SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Opdivo®, 10 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: nivolumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg nivolumaba.
Jedna bočica sa 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 40 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 12 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 120 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 24 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 240 mg nivolumaba.

Nivolumab se sintetiše u ćelijama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedan mL koncentrata sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilan koncentrat).
Bistra do opalescentna, bezbojna do bledo žuta tečnost koja može da sadrži malu količinu sitnih čestica (izgleda koji odgovara proteinskim česticama).
Rastvor ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 340 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Melanom
Lek Opdivo je indikovan kao monoterapija ili u kombinaciji sa ipilimumabom za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma kod odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih.

U odnosu na nivolumab monoterapiju, produženje preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) kod kombinovane terapije nivolumabom i ipilimumabom ustanovljeno je samo kod pacijenata sa niskim stepenom ekspresije tumora PD-L1 (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Adjuvