1 експресия трябва да бъде потвърден чрез 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 (МИУС) (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 Класически Ходжкинов лимфом Сквамозноклетъчен 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.

Ако пациентите с меланом, RCC, OC, GEJC или МИУС (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

При възрастни и юноши на и над 12 години и тежащи най-малко 50 kg препоръчителната доза е 1 mg/kg ниволумаб в комбинация с 3 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. Това е последвано от втора фаза, в която се прилага ниволумаб като монотерапия интравенозно в доза 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1 и 5.2), както е представено в Таблица 2. За фазата като монотерапия, първата доза ниволумаб трябва да бъде приложена:

- 3 седмици след последната доза от комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб, в случай че се 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.

При юноши на и над 12 години и с тегло под 50 kg препоръчителната доза е 1 mg/kg ниволумаб в комбинация с 3 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози. След това следва втора фаза, през която се прилага ниволумаб като монотерапия интравенозно в доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици **или** 6 mg/kg на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1 и 5.2), както е представено в Таблица 2. През фазата на монотерапия, първата доза ниволумаб 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.

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

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	Възрастни и юноши на и над 12 години: 1 mg/kg 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 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
Ипилиму-маб	Възрастни и юноши на и над 12 години: 3 mg/kg за 30 минути	-

Злокачествен мезотелиом на плеврата

Препоръчителната доза е 360 mg ниволумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици в комбинация с 1 mg/kg ипилимумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици. Лечението продължава до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

Бъбречноклетъчен карцином и колоректален карцином с dMMR или MSI-H

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

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

Таблица 3: Препоръчителни дози и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при RCC и dMMR или MSI-H CRC

	Фаза като комбинация, на всеки 3 седмици за 4 цикъла	Фаза като монотерапия
Ниволумаб	3 mg/kg за 30 минути	240 mg на всеки 2 седмици за 30 минути или 480 mg на всеки 4 седмици за 60 минути (само RCC)
Ипилиму-маб	1 mg/kg за 30 минути	-

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Препоръчителната доза е 3 mg/kg ниволумаб на всеки 2 седмици или 360 mg ниволумаб на всеки 3 седмици прилаган интравенозно за 30 минути в комбинация с 1 mg/kg ипилимумаб, приложен интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици. Препоръчва се лечение до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

OPDIVO в комбинация с кабозантиниб

Бъбречноклетъчен карцином

Препоръчителната доза ниволумаб, прилаган интравенозно е 240 mg на всеки 2 седмици **или** 480 mg на всеки 4 седмици в комбинация с 40 mg кабозантиниб, прилаган перорално всеки ден.

Таблица 4: Препоръчителни дози и продължителност на инфузията при интравенозно приложение на ниволумаб в комбинация с перорално приложение на кабозантиниб при RCC

	Фаза като комбинация
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

OPDIVO в комбинация с ипилимумаб и химиотерапия

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Препоръчителната доза ниволумаб 360 mg прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 3 седмици в комбинация с 1 mg/kg ипилимумаб, прилаган интравенозно за 30 минути на всеки 6 седмици и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици. След завършване на 2 цикъла на химиотерапия, лечението продължава с ниволумаб 360 mg, прилаган интравенозно на всеки 3 седмици в комбинация с 1 mg/kg ипилимумаб на всеки 6 седмици. Лечението се препоръчва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

OPDIVO в комбинация с химиотерапия

Неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб

Препоръчителната доза е 360 mg ниволумаб, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици за 3 цикъла (вж. точка 5.1).

Езофагеален плоскоклетъчен карцином

Препоръчителната доза ниволумаб е 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, прилагани интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин- и платина-базирана химиотерапия (вж. точка 5.1). 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 или хранопровода

Препоръчителната доза е 360 mg ниволумаб, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина-базирана химиотерапия, прилагана на всеки 3 седмици или 240 mg ниволумаб, приложен интравенозно в продължение на 30 минути в комбинация с флуоропиримидин и платина базирана химиотерапия, прилагана на всеки 2 седмици (вж. точка 5.1). Лечението с ниволумаб се препоръчва до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването.

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 като индикация).

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

Когато се комбинира OPDIVO 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. Приемът на кабозантиниб трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП), съдържащ кабозантиниб.

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 5 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 5: 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	Отлагане на дозите до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	- OPDIVO като монотерапия	
- OPDIVO+ипилимумаб ^a	Трайно прекратяване на лечението	
	Диария или колит степен 4	Трайно прекратяване на лечението

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан хепатит БЕЛЕЖКА: за пациенти с RCC, лекувани с OPDIVO в комбинация с кабозантиниб с повишени чернодробни ензими, вижте указанията за дозирание след тази таблица.	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
	Повишение степен 3 или 4 на AST, ALT или на общия билирубин	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	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
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 ^б
	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 рекурентна степен 3; персистираща степен 2 или 3 независимо от промени в лечението; невъзможност да се намали дозата на кортикостероида преднизон до 10 mg на ден или на негов еквивалент	Трайно прекратяване на лечението

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

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

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

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

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

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

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия, относно дозирането, вижте кратката характеристика на продукта 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 5, 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 ULN, но са ≤ 10 ULN без същевременно общият билирубин да е ≥ 2 ULN, 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 подобрене 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 ULN или > 3 пъти ULN при положение, че общият билирубин е ≥ 2 ULN, приложението и на OPDIVO и на кабозантиниб трябва да се преустанови окончателно и да се обмисли кортикостероидна терапия.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на OPDIVO при деца на възраст под 18 години все още не са установени освен при юноши на и над 12 години с меланом. Наличните понастоящем данни за OPDIVO като монотерапия или в комбинация с ипилимумаб са описани в точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2.

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

Начин на приложение

OPDIVO е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като интравенозна инфузия за период от 30 или 60 минути, в зависимост от дозата (вж. Таблици 1, 2, 3 и 4). Инфузията трябва да се прилага чрез стерилен, апириогенен in-line филтър с ниско протеинно свързване, с размер на порите 0,2-1,2 μm .

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

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

Когато се прилага в комбинация с ипилимумаб и/или химиотерапия, първо трябва да се прилага OPDIVO, след това ипилимумаб (ако е приложимо) и след това в същия ден, химиотерапията. 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.

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 овладяни 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 повтарящи се тежки сърдечни и белодробни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат под продължително наблюдение (до 5 месеца след последната доза), тъй като е възможно да настъпи нежелана реакция, свързана с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб, във всеки момент по време на или след прекратяване на лечението с ниволумаб.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на ниволумаб или 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.

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

Имуносвързан хепатит

В хода на лечението с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани тежки случаи на хепатит (вж. точка 4.8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит, като например повишени трансаминази и общ билирубин. Трябва да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

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

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

кортикостероиди в лечението, дозата на еквивалентите на метилпреднизолон трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

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

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

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

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, 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, ако е необходимо, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Необходимо е продължително проследяване на функцията на щитовидната жлеза, за да се гарантира, че съответната хормонозаместителна терапия е ефективна. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм.

При симптоматична 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, ако е необходимо, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб се продължава след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ (степен 4) хипофизит. Необходимо е продължително проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните, за да се гарантира, че съответната хормонална заместителна терапия е ефективна.

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

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, 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 подобрение, лечението с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб може да се продължи след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с ниволумаб

или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва трайно да се прекрати при възникване на тежка имуносвързана нежелана реакция и при животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

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

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).

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантат на 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 тежки реакции, свързани с инфузията по време на клинични проучвания за ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (вж. точка 4.8). В случай на тежка или животозастрашаваща инфузионна реакция, инфузията с ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб трябва да се прекрати и да се приложи подходящо медикаментозно лечение. Пациенти с лека или умерена инфузионна реакция могат да продължат да получават ниволумаб или ниволумаб в комбинация с ипилимумаб при внимателно проследяване и премедикация в съответствие с местните ръководства за превенция на реакции, свързани с инфузията.

Предпазни мерки, специфични за заболяването

Авансирал меланом

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активни мозъчни метастази или 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 SA209037 са изключени пациенти, които имат степен 4 нежелана 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 SA209172 (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. 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).

Адювантна терапия на меланом

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

- пациенти с предишно автоимунно заболяване и всяко състояние, което изисква лечение с кортикостероиди (преднизон \geq 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 \geq 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, интерстициално белодробно заболяване, протичащо със симптоми, заболявания, изискващи системна имunosупресия, активни (нелекувани) мозъчни метастази, получили предварително системно лечение на напреднало заболяване или които са имали сенсibiliзиращи 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 (\geq 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 предишестваща химиотерапия

Пациенти с изходен функционален скор \geq 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 несквамозен NSCLC се наблюдава по-голям брой смъртни случаи в рамките на 3 месеца при ниволумаб в сравнение с доцетаксел. Факторите, свързани с ранните смъртни случаи, са

по-лошите прогнозни фактори и/или по-агресивно заболяване в комбинация с ниска или липсваща туморна експресия на PD-L1 (вж. точка 5.1).

Неoadювантно лечение на NSCLC

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , активно автоимунно заболяване, симптоматично интерстициално белодробно заболяване, заболявания, изискващи системна имunosупресия, неоперабилно 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 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.

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

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

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

Усложнения при алогенна трансплантация на 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 наавансирал 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 медицински състояния, 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 ипилимуаб 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, медицински състояния, 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). При липса на данни ниволумаб в комбинация с ипилимуаб 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).

Адjuвантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход

Пациенти с изходен функционален скор ≥ 2 , които не са получавали едновременна химиорадиотерапия (CRT) преди операция, с резектаивно 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).

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.

Сигнална 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 сигнална 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 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 плацентната бариера, а ниволумаб е IgG4. По тази причина ниволумаб има потенциала да преминава от майката в развиващия се фетус. Употребата на ниволумаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден 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 при различни видове тумори (n = 4646) 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 6 са представени съобщените нежелани реакции от сборните данни при пациенти, лекувани с ниволумаб като монотерапия (n = 4646). 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 6: 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 ⁱⁱ
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, ii} , 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 орган ^c
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нечести	надбъбречна недостатъчност ⁱⁱ , хипопитуитаризъм, хипофизит, диабет
Редки	диабетна кетоацидоза, хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^b
Чести	дехидратация, понижено телло, 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, аутоимунна невропатия (включително пареза на лицевия нерв и на нервус абдуценс)
Редки	синдром на Guillain-Barré, демиелинизация, миастеничен синдром, енцефалит ^{а, к}
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 ^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
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	хепатит, холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^в , пруритус
Чести	витигио, суха кожа, еритем, алопеция
Нечести	псориазис, розацеа, 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 Sjogren, миопатия, миозит (включително полимиозит) ^а , рабдомиолиза ^{а, г}

Ниволумаб като монотерапия	
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 областта на гръдния кош, едем ^г
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 6 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 съставно понятие, което 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 съставно понятие, което 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.

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 = 2094) с минимален период на проследяване, вариращ от 6 до 47 месеца, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са умора (50%), обрив (38%), диария (37%), гадене (31%), пруритус (29%), мускулно-скелетна болка (28%), пирексия (25%), кашлица (24%), намален апетит (23%), повръщане (20%), диспнея (19%), запек (19%), артралгия (19%), коремна болка (18%), хипотиреоидизъм (16%), главоболие (16%), инфекция на горните дихателни пътища (15%), едем (13%) и замайване (11%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 е 67% за ниволумаб в комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия), като 0,7% летални нежелани реакции се приписват на изпитваното лекарство. При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, 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, 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 ($n = 1\,268$), с минимално проследяване в диапазон от 12,1 до 20 месеца, при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода или OSCC или след 3 цикъла на лечение на резектабилен NSCLC, най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са гадене (51%), периферна невропатия (39%), умора (39%), диария (33%), намален апетит (33%), запек (31%), повръщане (27%), стоматит (22%), коремна болка (21%), обрив (18%), пирексия (17%), мускулно-скелетна болка (16%), кашлица (13%), оток (включително периферен оток) (12%) и хипоалбуминемия (11%). Честотата на нежеланите реакции степен 3-5 са 71% за ниволумаб в съчетание с химиотерапия с 1,2% летални нежелани реакции, приписвани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия. Средната продължителност на лечението е 6,44 месеца (95% CI: 5,95; 6,80) за ниволумаб в комбинация с химиотерапия и 4,34 месеца (95% CI: 4,04; 4,70) за химиотерапия при аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода или OSCC. 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, 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.

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) ($n = 2\,094$), ниволумаб в комбинация с химиотерапия ($n = 1\,268$) и ниволумаб в комбинация с кабозантиниб ($n = 320$), са представени в Таблица 7. Тези реакции са представени по системно-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 представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7: 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	асепичен менингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести	анемия ^{b, n} , тромбоцитопения ^b , левкопения ^b , лимфопения ^b , неутропения ^b	неутропения ^b , анемия ^{b, n} , 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 трансплант на солиден орган ^c		
Нарушения на ендокринната система			
Много чести	хипотиреоидизъм		хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Чести	хипертиреоидизъм, тиреоидит, надбъбречна недостатъчност, хипофизит, хипопитуитаризъм, захарен диабет	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм	надбъбречна недостатъчност
Нечести	диабетна кетоацидоза	надбъбречна недостатъчност, тиреоидит, хипопитуитаризъм, захарен диабет	хипофизит, тиреоидит
Редки	хипопаратиреоидизъм	хипофизит	

	Комбинация с ипилимуаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	намален апетит, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипоалбуминемия, хипергликемия ^б , хипогликемия ^б	намален апетит, хипогликемия ^б , хипергликемия ^б , понижено телло
Чести	дехидратация, хипоалбуминемия, хипофосфатемия, понижено телло	хипофосфатемия	дехидратация
Нечести	метаболитна ацидоза		
Редки		тумор лизис синдром	
С неизвестна честота	тумор лизис синдром ^ж		
Нарушения на нервната система			
Много чести	главоболие, замайване	периферна невропатия	дисгеузия, замайване, главоболие
Чести	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		автоимунен енцефалит, синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Редки	синдром на Guillain-Barré, неврит, миелит (включително напречен миелит)	синдром на Guillain-Barré, енцефалит	
С неизвестна честота		миелит (включително напречен миелит)	
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 ^з		

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Съдови нарушения			
Много чести			хипертония
Чести	хипертония	тромбоза ^{а, й} , хипертония, васкулит	тромбоза ^й
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
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария ^а , стоматит, повръщане, гадене, коремна болка, запек	диария, повръщане, гадене, запек, стоматит, коремна болка, диспепсия
Чести	колит ^а , 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 ^а , глосодиния
Редки	интестинална перфорация ^а		
Хепатобилиарни нарушения			
Чести	хепатит		хепатит
Нечести		хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Много чести	обрив ^в , пруритус	обрив ^в	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив ^в , сърбеж
Чести	алопеция, вителиго, уртикария, суха кожа, еритем	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, сърбеж, хиперпигментация на кожата, алопеция, суха кожа, еритем	алопеция, суха кожа, еритем, промяна на цвета на косата
Нечести	синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, псориазис		псориазис, уртикария
Редки	токсична епидермална некролиза ^{а, г} , лихен склерозус, други форми на лихен		
С неизвестна честота			лихен склерозус, други форми на лихен

	Комбинация с ипилимумаб (със или без химиотерапия)	Комбинация с химиотерапия	Комбинация с кабозантиниб
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	мускулно-скелетна болка ^а , артралгия	мускулно-скелетна болка ^а	мускулно-скелетна болка ^а , 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 Sjogren, 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
Редки	неинфекциозен цистит	нефрит	неинфекциозен цистит ^ж
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	хипокалциемия ^б , повишени трансаминази ^б , хипонатриемия ^б , повишена амилаза ^б , хипомагниемия ^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 , хипомагниемия ^б , хипонатриемия ^б , хипокалциемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипофосфатемия ^б , хиперкалиемия ^б , хипермагниемия ^б , хипернатриемия ^б
Чести	хипернатриемия ^б , хипермагниемия ^б , повишен тиреоид-стимулиращ хормон, повишена гама-глутамилтрансфераза	хипернатриемия ^б , хиперкалциемия ^б , хипермагниемия ^б	повишен холестерол в кръвта, хипертриглицеридемия

Честотата на нежеланите реакции, представени в Таблица 7, 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 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 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.

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 8 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 8 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 8: 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	2,5	2,1	2,5
Колит	1,2	6	2,1	2,5
Хепатит	1,1	5	1,0	4,1
Нефрит и бъбречна дисфункция	0,3	1,2	3,0	0,6
Ендокринопатии	0,5	2,0	0,5	1,3
Кожни прояви	0,8	1,0	1,1	2,2
Свръхчувствителност/ реакция, свързана с инфузията	0,1	0,3	2,3	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	8	8
Хепатит	21	37	8	23
Нефрит и бъбречна дисфункция	22	27	9	9
Ендокринопатии	5	20	5	4,2
Кожни прояви	3,3	8	6	8
Свръхчувствителност/ реакция, свързана с инфузията	18	16	23	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% (155/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 0,9% (42/4646) и 1,7% (77/4646) от пациентите. За случаи степен 3 или 4 се съобщава съответно при 0,7% (33/4646) и < 0,1% (1/4646) 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 6,9% (145/2094). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) и 0,4% (8/2094) 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 119 пациенти (82,1%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 0,3-149,3⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на пневмония, включително интерстициална белодробна болест, е 4,8% (61/1 268). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 2,4% (31/1 268), 1,0% (13/1 268) и 0,2% (3/1 268) от пациентите. При двама пациенти (0,2%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 24,1 седмици (диапазон: 1,6-96,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 42 пациенти (68,9%), като медианата на времето до отшумяване е 10,4 седмици (диапазон: 0,3⁺-121,3⁺).

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% (716/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 9,9% (462/4646) и 4,0% (186/4646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,4% (67/4646) и < 0,1% (1/4646) 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 27,7% (580/2094). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) и 0,1 (3/2094) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (диапазон: 0,0-48,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 577 пациенти (90,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 2,7 седмици (диапазон: 0,1-159,4⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, 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 26,4% (335/1 268). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 8,2% (104/1 268), 3,5% (45/1 268) и 0,5% (6/1 268) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 4,3 седмици (диапазон: 0,1-93,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 293 пациенти (88,0%), като медианата на времето до отшумяване е 1,4 седмици (диапазон: 0,1-117,6⁺).

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% (371/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 4,3% (200/4646) и 1,8% (82/4646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 1,6% (74/4646) и 0,3% (15/4646) 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 19,2% (402/2094). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) и 1,2% (25/2094) от пациентите. Медианата на времето до поява е 1,9 месеца (диапазон: 0,0-36,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 351 пациенти (87,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 5,3 седмици (диапазон: 0,1-175,9⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, 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 пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на отклонения в чернодробните функционални показатели е 20% (253/1 268). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 6,2% (78/1 268), 2,9% (37/1 268) и < 0,1 (1/1 268) от пациентите. Медианата на времето до поява е 7,0 седмици (диапазон: 0,1-84,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 202 пациенти (81,1%) с медиана на времето до отшумяване на реакциите 7,4 седмици (диапазон: 0,4-150,6⁺).

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% (121/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 1,5% (69/4646) и 0,7% (32/4646) от пациентите. Случаи степен 3 и 4 се съобщават съответно при 0,4% (18/4646) и < 0,1% (2/4646) 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 6,1% (128/2094). Случаи степен 2, 3 и 4 се съобщават съответно при 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) и 0,5% (10/2094) от пациентите. При двама пациенти (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 2,5 месеца (диапазон: 0,0-34,8). Отшумяване на реакциите настъпва при 97 пациенти (75,8%) при медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,3 седмици (диапазон: 0,1-172,1⁺).

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с химиотерапия, честотата на нефрит или бъбречна дисфункция е 8,8% (112/1 268). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 3,3% (42/1 268), 1,0% (13/1 268) и 0,2% (2/1 268) от пациентите. При един пациент (< 0,1%) изходът е летален. Медианата на времето до поява е 9,6 седмици (диапазон: 0,7-60,7). Отшумяване на реакциите настъпва при 72 пациенти (64,3%) с медиана на времето до отшумяване на реакциите 11,1 седмици (диапазон: 0,1-191,1⁺).

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% (603/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1 или 2, съобщени съответно при 6,6% (305/4646) и 6,2% (290/4646) от пациентите. Тиреоидни нарушения степен 3 се съобщават при 0,2% (8/4646). 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 адренокортикална недостатъчност, остра адренокортикална 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 22,9% (479/2094). Случаи на нарушения на щитовидната жлеза степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 12,5% (261/2094) и 1,0% (21/2094) от пациентите. Хипофизит (включително лимфоцитен хипофизит) степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 2,0% (42/2094) и 1,6% (33/2094) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,8% (16/2094) и 0,5% (11/2094) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренокортикална недостатъчност) степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) и 0,2% (4/2094) от пациентите. Захарен диабет степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава

съответно при 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) и 0,1 (3/2094) от пациентите, а диабетна кетоацидоза степен 4 се съобщава при < 0,1% (2/2094) от пациентите. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 2,1 месеца (диапазон: 0,0-28,1). Отшумяване на реакциите настъпва при 201 пациенти (40,7%). 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 10,8% (137/1 268). Нарушения на щитовидната жлеза степен 2 са съобщени при 4,8% (61/1 268) от пациентите. Хипофизит степен 3 се наблюдава при < 0,1% (1/1 268) от пациентите. Хипопитуитаризъм степен 2 и степен 3 се наблюдава съответно при 0,2% (3/1 268) и 0,2% (3/1 268) от пациентите. Надбъбречна недостатъчност степен 2, степен 3 и степен 4 се наблюдава съответно при 0,6% (8/1 268) и 0,2% (2/1 268) и < 0,1% (1/1 268) от пациентите. Съобщава се за захарен диабет, включително захарен диабет тип 1 и фулминантен захарен диабет тип 1 (2 степен 2, 2 степен 3 и 1 степен 4) и диабетна кетоацидоза (1 степен 4). Медианата на времето до появата на тези ендокринопатии е 13,0 седмици (диапазон: 2,0-124,3). Отшумяване настъпва при 63 пациенти (40,9%). Времето до отшумяване е в диапазона от 0,4 до 221,6⁺ 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 адренкортикална 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% (1396/4646). По-голямата част от случаите са с тежест степен 1, съобщени при 22,8% (1060/4646) от пациентите. Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 5,9% (274/4646) и 1,3% (62/4646) 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 46,2% (968/2094). Случаи степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщавани съответно при 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) и < 0,1 (2/2094) от пациентите. Медианата на времето до началото е 0,7 месеца (диапазон: 0,0-33,8). Отшумяване на реакцията настъпва при 671 пациенти (69,6%), с медиана на времето до отшумяване е 11,1 седмици (диапазон: 0,1-268,7⁺). При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, 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 24,1% (306/1 268). Случаи степен 2 и степен 3 се съобщават съответно при 6,4% (81/1 268) и 2,4% (31/1 268) от пациентите. Медианата на времето до поява е 6,6 седмици (диапазон: 0,1-97,4). Отшумяване на реакцията настъпва при 205 пациенти (67,0%), с медиана на времето до отшумяване е 13,6 седмици (диапазон: 0,1-188,1⁺).

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% (188/4646), 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 4,9% (103/2094). Случаи степен 1, степен 2, степен 3 и степен 4 са съобщени съответно при 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) и < 0,1% (1/2094) 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 9,8% (124/1 268). Случаи от степен 2, степен 3 и степен 4 се съобщават съответно при 5,7% (72/1 268), 1,4% (18/1 268) и 0,2% (3/1 268) 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 алогенна HSCT при класически Ходжкинов лимфом

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

Сред 62 оценени пациенти от две cHL проучвания, които са преминали алогенна 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 3-ма от пациентите отговарят на терапията със стероиди. При двама пациенти се проявява венооклузивна болест на черния дроб, при един от пациентите е с летален изход след GVHD и мултиорганна недостатъчност. Деветнадесет от 62 пациенти (30,6%) са починали след усложнения от алогенна HSCT след ниволумаб. Медианата на проследяване от последваща алогенна 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 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: 4,9% анемия, 1,5% тромбоцитопения, 2,3% левкопения, 7,3% лимфопения, 3,4% неутропения, 2,9% повишена алкална фосфатаза, 7,3% повишена AST, 8,4% повишена ALT, 1,2% повишен общ билирубин, 1,6% повишен креатинин, 5,8% хипергликемия, 0,9% хипогликемия, 8,4% повишена амилаза, 16,7% повишена липаза, 0,8% хипокалциемия, 0,2% хипернатриемия, 1,0% хиперкалциемия, 1,9% хиперкалиемия, 0,5% хипермагнезиемия, 3,4% хипокалиемия и 9,8% хипонатриемия. При пациентите, лекувани с ниволумаб 1 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 3 mg/kg, 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: 14,5% анемия, 5,4% тромбоцитопения, 10,7% левкопения, 14,0% лимфопения, 25,7% неутропения, 2,4% повишена алкална фосфатаза, 3,6% повишена AST, 2,7% повишена ALT, 1,9% повишен билирубин, 1,2% повишен креатинин, 4,6% повишена амилаза, 5,6% повишена липаза, 0,5% хипернатриемия, 7,8% хипонатриемия, 1,6% хиперкалциемия, 6,4% хипокалциемия, 0,9% хиперкалциемия, 1,8% хипокалциемия, 1,7% хипомагнезиемия, 3,4% 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 3529 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 пациентите, 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, 7,5% са дали положителен тест за наличие на анти-лекарствени антитела, 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%.

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

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 наблюдавани нови сигнали за безопасност. Не са налични данни за дългосрочната безопасност от използването на ниволумаб при юноши на и над 12 години.

Най-честите 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. Двадесет и един пациенти (33%) са имали една или повече нежелани реакции степен 3 до 4.

Най-честите 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. Десет пациенти (30%) са имали една или повече нежелани реакции степен 3 до 4.

Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност в клинично проучване SA209908, проведено при 151 педиатрични пациенти с високостепенни първични злокачествени заболявания на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 5.1) в сравнение с наличните данни от проучвания при възрастни по показания.

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 GEJС 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%).

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и лекарствени конюгати на антитела, PD-1/PDL-1 (програмиран протеин на клетъчна смърт 1/смъртен лиганд 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 адювантна терапия на меланом, авансирал меланом и авансирал RCC.

Меланом

Терапия на авансирал меланом

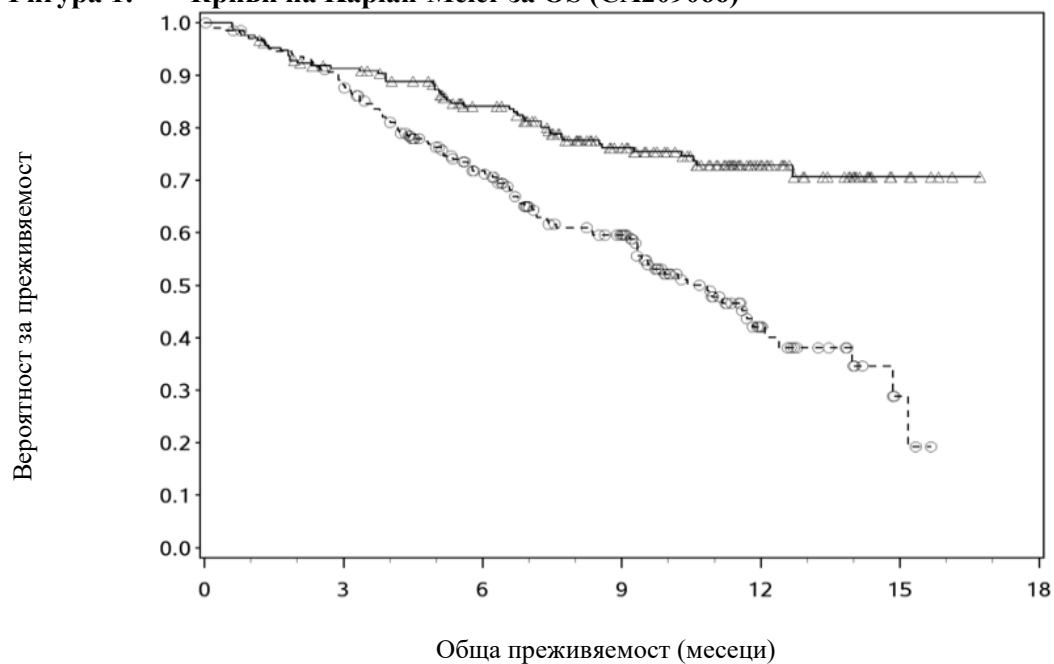
Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо дакарбазин (CA209066)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 (CA209066). Проучването включва възрастни пациенти (18 и повече години) с потвърден BRAF див тип меланом стадий 3 или 4 без предшестваща терапия и със скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Пациенти с активно 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 1000 mg/m² на всеки 3 седмици. Рандомизирането е стратифицирано по туморен PD-L1 статус и стадий на меланома (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 ($\geq 5\%$ експресия върху мембраната на туморните клетки). Шестнадесет процента от пациентите са получавали преди това адювантна терапия; най-честата адювантна терапия е интерферон (9%). Четири процента от пациентите имат мозъчни метастази и 37% от пациентите имат изходно ниво на LDH над ГГН в началото на проучването.

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

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



Брой пациенти в риск

Ниволумаб	210	185	150	105	45	8	0
Дакарбазин	208	177	123	82	22	3	0

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

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

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

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

Резултати за ефикасност са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Резултати за ефикасност (CA209066)

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

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо химиотерапия (CA209037)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209037). Проучването включва възрастни пациенти, които са имали прогресия в хода на лечението или след лечение с ипилиумаб 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 висока степен (степен 4 по CTCAE v4.0) свързани с

ипилимуаб нежелани реакции, с изключение на овладени реакции като гадене, умора, реакции на мястото на инфузия или ендокринопатия, са били изключени от проучването.

Общо 405 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб (n = 272), приложен интравенозно за 60 минути при доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици или химиотерапия (n = 133), която се състои, по избор на изследователя, от дакарбазин (1000 mg/m² на всеки 3 седмици) или карбоплатин (AUC 6 на всеки 3 седмици) и паклитаксел (175 mg/m² на всеки 3 седмици). Рандомизирането е стратифицирано по BRAF и туморен PD-L1 статус и най-добър отговор към предишно лечение с ипилимуаб.

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 ипилимуаб. 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 10.

Таблица 10: Най-добро общо повлияване, време до получаване и продължителност на отговора (CA209037)

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

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

Актуализиран анализ (24 месеца проследяване)

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

Няма статистически значима разлика между ниволумаб и химиотерапия във крайния OS анализ. Първичният OS анализ не е коригиран да отчете последващите терапии при 54 (40,6%) пациенти в рамото на химиотерапия, получили впоследствие анти-PD1 лечение. При OS може да има смущаващи фактори поради отпадане, дисбаланс на последващите терапии и разлики във факторите на изходно ниво. Повече пациенти в рамото на ниволумаб са с лоши прогнозни 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 –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 (неоперабилен) 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 1008 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 11 по-долу.

Таблица 11: 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 имуно свързани НС 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 1.1 за 588/1008 (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 (неоперабилен 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 неоперабилен меланом стадий 3 или 4. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус 0 или 1 по скалата на ECOG. Включени са пациенти, които не са получавали предишна системна противоракова терапия за неоперабилен или метастатичен меланом. Предишна адювантна или неoadювантна терапия е приемлива, ако е приключила поне 6 седмици преди рандомизиране. Пациенти с активно автоимунно заболяване, очен/увеален меланом или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването.

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

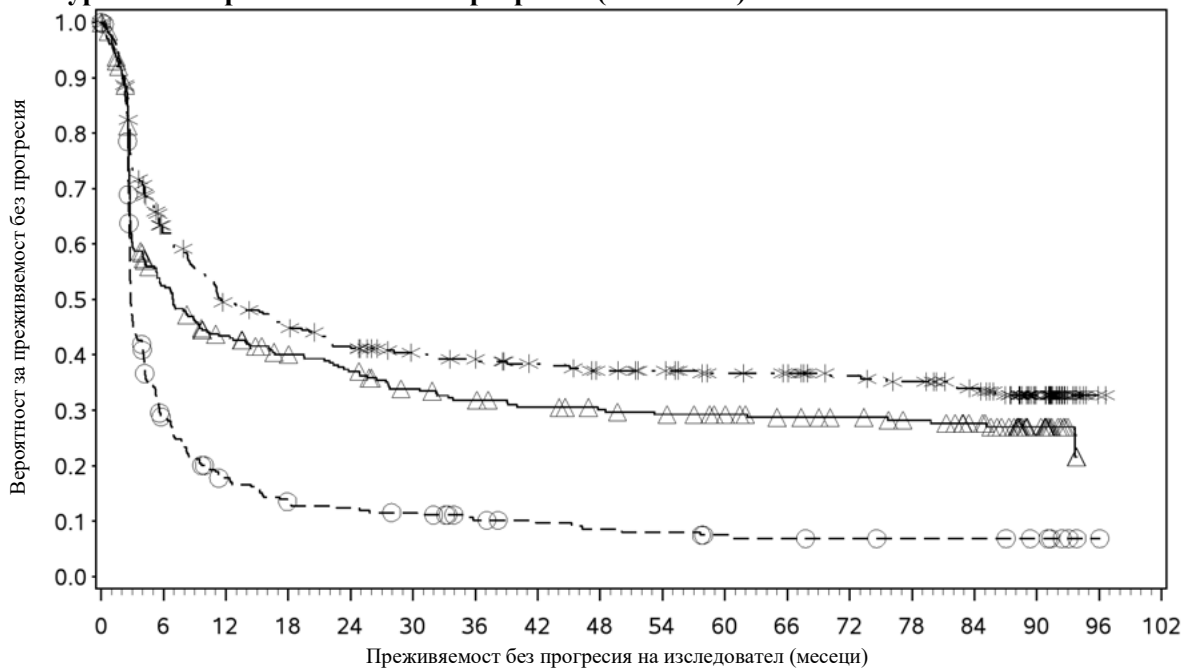
Исходните характеристики са разпределени сред трите групи на лечение. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 18 до 90 години), 65% от пациентите са мъже, а 97% са бели.

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

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 2 (цялата рандомизирана популация), Фигура 3 (туморна PD-L1 гранична стойност 5%) и Фигура 4 (туморна PD-L1 гранична стойност 1%).

Фигура 2: Преживяемост без прогресия (CA209067)



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилимумаб	314	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	-

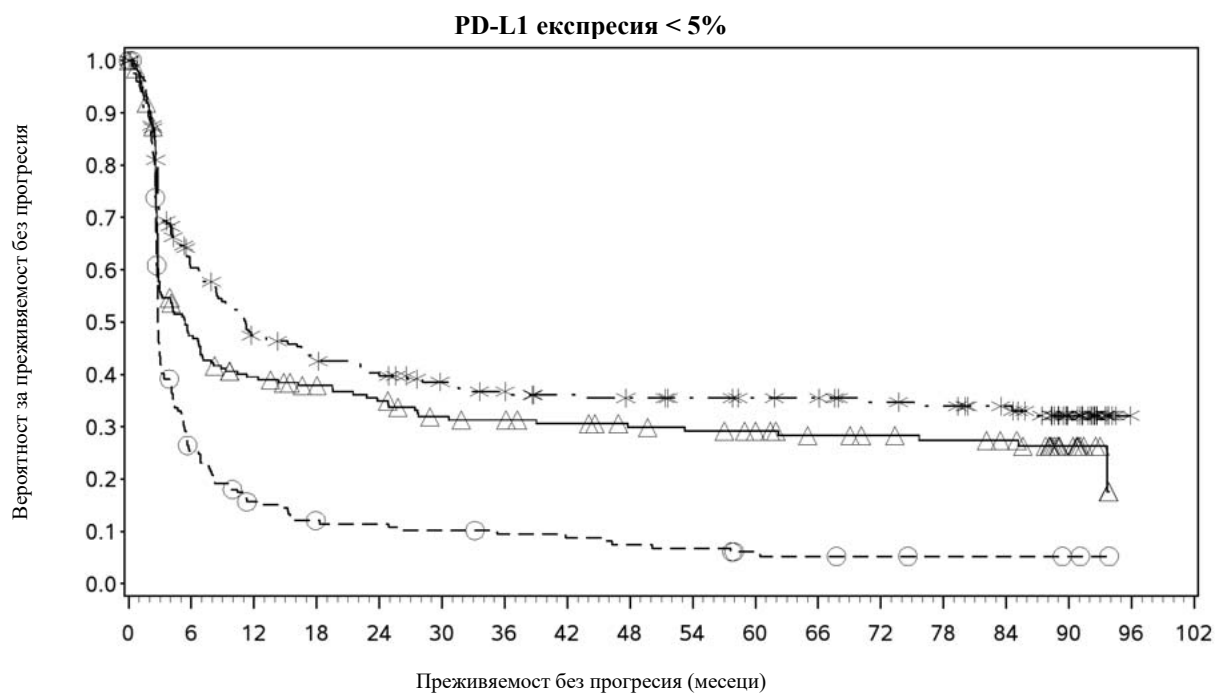
- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 189/314), медиана и 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Честота на PFS на 12 месеца и 95% CI: 49% (44, 55), Честота на PFS на 60 месеца и 95% CI: 36% (32, 42),
честота на PFS на 90 месеца и 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Ниволумаб (събития: 208/316), медиана и 95% CI: 6,93 (5,13; 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 3: 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)

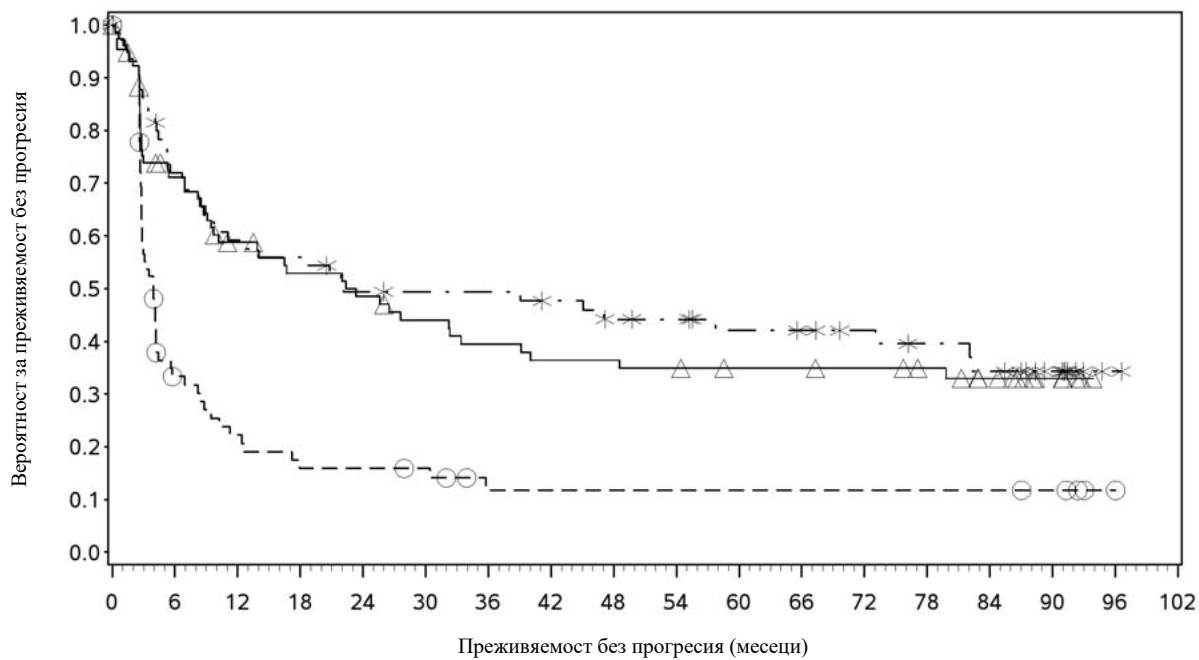
---○--- Ипилимумаб (събития: 171/202), медиана и 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

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)

PD-L1 экспрессия $\geq 5\%$



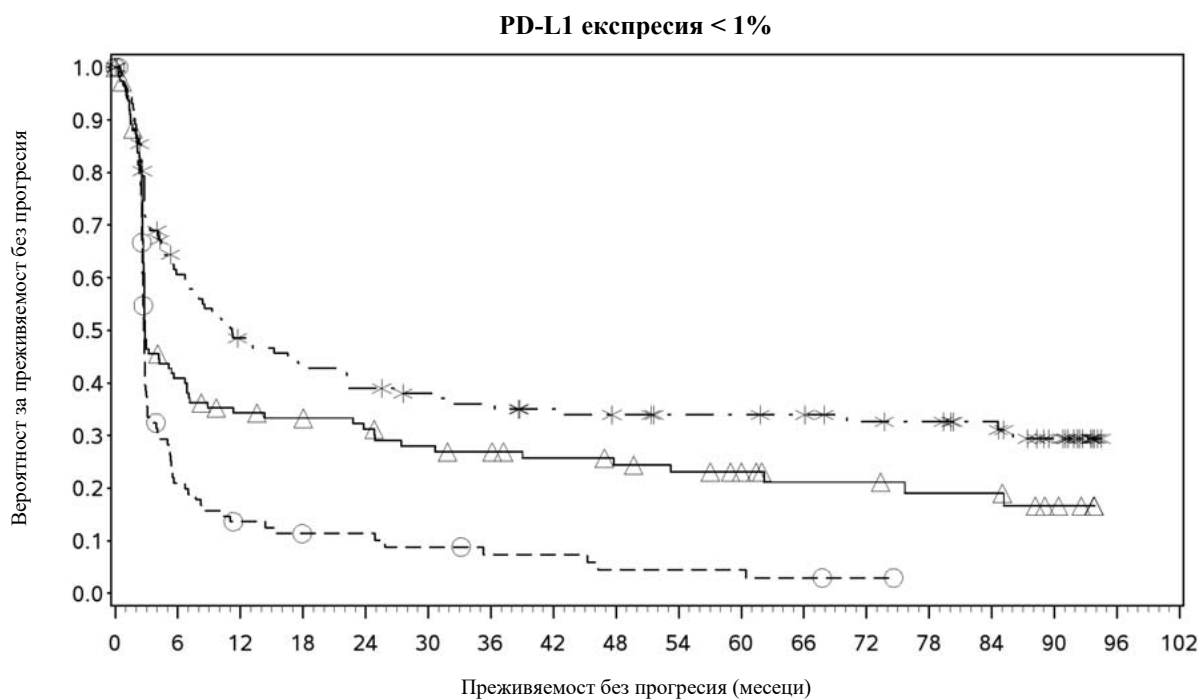
Брой пациенти в риск

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 - коэффициент на риск и 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - коэффициент на риск и 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - коэффициент на риск и 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

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



Брой пациенти в риск

Ниволумаб + ипилиумаб	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	-
Ипилиумаб	113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

---*--- Ниволумаб+ипилиумаб (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)

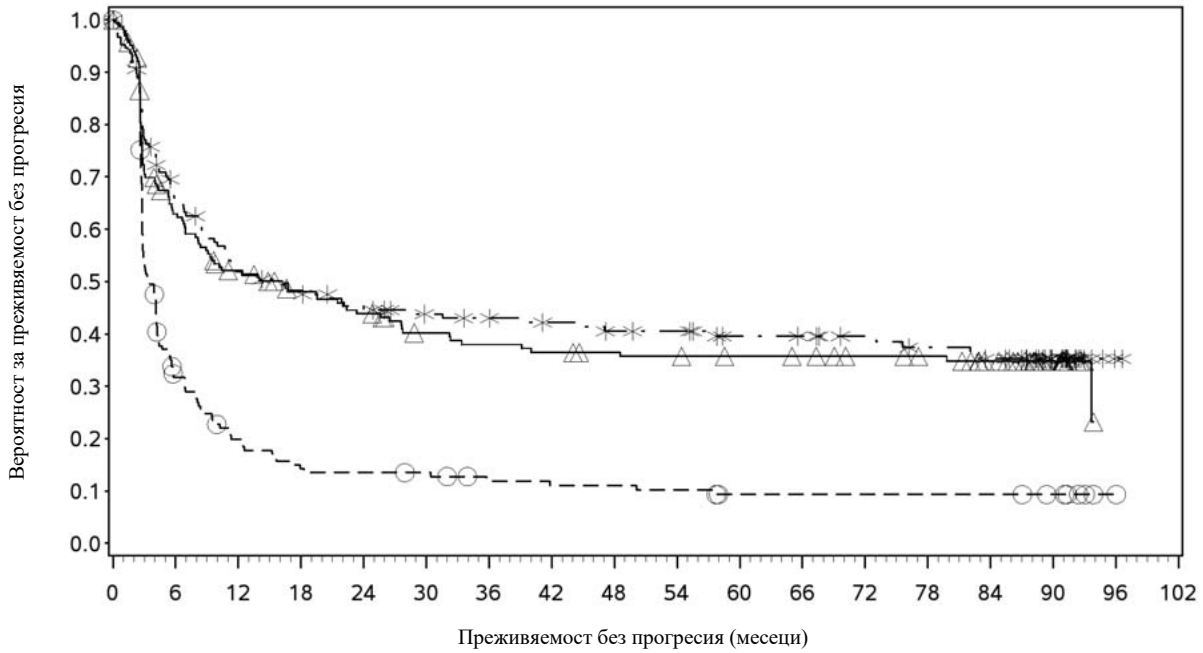
---○--- Ипилиумаб (събития: 94/113), медиана и 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

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

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

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

PD-L1 експресия $\geq 1\%$



Брой пациенти в риск

Ниволюмаб + ипилимумаб																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Ниволюмаб																	
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	-

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

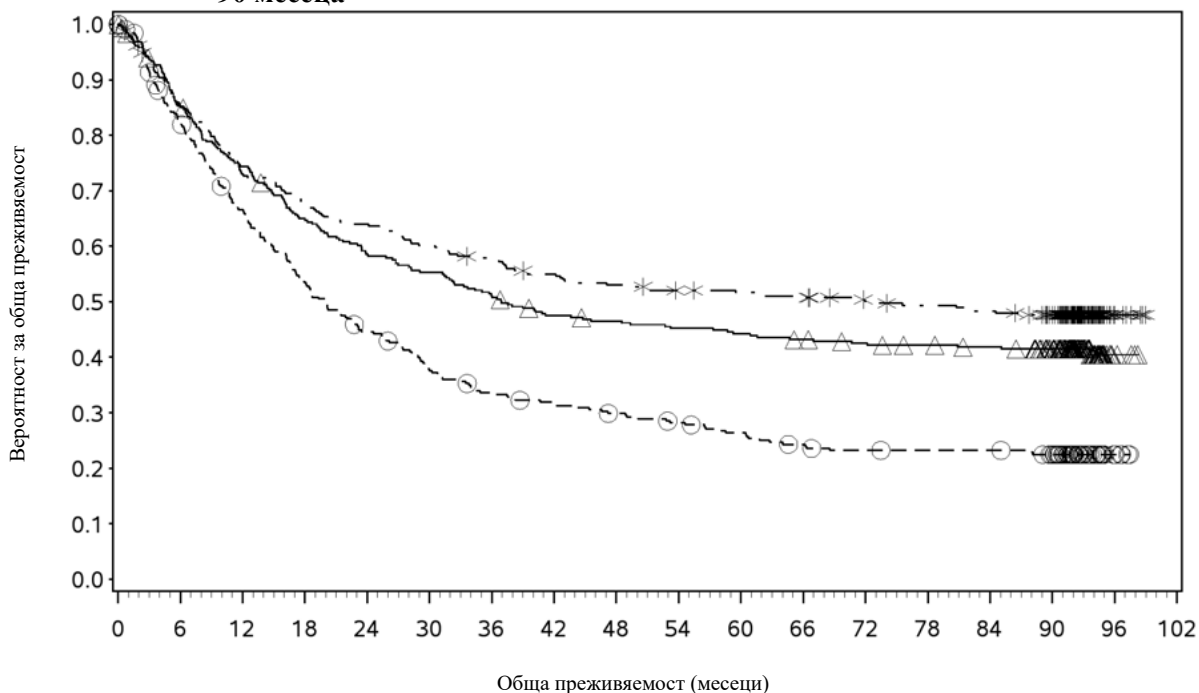
Ниволюмаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Ниволюмаб спрямо ипилимумаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Ниволюмаб+ипилимумаб спрямо ниволюмаб - коефициент на риск и 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

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 ниволюмаб 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 ниволюмаб 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 5 (всички рандомизирани), Фигура 6 и 7 (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, ниволюмаб 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, ниволюмаб като монотерапия и ипилимумаб.

Фигура 5: Обща преживяемост (CA209067) – Минимален срок 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	-

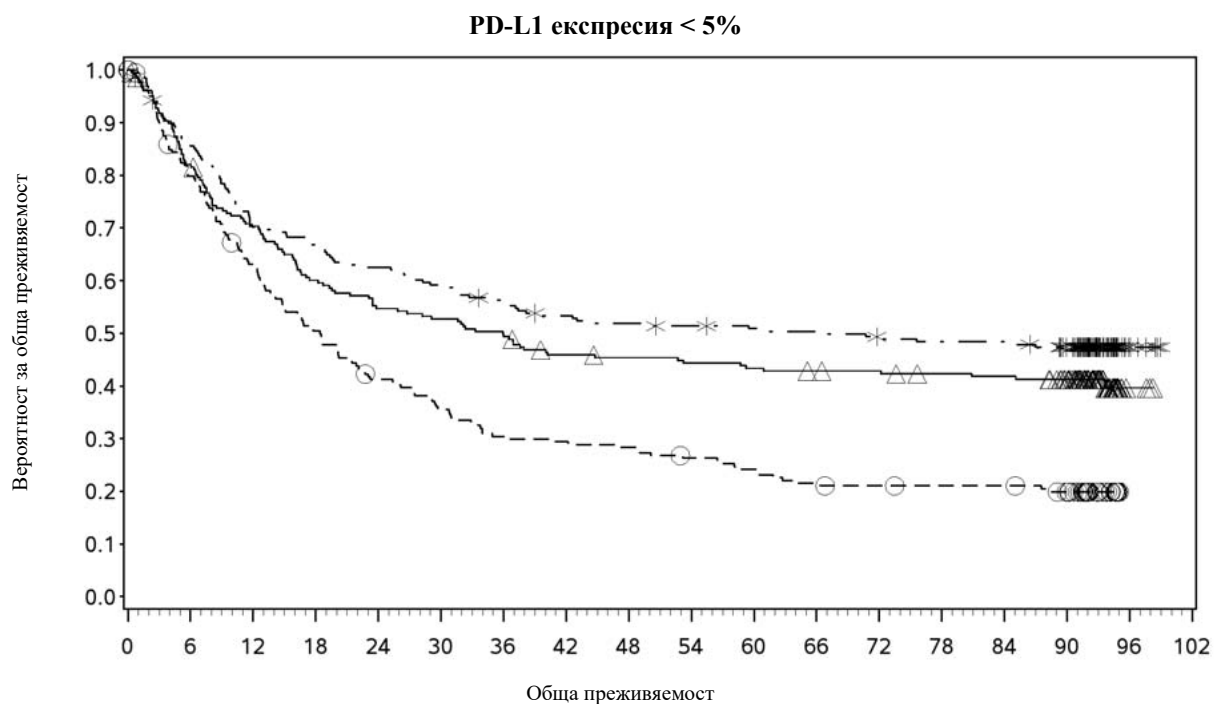
- *--- Ниволумаб+ипилимумаб (събития: 162/314), медиана и 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Честота на OS и 95% CI на 12 месеца: 73% (68, 78), 24 месеца: 64% (59, 63), 36 месеца: 58% (52, 63) и 60 месеца: 52% (46, 57) и 90 месеца: 48% (42, 53)
- △— Ниволумаб (събития: 182/316), медиана и 95% CI: 36,93 месеца (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)
- 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)

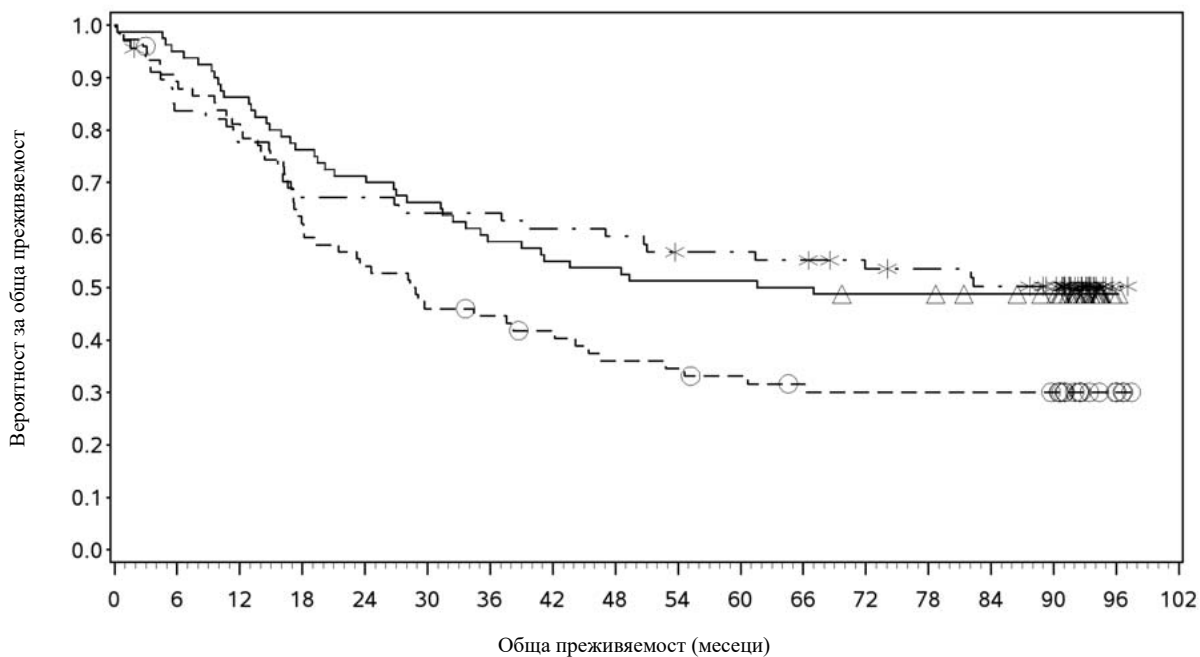
Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Фигура 6: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 5% гранична стойност (CA209067) - Минимален срок 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 експресија ≥ 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.)

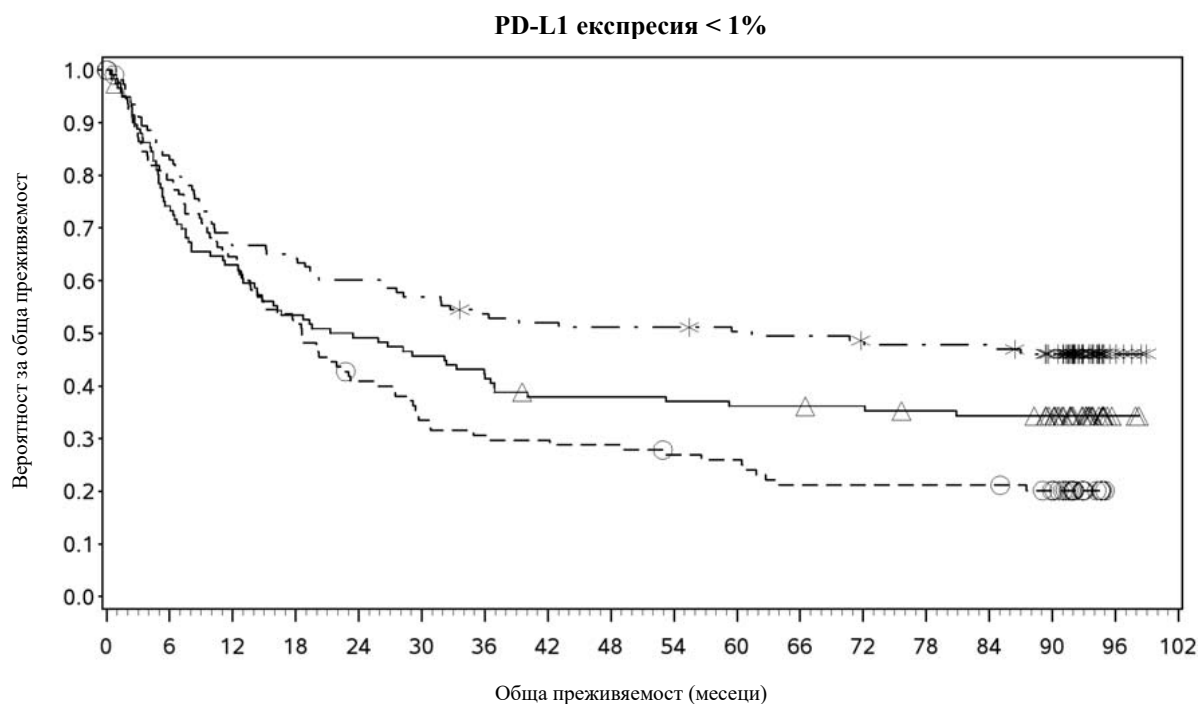
---○--- Ипилимумаб (събития: 51/75), медиана и 95% CI: 28,88 месеца (18,10; 44,16)

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 7: Обща преживяемост според PD-L1 експресия: 1% гранична стойност (CA209067) - Минимален срок на проследяване 90 месеца



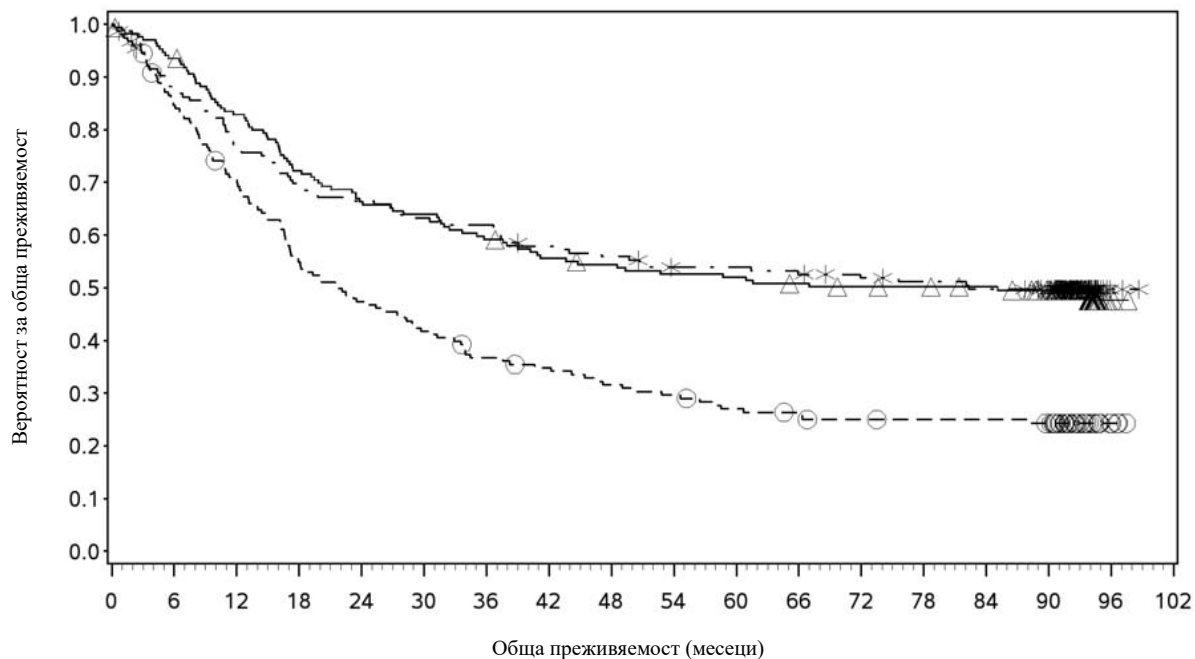
Брой пациенти в риск

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

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1 експресија ≥ 1%



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

Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)
 Ниволумаб спрямо ипилимумаб - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)
 Ниволумаб+ипилимумаб спрямо ниволумаб - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Минималният срок на проследяване на ORR анализа е бил 90 месеца. Отговорите са обобщени в Таблица 12.

Таблица 12: 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. (069,1, N.A.)	90,8 (45,7, N.A.)	19.3 (8,847,4)
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
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n=117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

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 12) 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 ≥ 5% е 78,19 месеца (диапазон: 18,07- NA) в рамото на комбинацията, 77,21 месеца (диапазон: 26,25- NA) в рамото на ниволумаб като монотерапия и 31,28 месеца (диапазон: 6,08 - NA) в рамото на ипилимумаб. При туморна PD-L1 експресия < 5%, медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 61,93 - NA) в рамото на комбинацията са 90,84 месеца (диапазон: 50,43 - NA) 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, M 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, позитивни пациенти 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 11,17 месеца (95% CI: 7,0; 19,32), докато тези в рамото на ниволумаб като монотерапия имат медиана на PFS съответно 5,6 месеца (95% CI: 2,79; 9,46) и 8,18 месеца (95% CI: 5,13; 19,55). При пациенти позитивни на 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, позитивни пациенти 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 37,8% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) и 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). При пациенти позитивни на 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 пациенти позитивни на 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 на 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 и ипилимумаб (CA209069)

CA209069 е рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 2, сравняващо комбинацията от ниволумаб и ипилимумаб спрямо ипилимумаб като монотерапия при 142 пациенти с авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом с критерии за включване близки до проучване CA209067 и първичен анализ при пациенти с BRAF див тип меланом (77% от пациентите). Измереният от изследвателя 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) and 61% (95% CI: 49; 71) за комбинираната терапия (n = 73) и съответно 53% (95% CI: 36; 68) and 44% (95% CI: 28; 60) за ипилимумаб (n = 37).

Адювантна терапия на меланом

Рандомизирано проучване фаза 3 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 с функционален статус по скалата на ECOG 0 или 1, със стадий ПВ или стадий ПС по системата на Американския съвместен комитет относно рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 8^о 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 автоимунно заболяване, всякакво заболяване, изискващо системно лечение с кортикостероиди (≥ 10 mg ежедневно 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 период до 1 година или до повторна поява на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по AJCC 8^o 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 метастаза на отдалечено място (distant metastasis-free survival, DMFS).

Характеристиките на изходно ниво като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 19-92), 61% са мъже и 98% са бели. Функционалният скор 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 до 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. Резултатите, съобщени от анализите с минимално проследяване от 15,6 месеца, са обобщени в Таблица 13 и Фигура 8.

Таблица 13: Резултати за ефикасност (CA20976K)

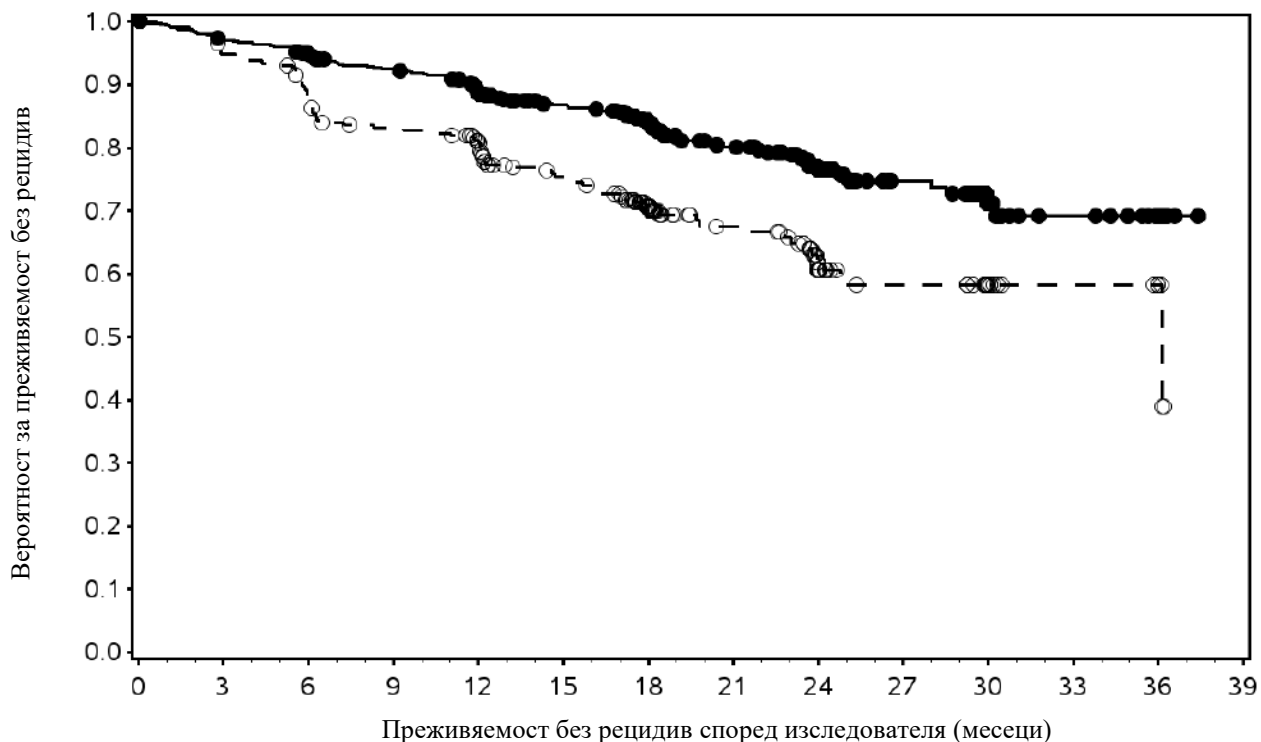
	ниволумаб (n = 526)	плацебо (n = 264)
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 15,6 месеца		
Преживяемост без рецидив		
Събития	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Коефициент на риск ^a		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Медиана (95% CI) месеци	NR	36,14 (24,77; NR)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^b	88,8 (85,6; 91,2)	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 е последователна в рамките на основните подгрупи, включително стадий на заболяване, T-категория и възраст.

Фигура 8: Преживяемост без рецидиви (CA20976K)



Брой участници в риск

Ниволюмаб	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

- Ниволюмаб (случаи: 102/526), медиана и 95% CI: NR
- Плацебо (събития: 84/264), медиана и 95% CI: 36,14 (24,77; NR)
- Ниволюмаб спрямо плацебо - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Въз основа на датата на заключване на данните: 21 февруари 2023, минималното време на проследяване е 15,6 месеца.

Данни за туморна PD-L1 експресия са налични за 302/790 (38,2%) рандомизирани пациенти (36,3% и 42,0% в рамената с ниволюмаб и плацебо, съответно), тъй като PD-L1 експресията не е фактор за стратифициране при рандомизирането. Експлораторните анализи на RFS по PD-L1 експресия показват HR за ниволюмаб 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/несъобщавана/неоценена PD-L1 експресия.

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

Безопасността и ефикасността на ниволюмаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с пълна резекция на меланом са оценени в рандомизирано, двойно сляпо проучване фаза 3 (CA209238). Проучването включва възрастни пациенти с функционален статус по скалата на ECOG 0 или 1, със стадий IIIB/C или стадий IV по системата на American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7-мо издание, хистологично потвърден меланом с пълна оперативна резекция. Според AJCC 8-мо издание, това отговаря на пациенти със засягане на лимфни възли или с метастази. Пациентите са включени без значение на техния туморен PD-L1 статус. Пациентите с предишно 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 антитяло (включително ипилимумаб или всяко друго антитяло или лекарство със

специфичен таргет Т клетъчна ко-стимулация или контролни пътища) са изключени от проучването.

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

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

При първичен предварително определен междинен анализ (минимално проследяване 18 месеца) е демонстрирано статистически значимо подобрене 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, подобренето 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 14 и Фигури 9 и 10 (цялата рандомизирана популация).

Таблица 14: Резултати за ефикасност (CA209238)

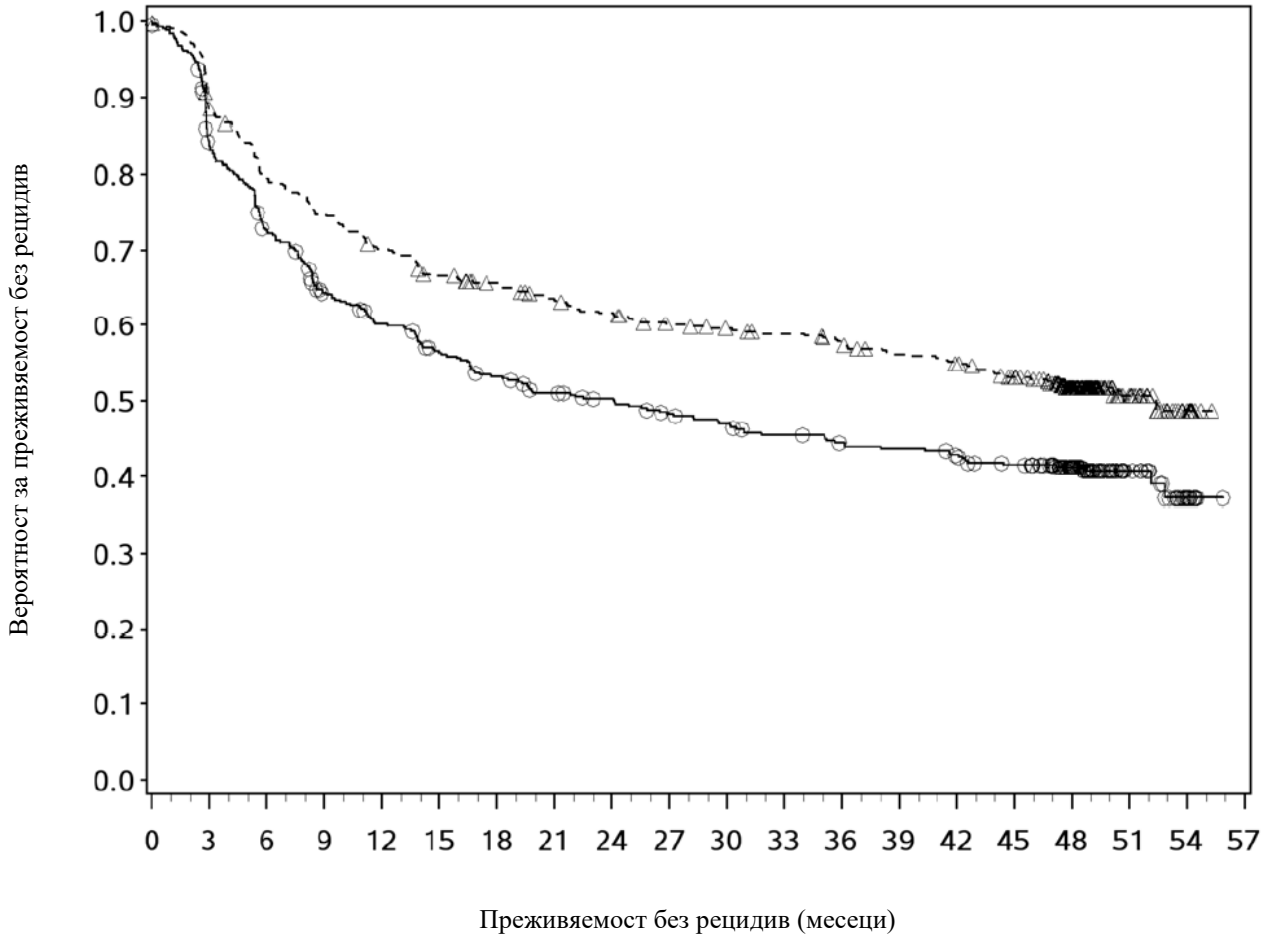
	ниволумаб (n = 453)	ипилимуаb 10 mg/kg (n = 453)
Предварително определен окончателен анализ		
Преживяемост без рецидив с минимално проследяване 36 месеца		
Събития	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Коефициент на риск ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-стойност		$p < 0,0001$
Медиана (95% CI) месеци	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

	ниволумаб (n = 453)	ипилимумаб 10 mg/kg (n = 453)
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)
Степен (95% CI) на 12 месеца	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Степен (95% CI) на 18 месеца	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Степен (95% CI) на 24 месеца	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Степен (95% CI) на 36 месеца	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Степен (95% CI) на 48 месеца	51,7 (46; 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
Степен (95% CI) на 12 месеца	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Степен (95% CI) на 18 месеца	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Степен (95% CI) на 24 месеца	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Степен (95% CI) на 36 месеца	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Степен (95% CI) на 48 месеца	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Изведен от стратифициран пропорционален модел 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 9, проучването продължава да демонстрира подобрение на RFS при рамото на ниволумаб, сравнено с рамото на ипилимумаб. Ползата по отношение на RFS се запазва във всички подгрупи.

Фигура 9: Преживяемост без рецидиви (CA209238)

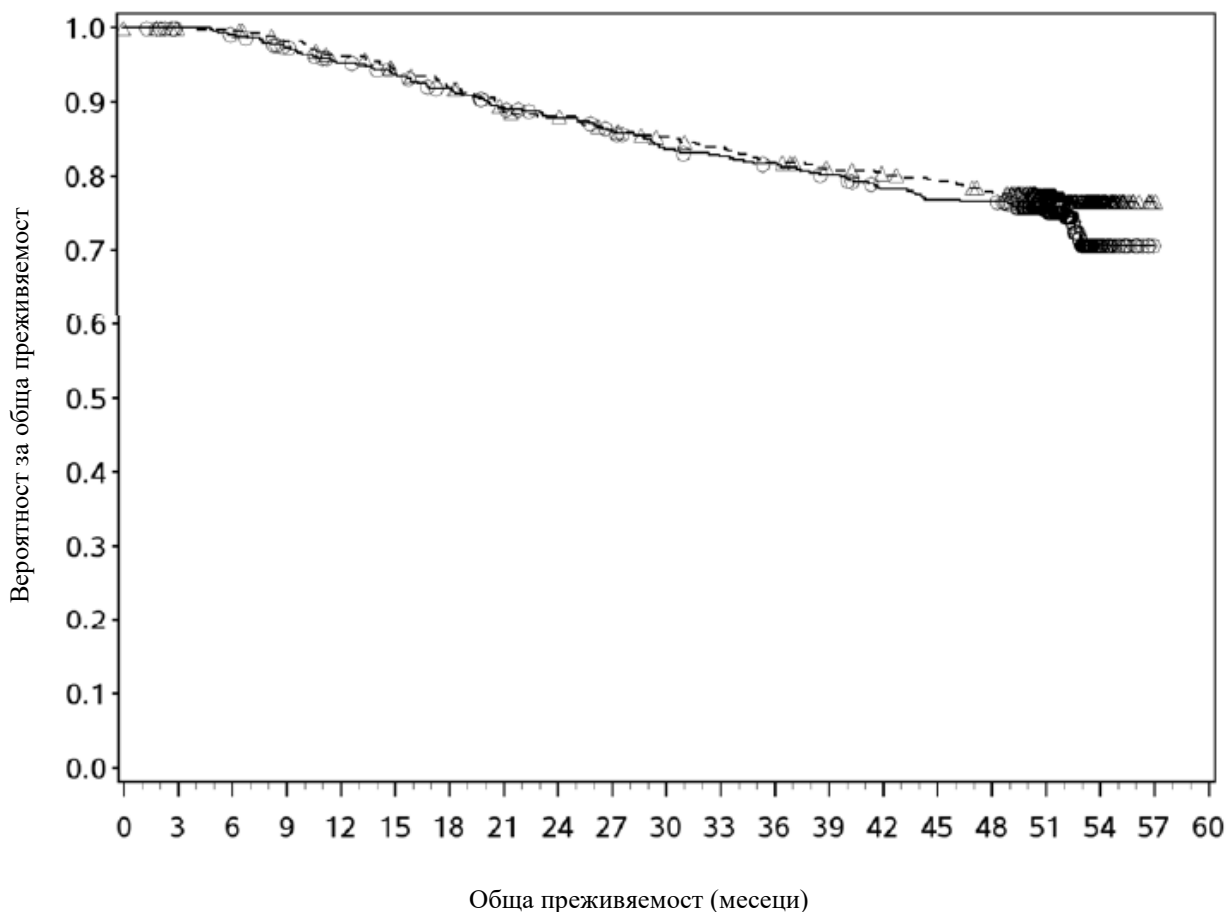


Брой пациенти в риск

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 10: 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 10, 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 Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30 и EQ-5D индекс на полезност и визуалната аналогова скала (visual analog scale, VAS).

Неоадювантно 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 с функционален статус по ECOG от 0 или 1, 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 (UICC)) 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^{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, медиастинума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния 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 медиастинума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, вертебрално тяло, карината, или имат отделен(ни) туморен(ни) възел(ли) в различни ипсилатерални дялове.

От проучването са изключени пациенти с неоперабилен 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 експресия на туморен PD-L1 ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неизмеримо), стадий на заболяването (IB/II спрямо IIIA) и пол (мъже спрямо жени). Пациентите са включвани независимо от техния туморен PD-L1 статус. Туморната PD-L1 експресия се определя, като се използва PD-L1 IHC 28-8 pharmDx анализ.

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 химиотерапията 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 (несквамозна хистология); или гемцитабин 1 000 mg/m² или 1 250 mg/m² и цисплатин 75 mg/m² (сквамозна хистология). В рамото с химиотерапията 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 степен на пълен патологичен отговор (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 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 със сквамозна и 49% са с несквамозна 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 от 21 месеца) при всички рандомизирани пациенти показват статистически значимо подобрение по отношение на pCR и EFS при пациенти, рандомизирани на ниволумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия. Степента 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). HR за OS е 0,57% (99,67% CI: 0,30; 1,07) 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 15.

Таблица 15: 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 на 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 BIPR		
Отговори (95% CI) ^b	26 (32,1%) (22,2; 43,4)	2 (2,3%) (0,3; 8,1)
Разлика при pCR (95% CI) ^f		29,8% (19,0; 40,7)

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

^b Оценки по Kaplan-Meier.

^v Въз основа на метода на Clopper и Pearson.

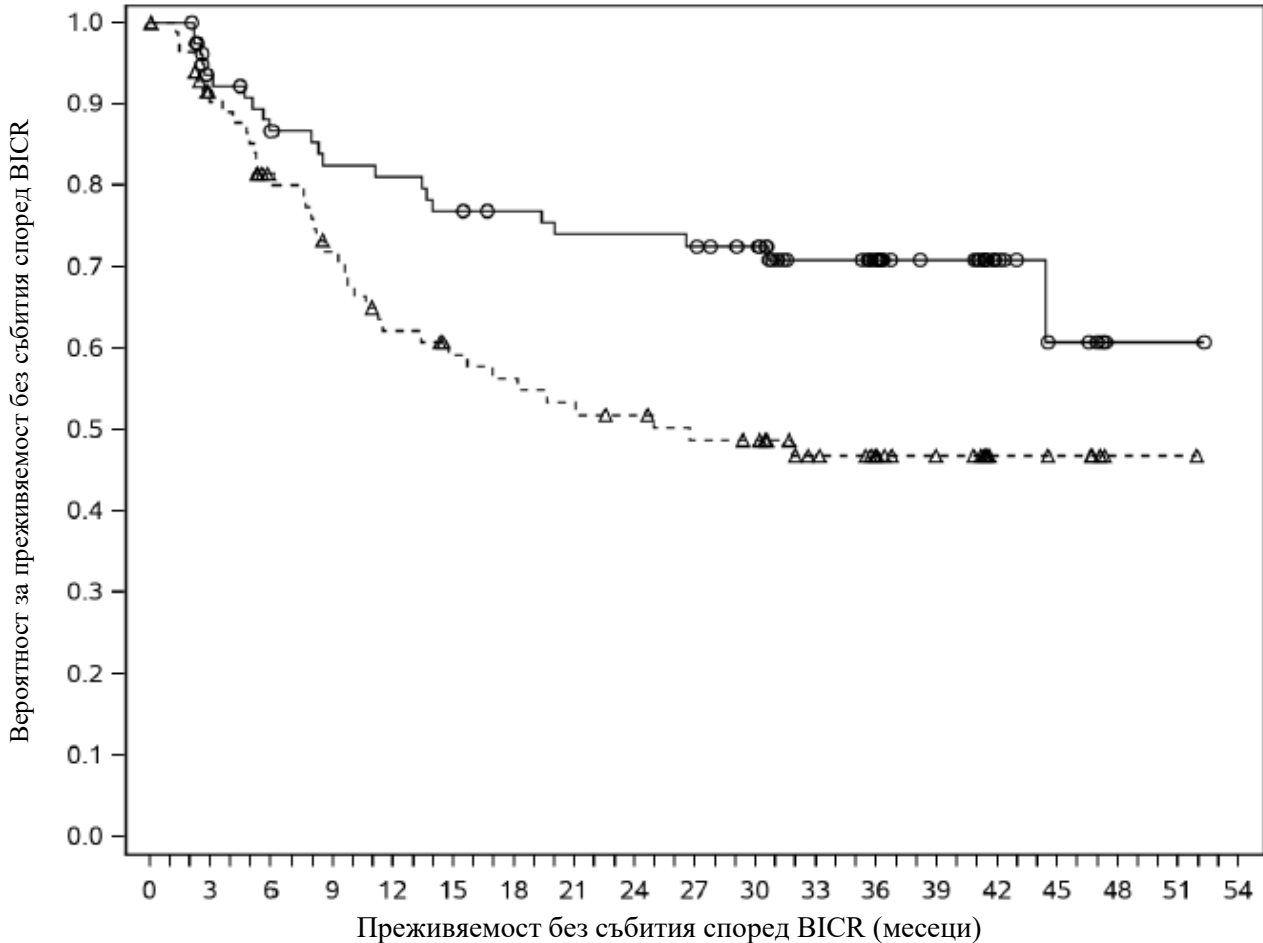
^г Двустранният 95% доверителен интервал за некоригираната разлика е изчислен с използване на метода на Newcombe.

* 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

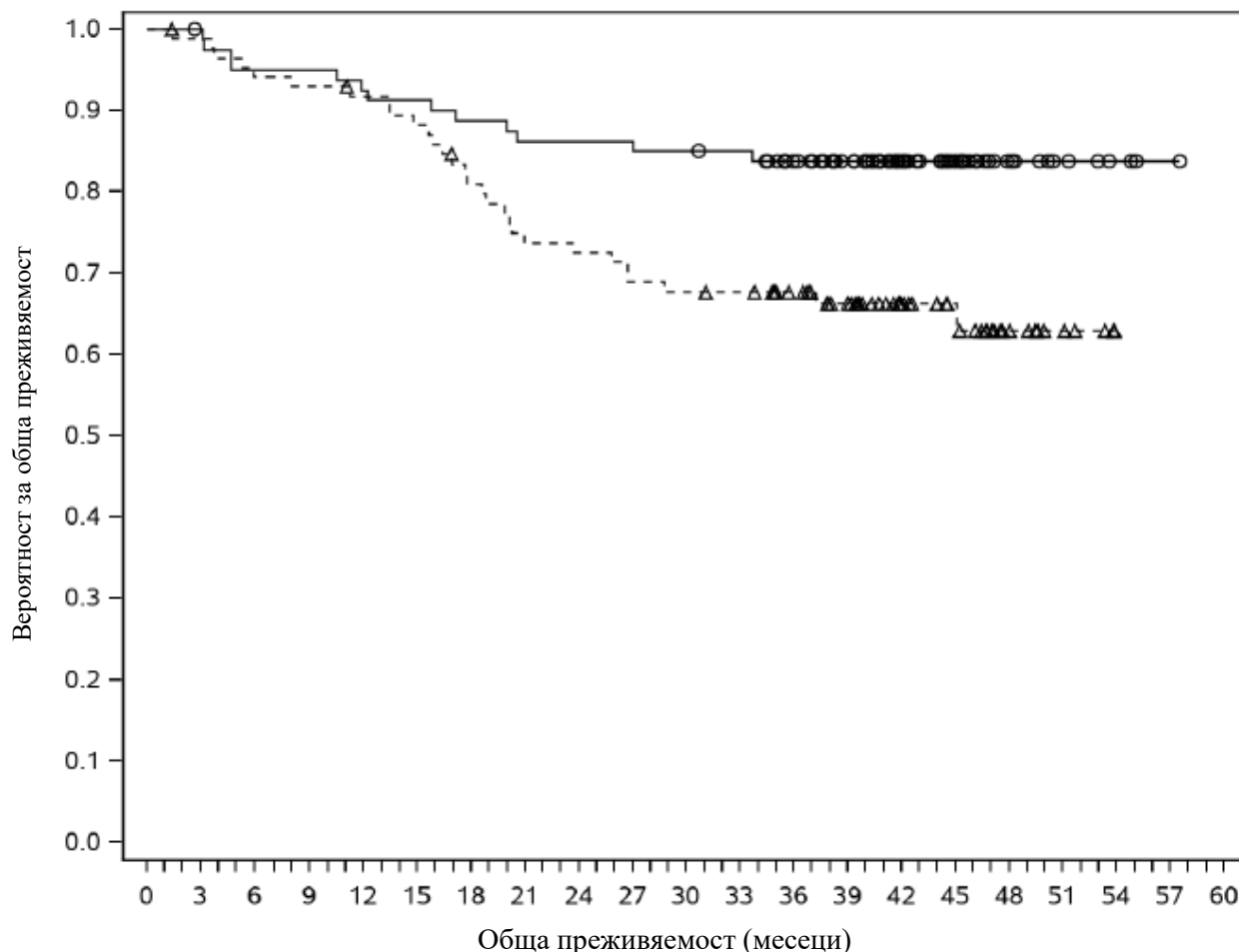
—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 22/81), медиана и 95% CI: NR (44,42; NR)

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

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

По време на актуализирания анализ на EFS е извършен междинен анализ на OS (минимално проследяване от 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. Кривите на Kaplan-Meier за OS 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 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 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Химиотерапия

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

—○— Ниволумаб + химиотерапия (събития: 13/81), медиана и 95% CI: NR

---△--- Ниволумаб (събития: 29/86), медиани и 95% CI: NR

Въз основа на дата на заключване на данните: 06 септември 2022 г., минимално проследяване от 32,9 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 несквамозен или сквамозен 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 в проучването независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациенти със сенсibiliзираци 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 (сквамозна спрямо несквамозна), 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 несквамозин 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 несквамозен NSCLC; или карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел 200 mg/m² за сквамозен 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.

Изходните характеристики на CA2099LA като цяло са балансирани във всички групи на лечение. Медианата на възраст е 65 години (диапазон: 26-86) с 51% \geq 65 години и 10% \geq 75 години. По-голямата част от пациентите са бели (89%) и мъже (70%). Изходният 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 със сквамозна и 69% са с несквамозна хистология, 17% имат метастази в мозъка, а 86% са бивши/настоящи пушачи. Нито един пациент не е получавал преди това имунотерапия.

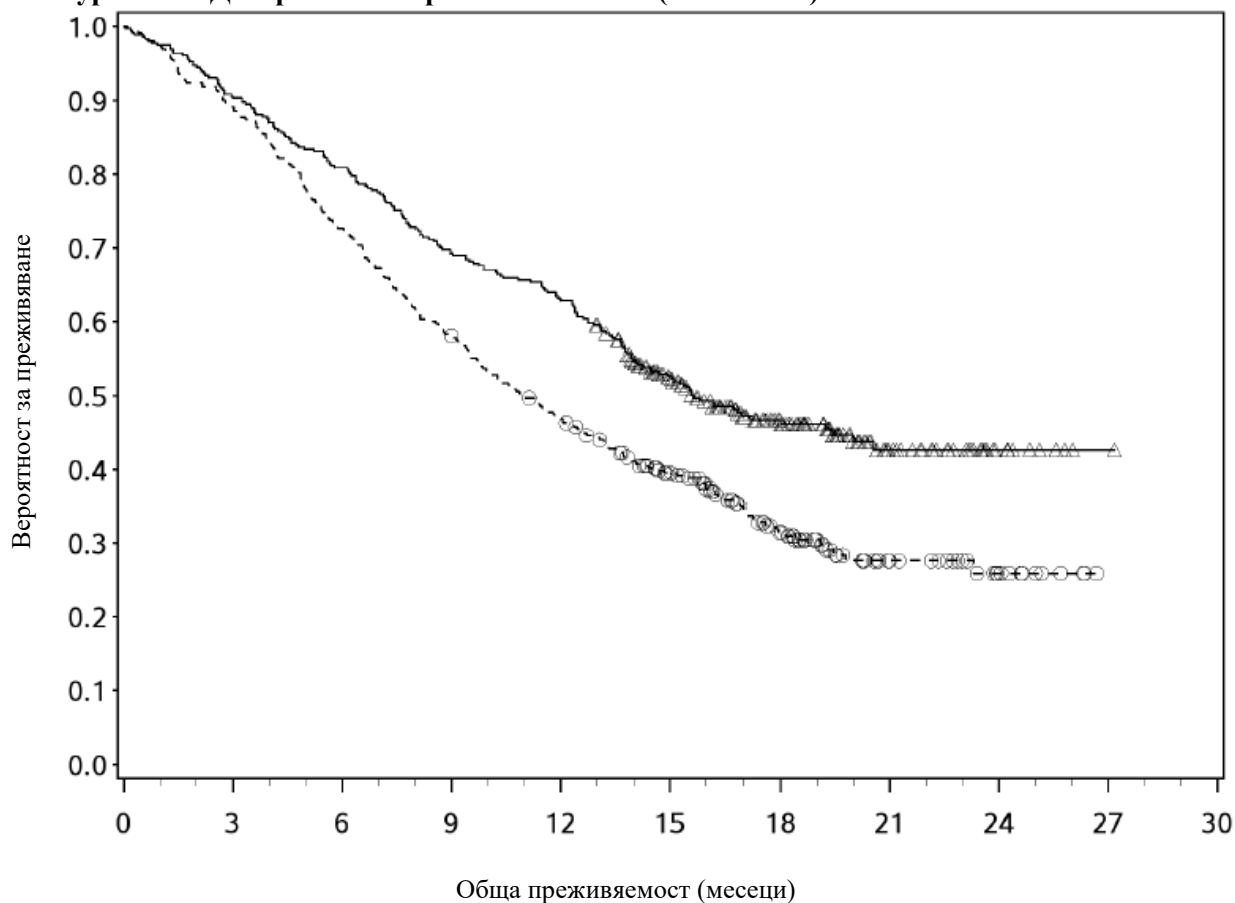
Първичният измерител на резултата за ефикасност на CA2099LA е OS. Допълнителни крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителността на отговора, оценена от BICR.

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 13 (актуализиран анализ на OS с минимално време на проследяване 12,7 месеца) и Таблица 16 (първичен анализ с минимално проследяване от 8,1 месеца).

Направен е актуализиран анализ на ефикасността, когато всички пациенти са с минимално време на проследяване 12,7 месеца (виж Фигура 13). 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 13: Диаграма по Kaplan-Meier на OS (CA2099LA)



Брой пациенти в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
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 16: 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 общо повлияване^д		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Стратифициран СМН 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) ^е	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 Cox 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.

СМН = 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 свамотозноклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) и при пациенти с несвамотозноклетъчна хистология (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Таблица 17 обобщава резултатите за ефикасност по отношение на OS, PFS и ORR чрез туморна PD-L1 експресия в предварително зададени анализи на подгрупи.

Таблица 17: Резултати за ефикасност чрез туморна PD-L1 експресия (CA2099LA)

	ниволумаб + ипили- мумаб + химио- терапия	химио- тера- пия	ниволумаб + ипилимумаб + 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% to 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 Cox 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 предшестваща химиотерапия Сквамозен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209017)

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

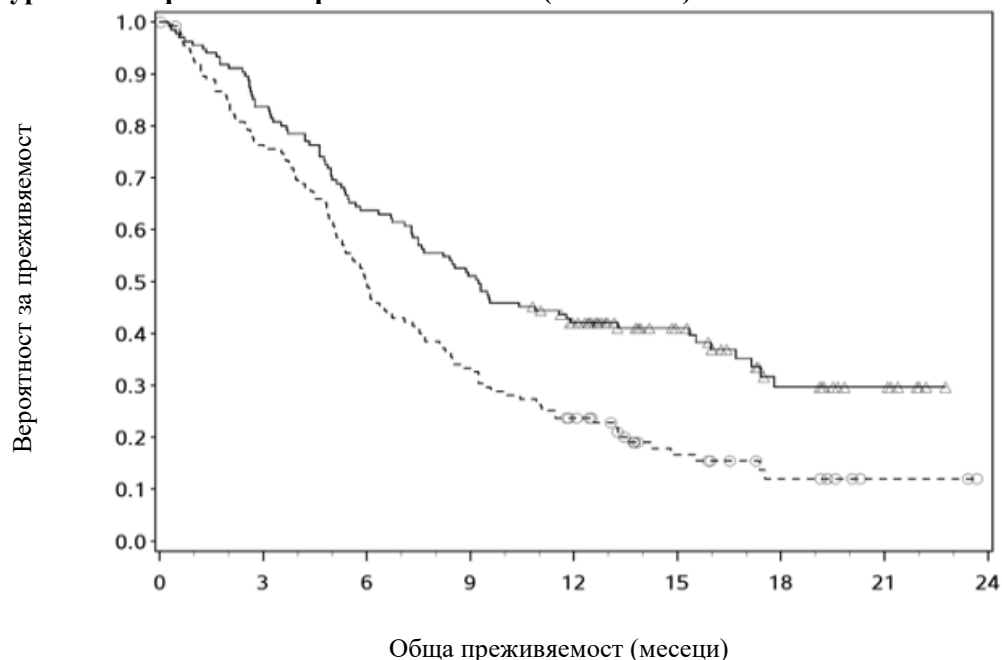
Общо 272 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg (n = 135) приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел (n = 137) 75 mg/m² на всеки

3 седмици. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Оценяването на туморите съгласно RECIST, версия 1.1, е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 6 седмици. Първичният резултат за ефикасност е OS. Основните вторични резултати за ефикасност са степента на ORR измерен от изследователя и PFS. Освен това са оценявани подобрението на симптомите и общия здравен статус с помощта на индекса на средния товар на симптома според скор на симптомите на рака на бял дроб (LCSS) и съответно EQ-5D Визуална аналогова скала (EQ-VAS).

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

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 14.

Фигура 14: 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 18.

Таблица 18: Резултати за ефикасност (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Първичен анализ		
Минимален срок на проследяване: 10,6 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Коефициент на риск		0,59
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)
Степен (95% CI) на 12 месеца	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Потвърден обективен отговор		
	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Съотношение на шансовете		2,64 (1,27, 5,49)
(95% CI)		
p-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)
Степен (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 Минимален срок на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^a		
Събития	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Коефициент на риск		0,62
95% CI		(0,47, 0,80)
Степен (95% CI) на 24 месеца	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Потвърден обективен отговор (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		
Степен (95% CI) на 24 месеца	15,6 (9,7, 22,7)	Всички пациенти са или с прогресия или цензурирани или не са открити за проследяване

	ниволумаб (n = 135)	доцетаксел (n = 137)
Актуализиран анализ Минимален срок 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)
Степен (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		
Степен (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 сквамозен 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 по 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 сквамозен 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 19 по-долу.

Таблица 19: 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, сканинето е било задължително само през седмица 8/9 и през седмица 52.

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

Несквамозен NSCLC

Рандомизирано проучване фаза 3 спрямо доцетаксел (CA209057)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал или метастатичен несквамозен NSCLC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209057). Проучването включва пациенти (18 и повече години), които са имали прогресия на заболяването в хода на лечението или след една предшестваща двойна платина-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.

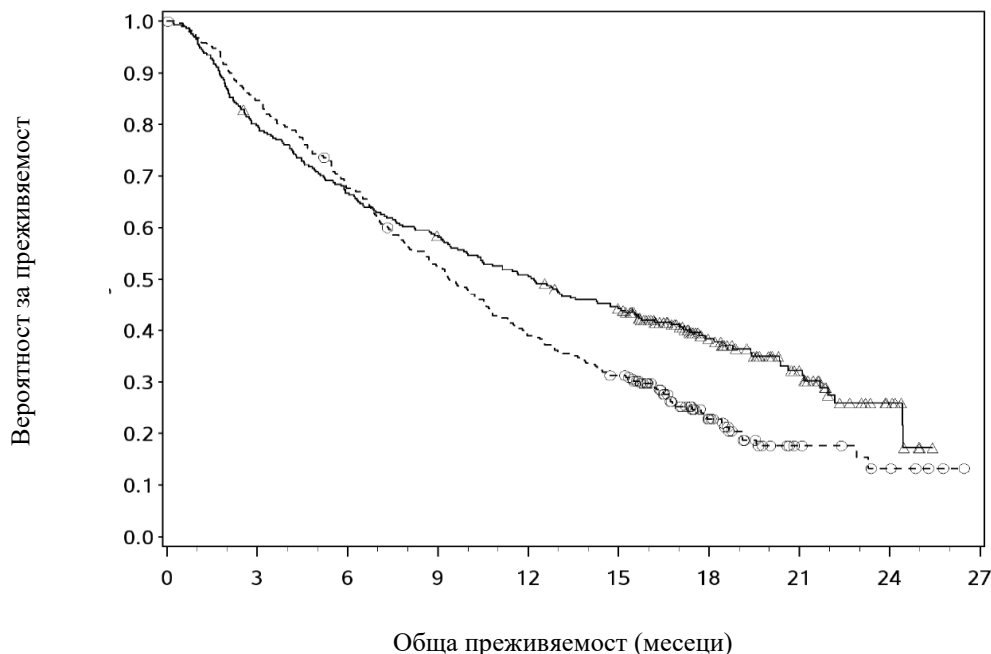
Общо 582 пациенти са рандомизирани да получават или ниволумаб 3 mg/kg, приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици, или доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n = 290). Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или докато се развие непоносимост към лекарството. Извършено е оценяване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

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

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

Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на Фигура 15.

Фигура 15: 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 20.

Таблица 20: Резултати за ефикасност (CA209057)

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

	ниволумаб (n = 292)	доцетаксел (n = 290)
Актуализиран анализ		
Минимален срок на проследяване: 24,2 месеца		
Обща преживяемост^b		
Събития	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Коефициент на риск ^a (95% CI)		0,75 (0,63, 091)
Степен (95% CI) на 24 месеца	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Потвърден обективен отговор (95% CI)	19,2% (14,8, 24,2)	12,4% (8,8, 16,8)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Преживяемост без прогресия		
Степен (95% CI) на 24 месеца	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
Актуализиран анализ		
Минимален срок на проследяване: 62,7 месеца		
Обща преживяемост^г		
Събития	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Коефициент на риск ^a (95% CI)		0,70 (0,58, 0,83)
Степен (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		
Степен (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

^a Произлиза от стратифициран пропорционален модел на риск.

^b р-стойността произлиза от log-rank тест стратифициран по предшестваща поддържаща терапия и линия на терапия; съответната стойност на O'Brien-Fleming efficacy boundary significance е 0,0408.

^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 21 обобщава резултатите за ORR и OS по туморна PD-L1 експресия.

Таблица 21: ORR и OS по туморна PD-L1 експресия (CA209057)

PD-L1 експресия	ниволумаб	доцетаксел	
ORR по туморна PD-L1 експресия			
Минимален срок на проследяване: 13,2 месеца			
			Съотношение на шансовете (95% CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 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			
Минимален срок 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			
Минимален срок 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			
Минимален срок 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 малкият размер на извадката в рамките на подгрупите и че по време на проучването, анализа PD-L1 IHC 28-8 pharmDx не е бил аналитично валидиран за нива на експресия от 10% или 50%.

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

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

Злокачествен мезотелиом на плеврата

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 аутоимунно 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 в продължение на 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 5 AUC 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.

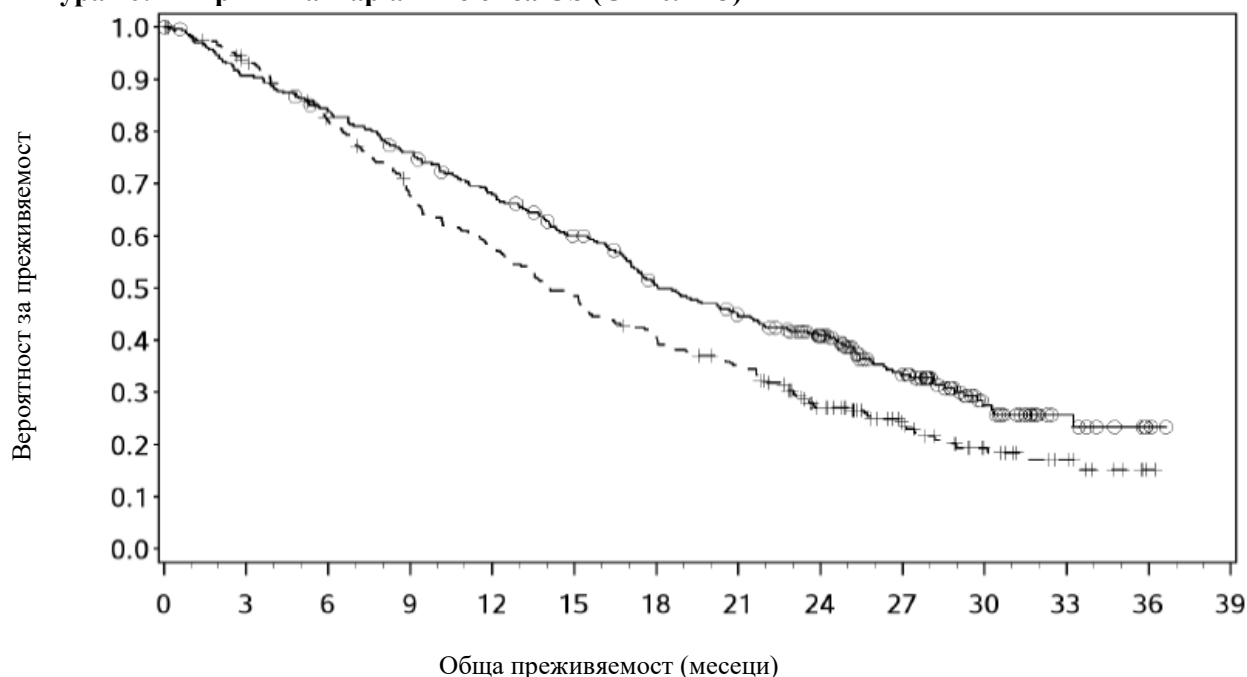
Първичният критерий за ефикасност в CA209743 е OS. Основните вторични крайни точки за ефикасност са PFS, ORR и продължителност на отговора, оценени чрез Blinded Independent Central Review (BICR) с помощта на модифицирани критерии RECIST за мезотелиом на плеврата. Описателни анализи за тези вторични крайни точки са представени в Таблица 22.

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 16 и в Таблица 22.

Фигура 16: 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 22: 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) ^b (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Честотата (95% CI) на 24-ия месец ^b	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)

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

^a Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

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

^b 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 23 обобщава резултатите за ефикасност за OS, PFS и ORR според хистология в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 23: 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) ^a		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) ^a		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)

	Епителоидна (n = 471)		Различна от епителоидна хистология (n = 134)	
	ниволумаб + ипилимумаб (n = 236)	химиотерапия (n = 235)	ниволумаб + ипилимумаб (n = 67)	химиотерапия (n = 67)
Степен на обективен отговор (95% CI) ^б	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Продължителност на отговора Медиана (месеци) (95% CI) ^в	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^а Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска.

^б Доверителният интервал базиран на метода на Clopper и Pearson

^в Медиана, изчислена по метода на Kaplan-Meier

Таблица 24 обобщава резултатите за ефикасност за OS, PFS и ORR по изходна PD-L1 туморна експресия в предварително уточнени подгрупови анализи.

Таблица 24: Резултати за ефикасност чрез PD-L1 туморна експресия (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ниволумаб + ипилимумаб (n = 57)	химио- терапия (n = 78)	ниволумаб + ипилимумаб (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)
Степен на обективен отговор (95% CI) ^в	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 Cox 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 проучвателния характер на този подгрупов анализ обаче не могат да се направят категорични заключения.

Бъбречноклетъчен карцином

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

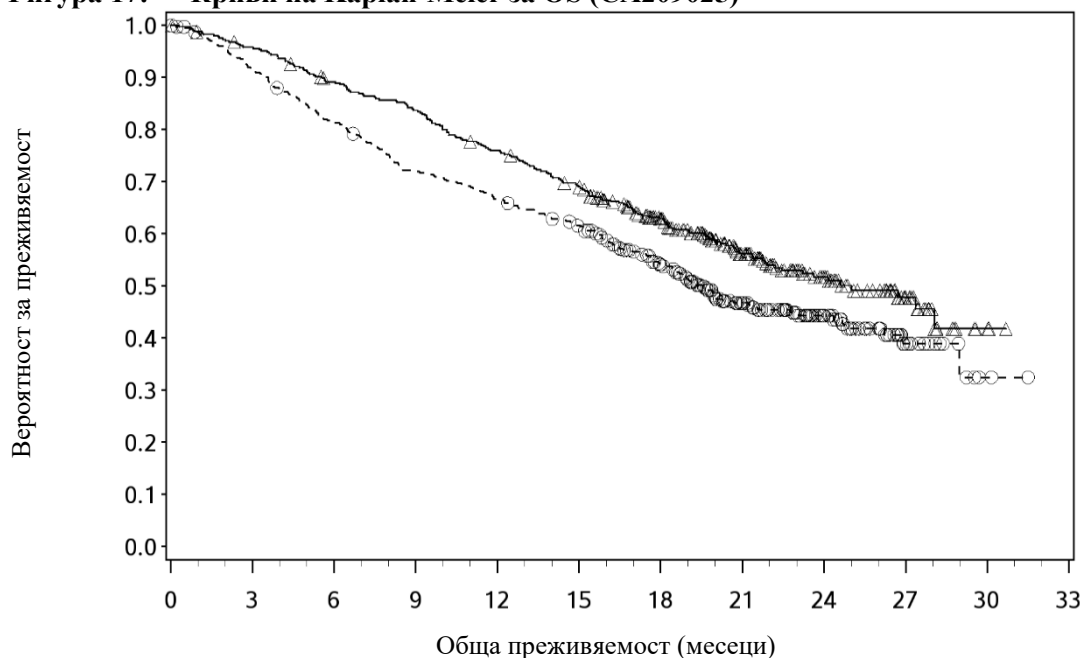
Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на авансирал RCC с ясна клетъчна компонента са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209025). Проучването включва пациенти (18 и повече години), които са имали прогресия на заболяването в хода на лечението или след 1 или 2 предшестващи анти-ангиогенни схеми на лечение и не повече от 3 предшестващи схеми на системни терапии. Пациентите трябва да имат скор за функционален статус по Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. 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 мамарният таргет на рапамицин (mTOR), активно аутоимунно заболяване или медицински състояния, изискващи системна имуносупресия 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 на първата година и след това на всеки 12 седмици до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението, което настъпи по-късно. Оценяването на тумора е продължило след прекратяване на лечението при пациенти, които са прекратили поради причини, различни от прогресия. Лечението след първоначално оценената от изследователя дефинирана прогресия съгласно RECIST, версия 1.1 е позволена, ако пациентът е имал клинична полза и понася лекарството, както е определено от изследователя. Първичният резултат за ефикасност е OS. Вторичните резултати за ефикасност включват ORR, измерен от изследователя и преживяемост без прогресия (PFS).

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

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

Фигура 17: 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 подобрене в OS при пациенти, рандомизирани към ниволумаб, в сравнение с еверолимус при предварително определен междинен анализ, при наблюдаване на 398 събития (70% от планирания брой събития за окончателен анализ) (Таблица 25 и Фигура 17). Ползата по отношение на OS е наблюдавана, независимо от нивото на туморна PD-L1 експресията.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 25.

Таблица 25: Резултати за ефикасност (CA209025)

	ниволумаб (n = 410)	еверолимус (n = 411)
Обща преживяемост		
Събития	183 (45%)	215 (52%)
Коефициент на риск		0,73
98,52% CI		(0,57, 0,93)
p-стойност		0,0018
Медиана (95% CI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
На 12 месеца	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)

	ниволумаб (n = 410)	еверолимус (n = 411)
Обективен отговор	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Съотношение на шансовете	5,98 (3,68, 9,72)	
(95% CI)		
p-стойност	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Частичен отговор (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Стабилно заболяване (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Медиана на продължителността на отговора		
Месеци (диапазон)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Преживяемост без прогресия		
Събития	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Коефициент на 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. Четиредесет и девет (47,6%) отговорили на терапията са имали продължителни отговори, с продължителност, варираща от 0,0-27,6⁺ месеца.

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

Проучване за безопасност фаза 3b/4 (CA209374)

Допълнителни данни за безопасност и описателни данни за ефикасност са налични от проучване CA209374, отворено проучване за безопасност Фаза 3b/4 с монотерапия с ниволумаб (прилагани 240 mg на всеки 2 седмици) за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен RCC (n = 142), включително 44 пациенти с неизяснена клетъчна хистология.

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

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

Безопасността и ефективността на ниволумаб 3 mg/kg в комбинация с ипилимумаб 1 mg/kg за лечение на авансирал/метастатичен RCC са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA209214). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с нелекуван, авансирал или метастатичен бъбречноклетъчен карцином със светлоклетъчна компонента. Първичната популация за ефикасност включва тези пациенти, при които има среден/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.

Като цяло изходните характеристики са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 21-85) с 38% на възраст \geq 65 години и 8% на възраст \geq 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 26 (първичен анализ с минимално проследяване 17,5 месеца и с минимално проследяване 60 месеца) и на Фигура 18 (минимално проследяване 60 месеца).

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

Таблица 26: 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,b}		< 0,0001
Медиана (95% CI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
На 12 месеца	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Преживяемост без прогресия		
Събития	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Коефициент на риск ^a		0,82
99,1% CI		(0,64, 1,05)
p-стойност ^{b,3}		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)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)	сунитиниб (n = 422)
Актуализиран анализ* минимално проследяване: 60 месеца		
Обща преживяемост		
Събития	242 (57%)	282 (67%)
Коефициент на риск ^а		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Медиана (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Степен (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.

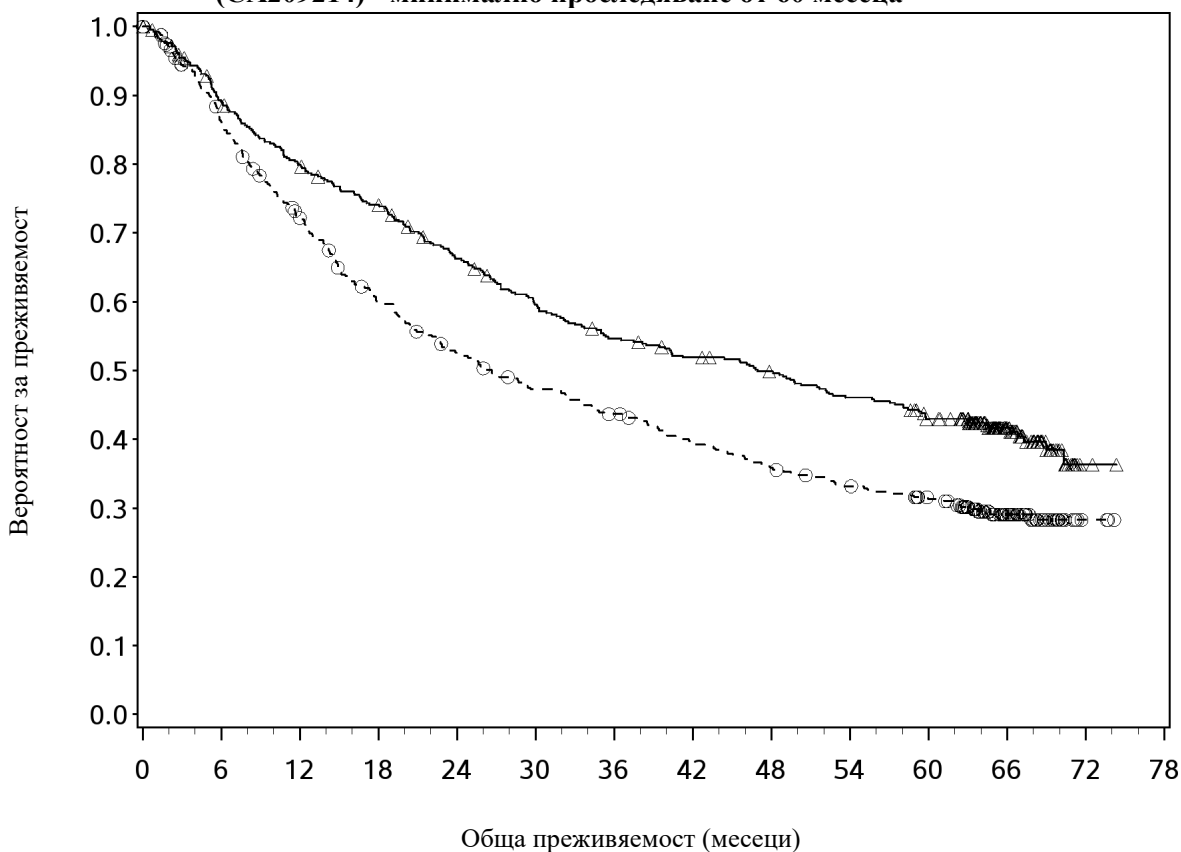
^з р-стойността е сравнена с алфа 0,009 с цел постигане на статистическа значимост.

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

NE = не може да бъде определено

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

Фигура 18: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти със среден/висок риск (CA209214) - минимално проследяване от 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 малкият 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 v1.1 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 антигяло, 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 от BICR (Blinded Independent Central Review). Първичната крайна точка за ефикасност е PFS, съгласно BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват OS и ORR като ключови вторични крайни точки.

Като цяло характеристиките на изходно ниво 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 27.

Таблица 27: 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.)
Степен (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 Cox 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 Clorreg 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 26). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение са съпоставими.

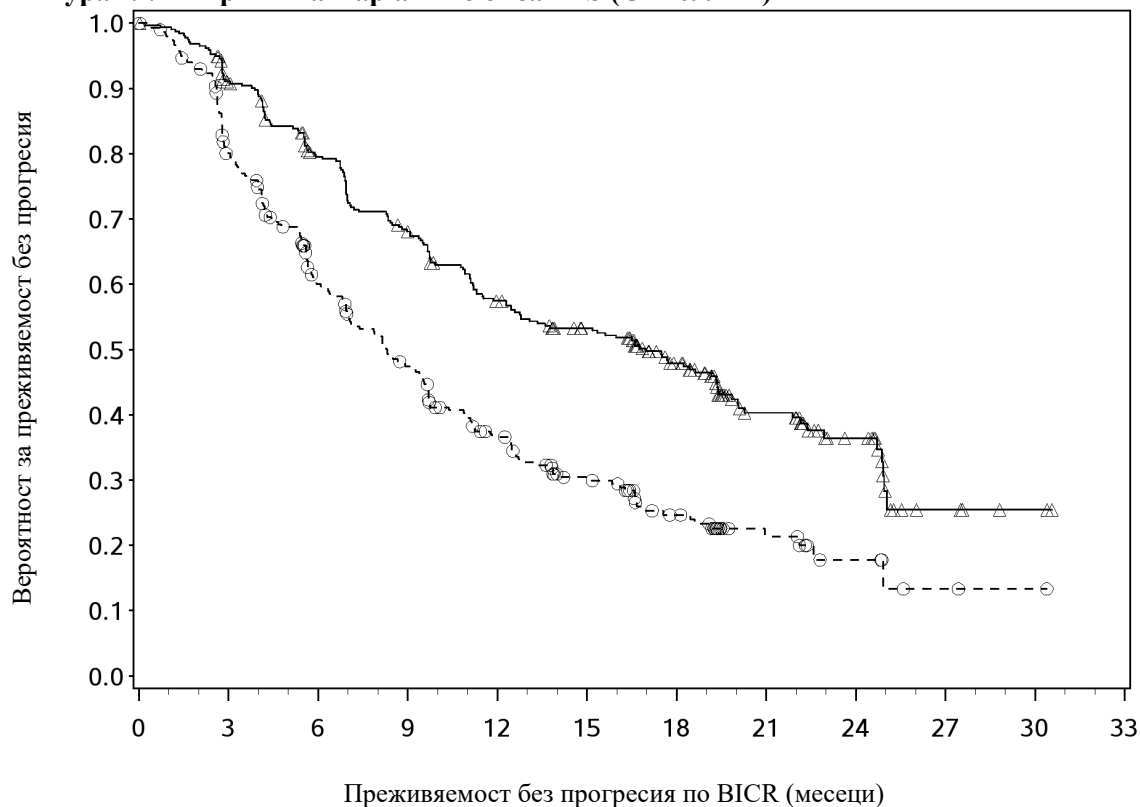
Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на ниволумаб в комбинация с кабозантиниб спрямо сунитиниб независимо от рисковите категории по IMDC. Медианата на PFS на групата с нисък риск не е достигната за ниволумаб в комбинация с кабозантиниб и е 12,81 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,60; 95% 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 19 и 20). 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 рисковите 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 19: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA2099ER)

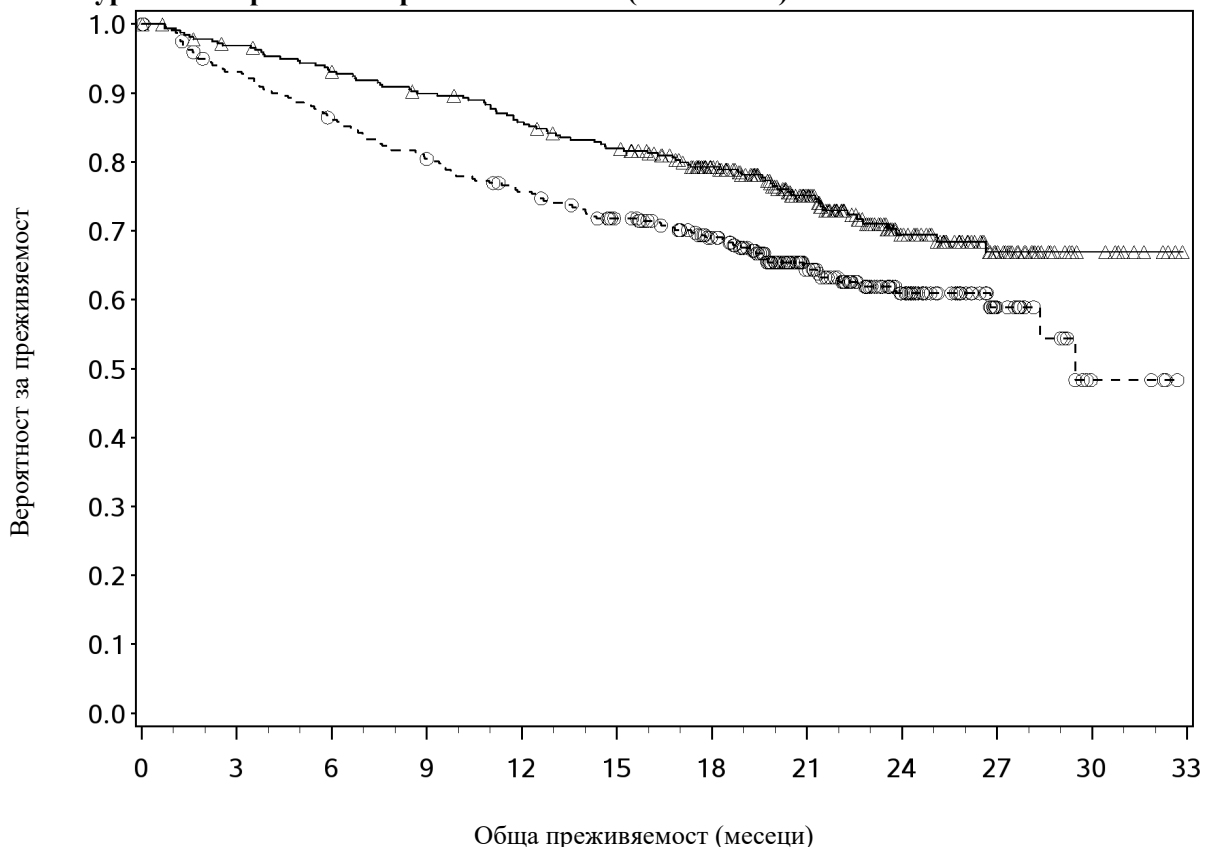


Брой участници в риск

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 20: 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
Sunitinib	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)

Класически Ходжкинов лимфом

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

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

CA209039 е многоцентрово, отворено проучване фаза 1b с повишаване на дозата и многодозово проучване за ниволумаб при рецидивиращи/рефрактерни хематологични злокачествени заболявания, включващо 23 пациенти с cHL лекувани с ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия, от които, 15 пациенти с предходна терапия с брентуксимаб ведотин като спасителна терапия

след ASCT, по подобие на кохорта В от проучване CA209205. Първоначалното оценяване на тумора е извършено 4 седмици след началото на терапията и е продължило до развитие на прогресия или до прекратяване на лечението. Оценките за ефикасност включват ORR, измерен от изследователя, ретроспективно оценен от IRRC и продължителност на отговора.

Включени са данните от 80-те пациенти от CA209205 кохорта В и от 15-те пациенти от CA209039, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин след ASCT. Представена е и допълнителна информация от 100 пациенти от CA209205 кохорта С, които са преминали терапия с брентуксимаб ведотин преди и/или след ASCT. Характеристиките на изходно ниво са подобни при двете проучвания и кохорти (вж. Таблица 28 по-долу).

Таблица 28: 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 29.

Таблица 29: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен класически Ходжкинов лимфом

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

“+” обозначава цензурирано наблюдение.

^a Проследяването продължава към момента на подаване на информация.

^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 30.

Таблица 30: 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)
Степен (95% CI) на 12 месеца	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Степен (95% CI) на 24 месеца	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Степен (95% CI) на 60 месеца	16 (6; 29)	15 (6; 28)

Брой (n)/ минимален период на проследяване (месеци)	СА209205 кохорта В (n = 80/68,7)	СА209205 кохорта С (n = 100/61,9) ^a
Обща преживяемост		
Медиана	Не е достигната	Не е достигната
Степен (95% CI) на 12 месеца	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Степен (95% CI) на 24 месеца	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Степен (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 СА209205 на изходното ниво. Терапията с ниволумаб води до бързо отшумяване на В-симптомите при 88,7% (47/53) от пациентите, с медиана на времето до отшумяване 1,9 месеца.

В post-hoc анализ на 80-те пациенти от СА209205 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).

Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на метастатичен или рекурентен SCCHN са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (СА209141). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години), с хистологично потвърден рекурентен или метастатичен SCCHN (устна кухина, фаринкс, ларинкс), стадий III/IV и които не се повлияват от локална терапия с лечебна цел (операция или лъчелечение със или без химиотерапия) и които са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след прилагане на платина-базирана схема на терапия и са с функционален статус по скалата ECOG от 0 или 1. Предшестващата платина-базирана терапия е приложена в условията на адювантна или неoadювантна терапия, първично, рекурентно или метастатично заболяване. Пациентите са включени без значение от техния PD-L1 или човешки папилома вирус (HPV) статус. Пациентите с активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи имunosупресия, рекурентен или метастатичен карцином на назофаринкса, сквамозноклетъчен карцином с неизвестна първоначална хистология, хистология на слюнчена жлеза или несквамозна хистология (напр. меланом на лигавицата), или активни мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването. Пациентите с лекувани мозъчни метастази са подходящи за включване в проучването, ако в неврологично отношение се върнат към изходно ниво, минимум 2 седмици преди включването като или не приемат кортикостероиди, или са на установена или намаляваща доза < 10 mg дневно еквиваленти на преднизон.

Общо 361 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб 3 mg/kg (n = 240), приложен интравенозно за 60 минути на всеки 2 седмици или терапия по избор на изследователя натоварваща доза цетуксимаб (n = 15), 400 mg/m², последвано от 250 mg/m² седмично или метотрексат (n = 52) 40 до 60 mg/m² седмично, или доцетаксел (n = 54) 30 до 40 mg/m² седмично. Рандомизирането е стратифицирано по предишно лечение с цетуксимаб. Лечението продължава докато се наблюдава клинична полза или до развитие на непоносимост. Оценяването на туморите съгласно RECIST, версия 1.1, е проведено 9 седмици след рандомизирането и е продължило след това на всеки 6 седмици. Продължаване на лечението след първоначална прогресия, определена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е позволено при пациенти, приемащи ниволумаб, ако пациентът има клинична полза и понася

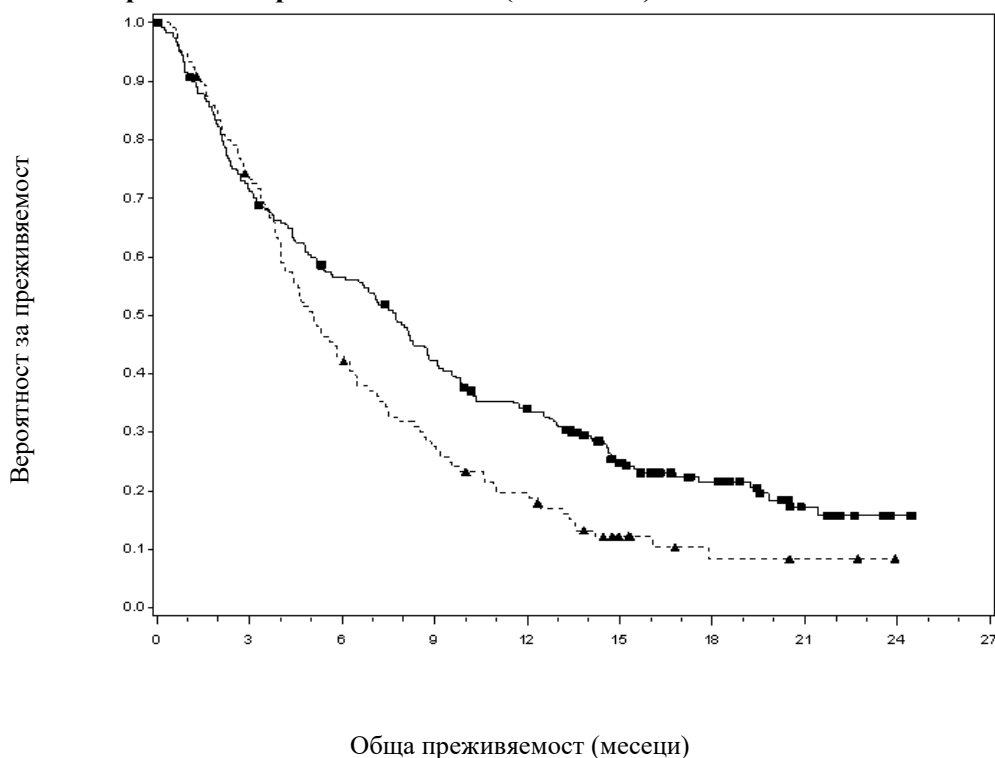
изпитваното лекарство, по избор на изследователя. Първичният показател за ефикасност е общата преживяемост (OS). Ключовите вторични показатели за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) и степен на обективно повлияване (ORR). Допълнителни, предварително определени анализи на подгрупите са проведени за да се оцени ефикасността чрез PD-L1 туморна експресия при предварително определени нива от 1%, 5% и 10%.

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

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

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

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

^b 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 32).

Таблица 32: OS по PD-L1 туморна експресия (CA209141)

PD-L1 експресия	Терапия по избор на изследователя		Нестратифициран коефициент на риск (95% CI)
	ниволумаб	Терапия по избор на изследователя	
	OS по PD-L1 туморна експресия		
	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-hoc анализ с използване на невалидиран тест е анализиран както PD-L1 експресията на туморните клетки, така и PD-L1 експресията на свързаните с тумора имунни клетки (ТАИС), във връзка с величината на ефекта от лечението с ниволумаб спрямо терапия по избор на изследователя. Този анализ показва, че не само PD-L1 експресията на туморните клетки, но и ТАИС PD-L1 експресията изглежда е свързана с полза от ниволумаб, в сравнение с терапия по избор на изследователя (вж. Таблица 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 ТАИС PD-L1 експресия (CA209141)

	Медиана на OS ^a (месеци)		Медиана на PFS ^a (месеци)		ORR (%)	
	HR ^b (95% CI)		HR ^b (95% CI)		(95% CI) ^a	
	ниволумаб	терапия на избор на изследователя	ниволумаб	терапия на изследователя	ниволумаб	терапия на изследователя
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ ТАИС изобилни^г (61 ниволумаб, 47 терапия на 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+ ТАИС редки^г (27 ниволумаб, 14 терапия на 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+ ТАИС изобилни^г (43 ниволумаб, 25 терапия на 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+ ТАИС редки^г (27 ниволумаб, 10 терапия на 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+ ТАИС 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 3-level EQ-5D. По време на проследяване от 15 седмици пациентите, лекувани с ниволумаб, показват стабилни PRO, докато тези, на терапия по избор на изследователя показват значително понижаване 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.

Лечение на авансирал уротелен карцином

Отворено проучване фаза 2 (CA209275)

Безопасността и ефикасността на ниволумаб 3 mg/kg като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал или метастатичен 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 имunosупресия, са изключени от проучването. Изключени са пациентите с повече от 2 предишни линии на химиотерапия, с чернодробни метастази.

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

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

Таблица 34: 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)
Степен (95% CI) на 6 месеца	26,1 (20,9, 31,5)

	ниволумаб (n = 270)	
Обща преживяемост^в		
Събития (%)	154 (57)	
Медиана (95% CI) месеци	8,6 (6,05, 11,27)	
Степен (95% CI) на 12 месеца	41,0 (34,8, 47,1)	
	Ниво на туморна PD-L1 експресия	
	< 1%	≥ 1%
Потвърден обективен отговор (95% CI)	16% (10,3, 22,7) n=146	25% (17,7, 33,6) n=124
Медиана на продължителност на отговора Месеци (диапазон)	10,4 (3,7, 12,0 ^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)
Степен (95% CI) на 6 месеца	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Обща преживяемост		
Медиана (95% CI) месеци	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Степен (95% CI) на 12 месеца	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

^аобозначава 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.

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 плус 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 от 9 месеца, потвърдената ORR, както е оценена от изследователя, е 24,4% (95% CI: 15,3, 35,4). Медианата на продължителност на отговора не е достигната (диапазон: 4,4-16,6^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.

Адювантно лечение на уротелен карцином

Рандомизирано проучване фаза 3 на адювантен 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 мускулно-инвазивен уротелен карцином (MUC), 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 MUC, 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 за адювантна химиотерапия с цисплатин. Проучването включва пациенти независимо от техния PD-L1 туморен статус, с функционален статус по ECOG 0 или 1 (ECOG PS 2 е разрешен за пациенти, които не отговарят на условията за неoadювантна химиотерапия на базата на цисплатин). PD-L1 експресията на туморните клетки е определена с помощта на PD-L1 IHC 28-8 pharmDx анализ. 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 проучвана 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 тумори 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 мускулно-инвазивен 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), подобрението на DFS е потвърдено. Резултатите за ефикасност от този актуализиран описателен анализ са показани в Таблица 35 и Фигура 22.

Таблица 35: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209274)

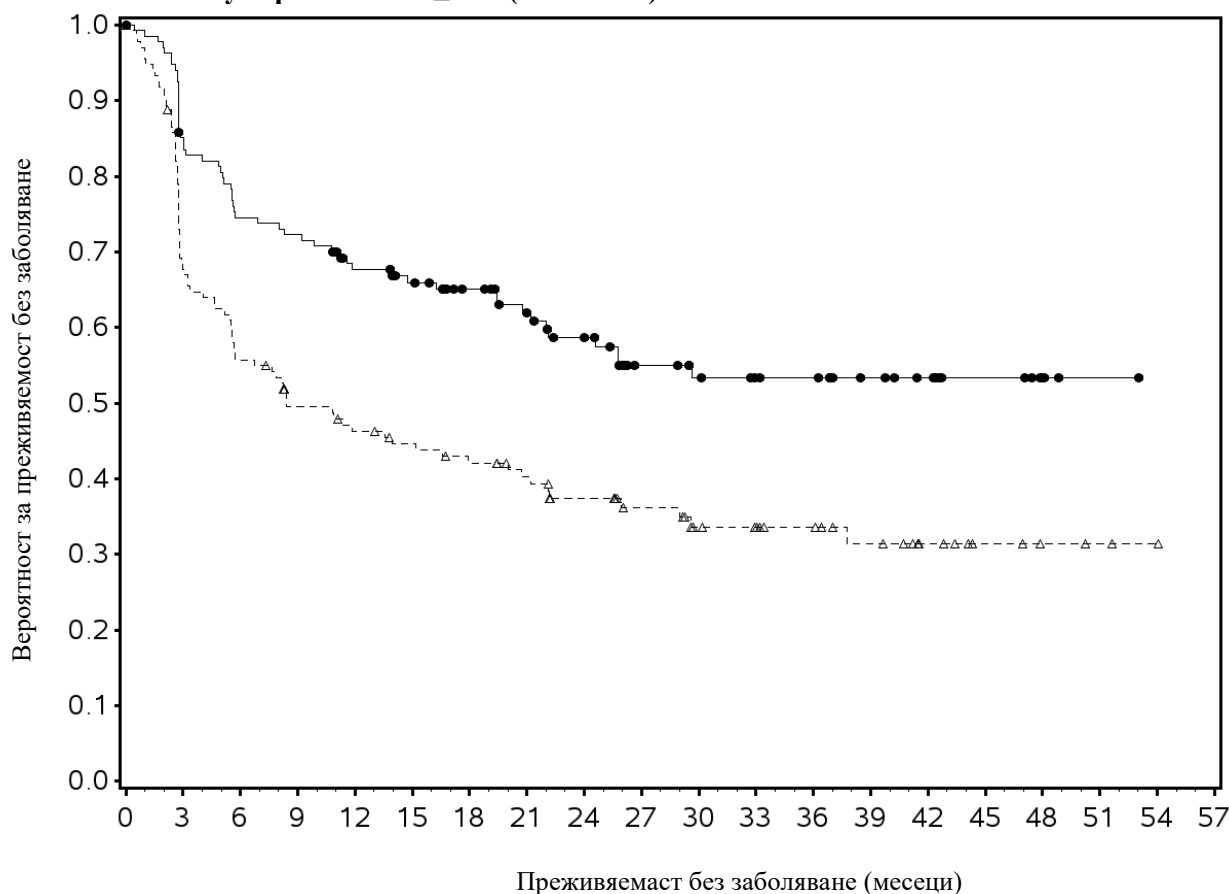
	ниволумаб (n = 140)	плацебо (n = 142)
Преживяемост без заболяване		
Минимално проследяване 11,4 месеца		
Събития (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Честота (95% CI) на 6 месеца	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (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 Каплан-Майер 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), медиани и 95% CI: N.A. (22,11; N,A.)

Минимално проследяване 11,4 месеца

При пациенти 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 неоадюванто 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 неоадювантно 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.

Колоректален карцином с dMMR или MSI-H

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 с функционален статус по ECOG 0 или 1 са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус. Пациенти с активни мозъчни метастази, активно аутоимунно 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 до установяване на клинична полза или до поява на непоносимост към лечението. 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 степен 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 химиотерапия, базираща се на флуоропиримидин 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 36.

Таблица 36: 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 степен 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%. Оценка 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. Оценка 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 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, рекурентен 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. Оценка 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 резултат 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.

Изходните характеристики като цяла 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. Изходния функционален статус по ECOG е 0 (50%) или 1 (50%).

С минимално проследяване от 17,6 месеца, проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OS за пациенти, рандомизирани на ниволумаб, в сравнение с химиотерапията с таксан по избор на изследователя. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 37 и Фигура 23.

При по-голям процент от пациентите е имало смъртен случай 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 37: 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 p-стойност ^b		0,77 (0,62; 0,96) 0,0189
Медиана (95% CI) (месеци)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Степен 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.

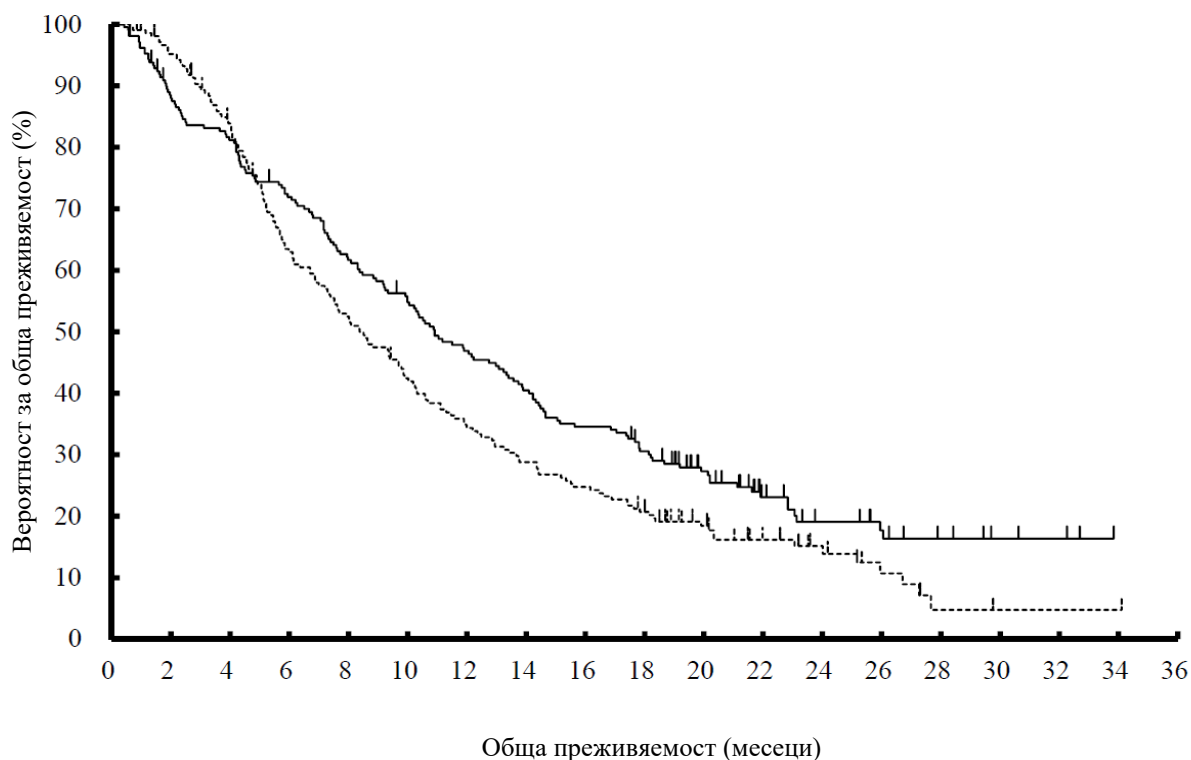
^b На базата на стратифициран модел за пропорционалност на риска.

^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 23: 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 таксан, 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.

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, неоперабилен авансирал, рецидивиращ или метастатичен плоскоклетъчен карцином на хранопровода (OSCC). Пациентите са включени независимо от техния туморен PD-L1 статус и PD-L1 експресията на туморни клетки е определена с помощта на PD L1 IHC 28-8 pharmDx анализ. Пациентите са с плоскоклетъчен карцином или аденосквамозноклетъчен карцином на хранопровода, който не подлежи на химиолъчелечение и/или операция. Предишната адювантна, неадювантна или дефинитивна химиотерапия, лъчетерапия или химиолъчелечение 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 аутоимунно 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 химиолечение 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 аденосквამозноклетъчен 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 (от 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 (от BICR) и ORR (чрез BICR) при всички рандомизирани пациенти. Оценките на туморния отговор по RECIST v1.1 се провеждат 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 подобрене на OS при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 38.

Таблица 38: Резултати за ефикасност при пациенти с PD-L1 експресия на туморни клетки $\geq 1\%$ (CA209648)

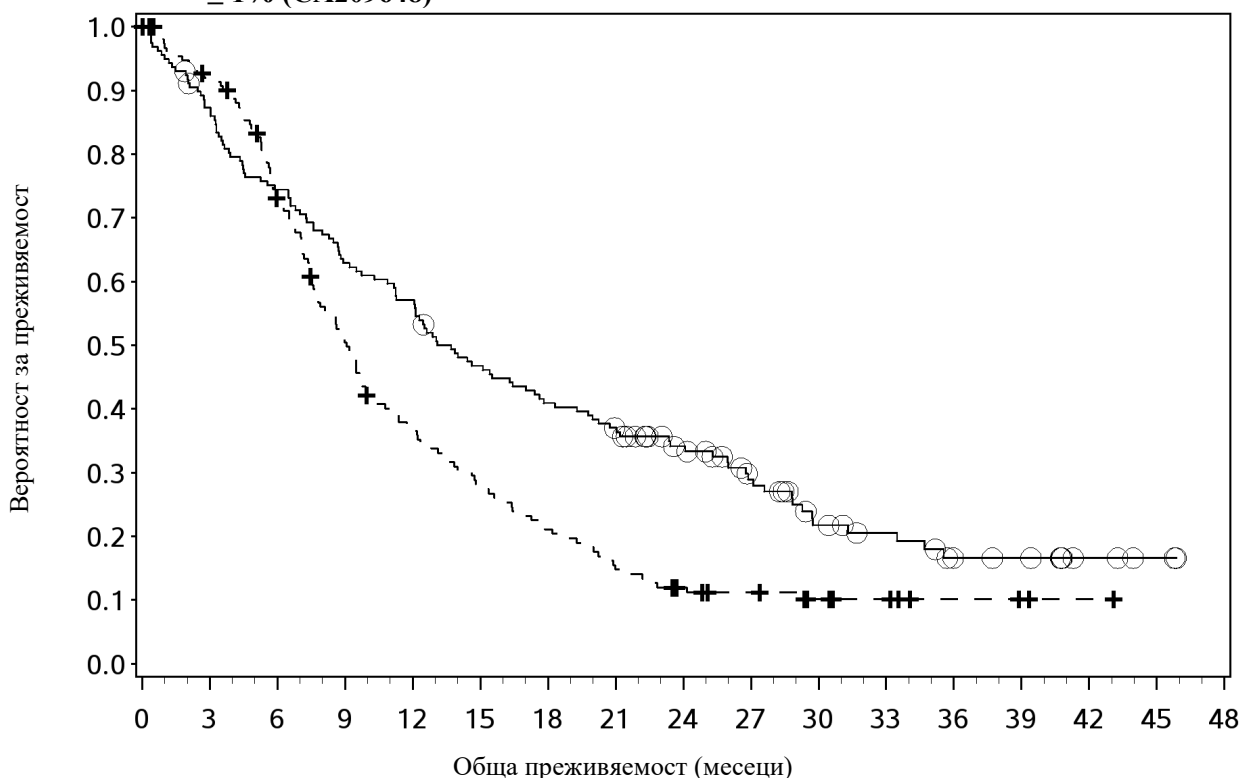
	ипилимумаб + ниволумаб (n = 158)	химиотерапия ^a (n = 157)
Обща преживяемост		
Събития	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Коефициент на риск (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-стойност ^b		0,0010
Медиана (95% CI) (месеци) ^г	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Честота (95% CI) на 12 месеца ^г	57,1 (49,0; 64,4)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

	ипилимуаб + 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)
р-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)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (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 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 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 24.

Фигура 24: 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 (съгласно заслепен независим централен преглед (BICR)) и OS, оценени при пациенти с туморна PD-L1 експресия $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки според предварително определено йерархично тестване са OS, PFS (BICR) и ORR (BICR) при всички рандомизирани пациенти. Оценките на туморите съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, 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 39.

Таблица 39: 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) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
p-стойност ^b		< 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) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
p-стойност ^b		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

^b Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

^в Въз основа на стратифициран двустранен log-rank тест

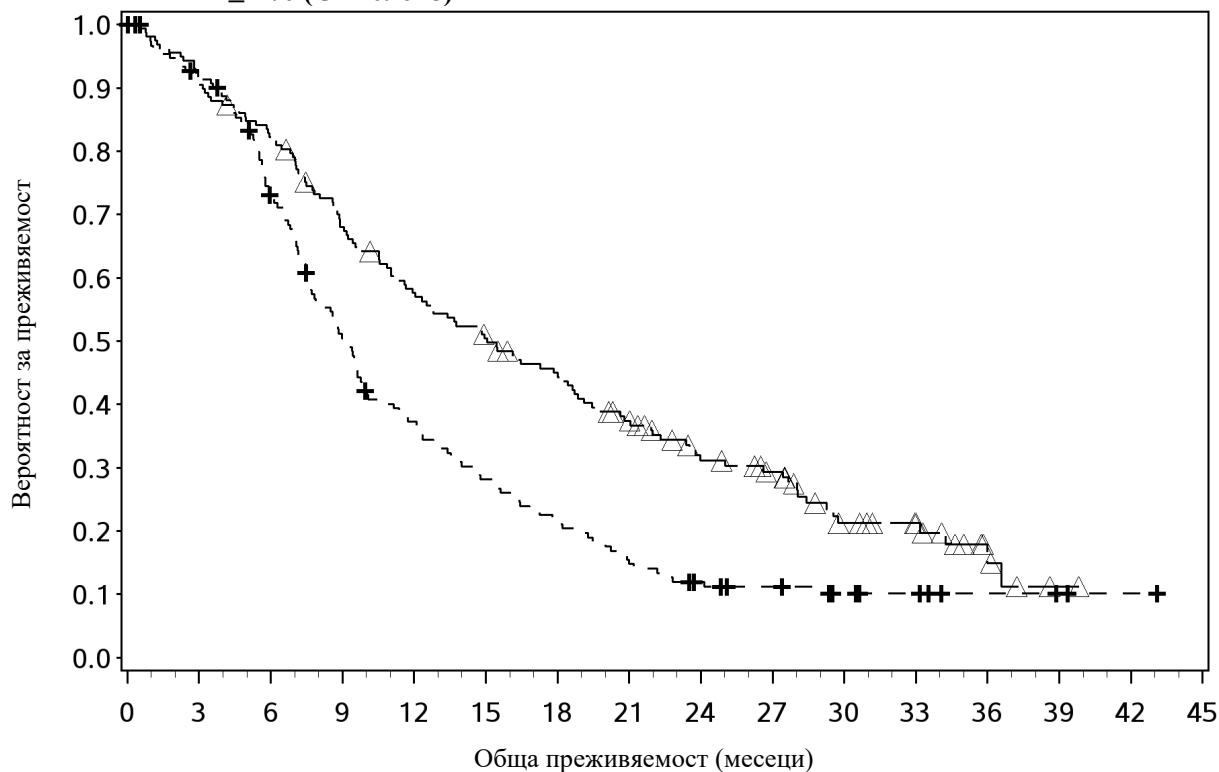
^г Въз основа на оценки по Kaplan-Meier

^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). 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: 0,87, 0). 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 25 и 26.

Фигура 25: 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

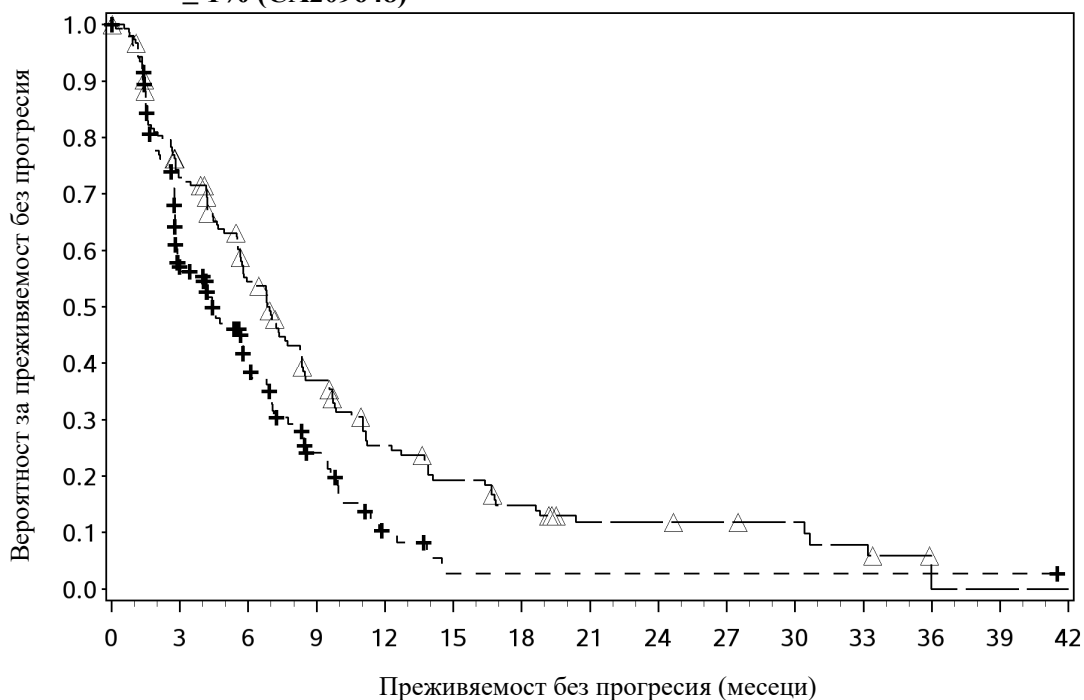
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- 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 месеци

Фигура 26: 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 месеци

Адювантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход (OC 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, 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 резективно 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 неоченим), патологичен статус на лимфните възли (положителен \geq ypN1 спрямо отрицателен ypN0) и хистология (сквамозен 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 резецираното 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 40 и Фигура 27.

Таблица 40: Резултати за ефикасност (CA209577)

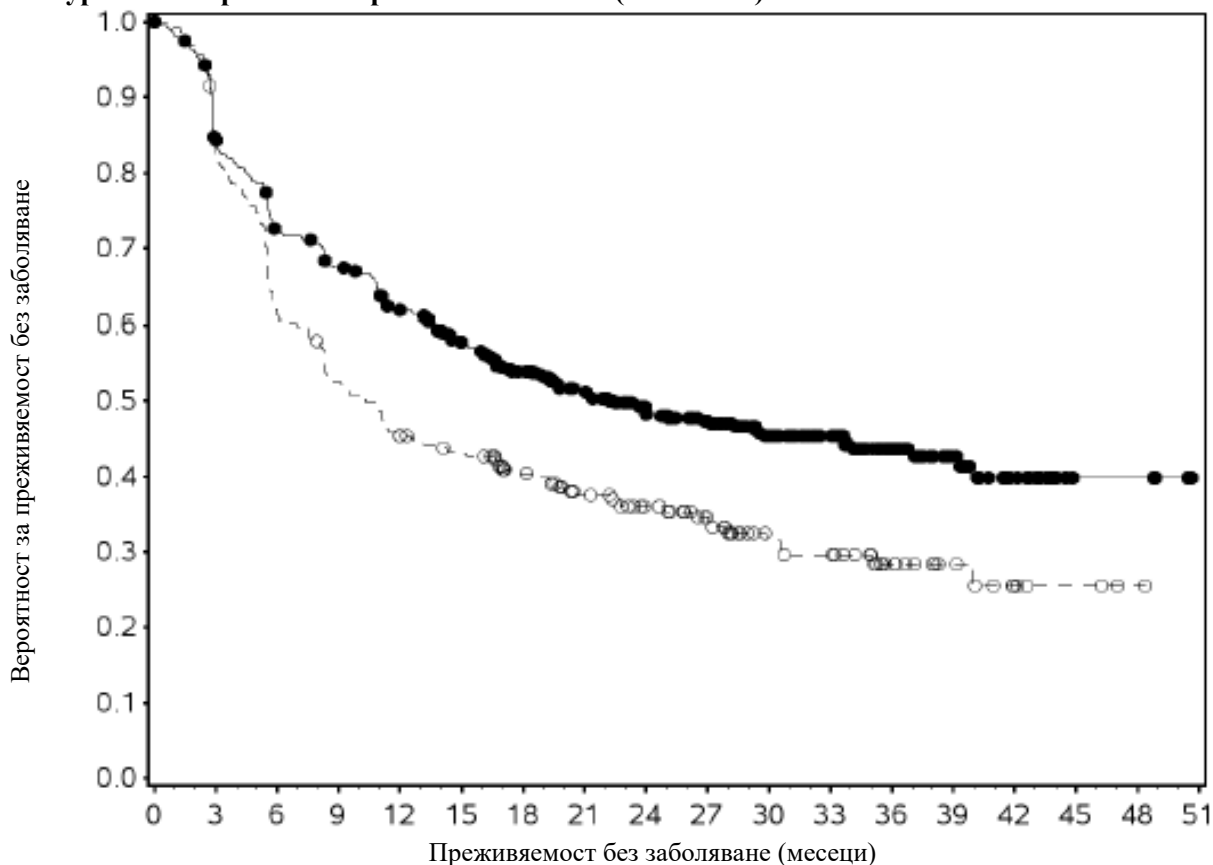
	ниволумаб (n = 532)	плацебо (n = 262)
Преживяемост без заболяване^a с минимално проследяване 14 месеца^b		
Събития (%)	268 (50)	171 (65)
Коефициент на риск (95% CI) ^c	0,67 (0,55; 0,81)	
Медиана (95% CI) (месеци)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Степен (95% CI) на 6 месеца	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3;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

Фигура 27: 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, минимално проследяване от 14 месеца.

DFS полза е наблюдавана независимо от хистологията и PD-L1 експресия

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 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 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 непрекъснатата 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%), гастроэзофагеален преход (18%) и хранопровод (12%).

Първичните крайни точки за ефикасност са PFS (съгласно заслепен независим централен преглед (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 (заслепен независим централен преглед (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 подобрене 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 41 и Фигури 28 и 29.

Таблица 41: Резултати от ефикасността при пациенти с PD-L1 CPS \geq 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)
Степен (95% CI) на 12 месеци	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Преживяемост без прогресия^c		
Събития	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Степен (95% CI) на 12 месеци	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Степен на обективен отговор, n^{c,d}		
(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^{c,d}		
Медиана (95% CI) (месеци) ^b	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

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

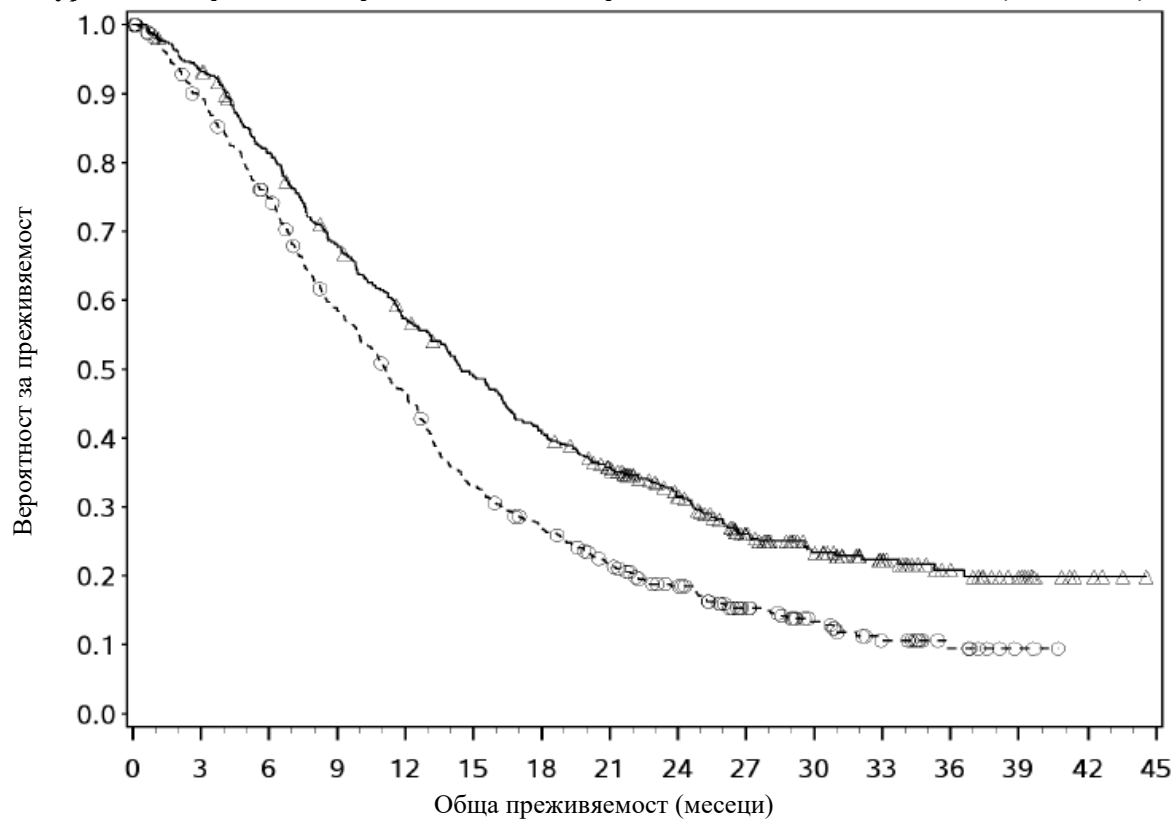
^b Въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

^c Оценка по Kaplan-Meier

^d Потвърдено от заслепен независим централен преглед (BICR)

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

Фигура 28: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Nivolumab + химиотерапия

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

Химиотерапия

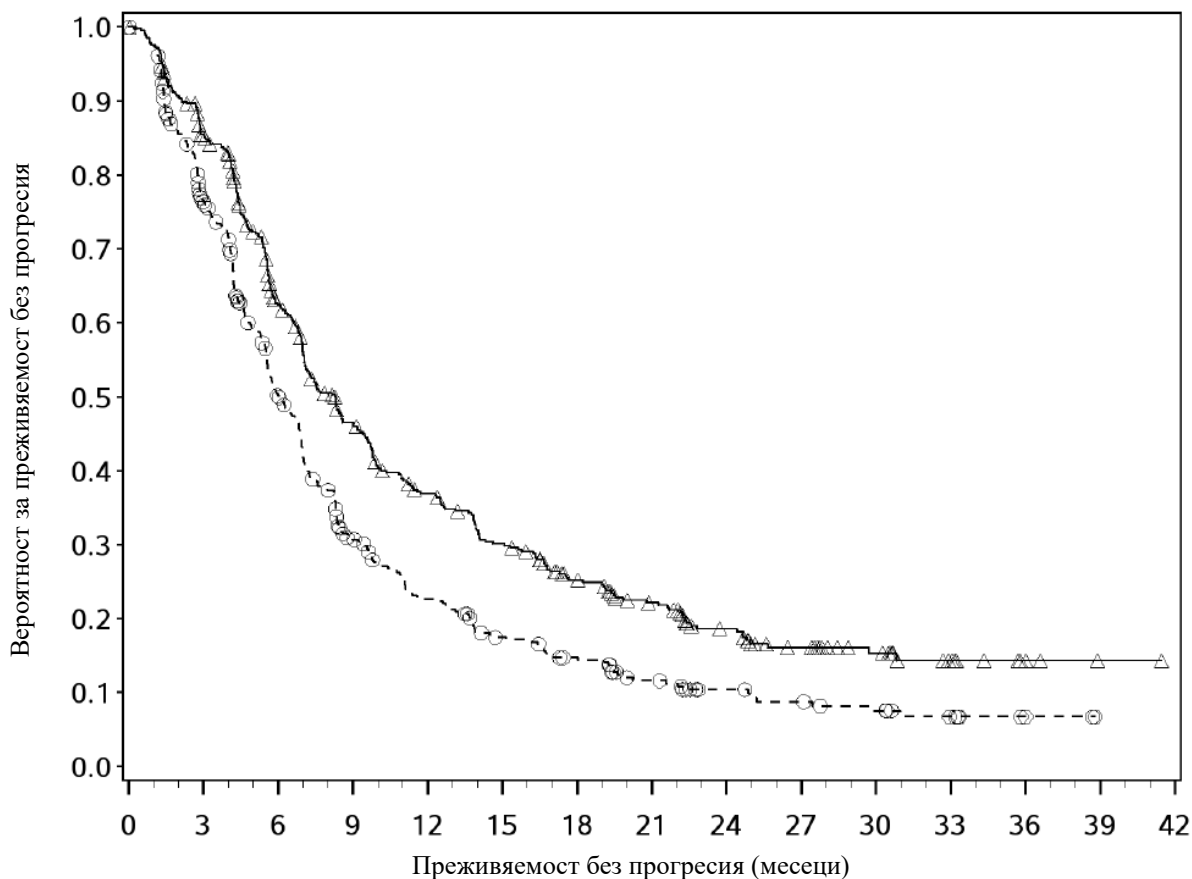
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + 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 месеци

Фигура 29: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациентите с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Брой пациенти в риск

Nivolumab + 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

—△— Nivolumab + 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 месеци

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, NA); 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 повтарящи се 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 информацията 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 SCCHN, адювантна терапия на меланом и адювантна терапия 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 са съответно 7,9 ml/час, 25,0 дни и 86,6 µg/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.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на ниволумаб е оценен при пациенти с леко (GFR < 90 и \geq 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), умерено (GFR < 60 и \geq 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), или тежко (GFR < 30 и \geq 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти

с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 342$) при популационни фармакокинетични анализи. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб между пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Данните от пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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 × 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 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, 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 пациент е 240 mg или 480 mg ниволумаб, независимо от телесното тегло.

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 разреди с:

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

СТЪПКА 1

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

СТЪПКА 2

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

Приложение

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

OPDIVO инфузия се прилага интравенозно за период от 30 или 60 минути, в зависимост от дозата.

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

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

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

След прилагане на дозата ниволумаб, промийте 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 <http://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**

A. 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

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

B. 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).

B. 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 сигналната карта за пациента.

- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
- Лечението с OPDIVO може да повиши риска от:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Имуносвързан ендокринопатии
 - Имуносвързани кожни нежелани реакции
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Признаци и симптоми, свързани със съображението за безопасност и кога трябва да се потърси помощ от медицински специалист
- Данни за контакт на лекаря, предписал OPDIVO
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): 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.	31 октомври 2024 г.
2. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел да се характеризира допълнително ефикасността на ниволумаб като адювантно лечение на възрастни пациенти с карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход, ПРУ трябва да представи данните за OS от втория междинен анализ и окончателния анализ на OS на проучване фаза III CA209577.	До 30 септември 2024 г.
3. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел да се охарактеризира допълнително ефикасността на ниволумаб като неoadювантна терапия на възрастни с недребноклетъчен рак на белия дроб, ПРУ трябва да представи данните за OS от окончателния анализ на OS на проучване фаза 3 CA209816.	До 30 юни 2025 г.
4. 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.
5. 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 първия междинен анализ на OS от проучване фаза III CA20976K.	До 31 март 2029 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
ниволумаб

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

Един ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон от 4 ml съдържа 40 mg ниволумаб.
Един флакон от 10 ml съдържа 100 mg ниволумаб.
Един флакон от 12 ml съдържа 120 mg ниволумаб.
Един флакон от 24 ml съдържа 240 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80 (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 ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OPDIVO 10 mg/ml стерилен концентрат
ниволумаб

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

Един ml концентрат съдържа 10 mg ниволумаб.
Един флакон от 12 ml съдържа 120 mg ниволумаб.
Един флакон от 24 ml съдържа 240 mg ниволумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, натриев хлорид, манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80 (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

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 сигналната карта с Вас по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява OPDIVO и за какво се използва

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

- 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 при възрастни (лечението преди операцията се нарича неoadювантна терапия)
- злокачествен мезотелиом на плеврата (вид рак, който засяга обвивката на белия дроб) при възрастни
- напреднал бъбречно-клетъчен карцином (напреднал рак на бъбреците) при възрастни
- класически Ходжкинов лимфом, който отново се е проявил или не се е повлиял от предишни терапии, включително автоложна трансплантация на стволови клетки (трансплантация на Вашите собствени кръвотворни клетки) при възрастни
- рак на главата и шията в напреднал стадий при възрастни
- напреднал уротелен карцином (рак на пикочния мехур и пикочните пътища) при възрастни
- уротелен карцином след пълна резекция при възрастни
- напреднал коректален 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 гастроезофагиалния 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.

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

Ниволумаб се свързва към таргетен протеин наречен рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (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 T 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 б „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). **Говорете с Вашия лекар**, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- Проблеми със сърцето** като промяна в ритъма или честотата на сърдечната дейност или неправилен сърдечен ритъм
- Проблеми с белите дробове**, като затруднено дишане или кашлица. Те могат да бъдат признаци на възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест).
- Диария** (воднисти, кашави или меки изпражнения) или симптоми на **възпаление на червата** (колит), като например стомашна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- Възпаление на черния дроб (хепатит)**. Признаците и симптомите на хепатит включват 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** (включително 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 умора (лесна 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 стомаха 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 лющене на кожата (възможно е да завърши със смърт).
- Възпаление на мускулите** като миокардит (възпаление на сърдечния мускул), миозит (възпаление на мускулите) и рабдомиолиза (скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм). Признаците и симптомите включват болка в мускулите, скованост, слабост, болка в гърдите или тежка умора.
- Отхвърляне на трансплантат на орган.**
- Реакция на присадката срещу приемника.**
- 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.

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

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

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

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

- страдате от **автоимунно заболяване** (заболяване, при което 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 взимали **лекарства, потискащи имунната система**.

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

Деца и юноши

OPDIVO не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, с изключение на юноши на и над 12 години с меланом.

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 детороден 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 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.

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

3. Как да използвате OPDIVO

Какво количество OPDIVO се прилага

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

Когато OPDIVO се прилага самостоятелно за лечение на 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 за първите 4 дози (фаза на комбинирано прилагане). След това препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg прилагана на всеки 2 седмици (фаза на самостоятелно прилагане).

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с ипилимумаб за лечение на злокачествен мезотелиом на плеврата, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg 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 на всеки 2 седмици или 360 mg на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за неoadювантно лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб, препоръчителната доза OPDIVO е 360 mg на всеки 3 седмици.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с химиотерапия за лечение на напреднал рак на хранопровода, препоръчителната доза OPDIVO е 240 mg 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 на всеки 3 седмици или 240 mg на всеки 2 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 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 на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици.

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

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 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, гастроэзофагеалния 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 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 седмици или 4 седмици, в зависимост от дозата, която получавате.

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.

Когато OPDIVO се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, първо ще Ви се прилага OPDIVO, последвано от другите лекарства.

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, стомашни болки, 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 захарта в кръвта (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 херпеси (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 бъбреците могат внезапно да спрат да функционират)
- Болка, болка в гърдите, оток (подуване)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- Хронични заболявания, свързани 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 (жлези, разположени над бъбреците), понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, диабет
- Повишени нива на киселинност в кръвта (метаболитна 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 (розацеа), тежко заболяване на кожата, което причинява червени, често сърбящи петна, подобно на обрива на 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)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на защитните мембрани около мозъка и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Заболяване, което причинява възпаление или уголемяване на лимфен възел (болест на Кикучи)
- Подкисляване 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 Гилен-Баре), загуба на защитната обвивка на нервите (демиелинизация), състояние, при което мускулите отслабват и се изморяват лесно (миастеничен синдром), възпаление на мозъка
- Възпалително заболяване на кръвоносните съдове
- Язва на тънките черва
- Тежко лющене 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 течност за тялото, например слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), болка в мускулите, чувствителност или слабост в мускулите, които не са причинени от физически усилия (миопатия), възпаление на мускулите (миозит), скованост на мускулите и ставите, мускулен спазъм (рабдомиолиза)
- 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

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 трансплант 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 разстройство (най-вероятно от автоимунен произход), засягащо очите, кожата и мембраните на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Vogt-Koyanagi-Harada)
- 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/напрежен 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 получената 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 щитовидната 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, замайване, 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, стомашна 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
- Алергична реакция, реакции, свързани с инфузията на лекарството
- Намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), понижена функция (хипопитуитаризъм) или възпаление (хипофизит) на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, подуване на щитовидната жлеза, диабет
- Дехидратация, намалени нива на фосфат в кръвта
- Усещания като изтръпване и мравучкане (парестезия)
- Шум в ушите (тинитус)
- Замъглено виждане, 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 отказване 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 в 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 реакцията на организма към собствените си клетки, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка (автоимунна невропатия); слабост на мускулите и уморяемост без атрофия (миастения гравис 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)
- Чувствителност или слабост в мускулите, които не са причинени от физически усилия (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 орган или кръвоносен съд и друга структура (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.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- Временно и обратимо неинфекциозно възпаление на обвивките на главния мозък и гръбначния мозък (асептичен менингит)
- Хронични заболявания, свързани с натрупване на възпалителни клетки в различни органи и тъкани, най-често в белите дробове (саркоидоза)
- 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)
- Възпаление (най-вероятно с автоимунен произход) засягащо очите, кожата и мембраните на ушите, мозъка и гръбначния мозък (синдром на Вогт-Коянаги-Харада)
- 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) или други видове лихен)
- Хронично заболяване на ставите (спондилоартропатия), заболяване, при което имунната система атакува жлезите, които продуцират течности, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), мускулен разпад (рабдомиолиза)

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 трансплантиран 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 (увеличени количества от 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-стимулиращ 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.

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ниволумаб.

Един 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 (вж. точка 2 „OPDIVO съдържа натрий“), манитол (E421), пентетова киселина, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда OPDIVO и какво съдържа опаковката

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

Предлага се в опаковки, които съдържат 1 флакон от 4 ml, 1 флакон от 10 ml, 1 флакон от 12 ml или 1 флакон от 24 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

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

Приготвяне и приложение на OPDIVO

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

Изчисляване на дозата

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

Ниволумаб като монотерапия

Предписаната доза за 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 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 химиотерапия при резектабилен недребноклетъчен рак на белия дроб
Предписаната доза за пациента е 360 mg независимо от телесното тегло.

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 пациент е 240 mg или 480 mg ниволумаб, независимо от телесното тегло.

Приготвяне на инфузията

Осигурете асептични условия при приготвяне на инфузията.

OPDIVO може да се използва за интравенозно приложение:

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

СТЪПКА 1

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

СТЪПКА 2

- Прехвърлете концентрата в стерилна, изпразнена стъклена бутилка или инфузионен контейнер (PVC или полиолефин).

- При необходимост 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 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 in-line стерилен, апирогенен филтър с ниско протеиново свързване (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

OPDIVO инфузия е съвместима с:

- PVC опаковки
- Полиолефинови опаковки
- Стъклени бутилки
- PVC инфузионни системи
- In-line филтри с полиетерсулфонови мембрани с размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm.

След прилагане на дозата, промийте 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 да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазват от светлина. OPDIVO не трябва да се замразява. Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура до 25°C на светло за максимум 48 часа.

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

OPDIVO инфузия

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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). 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.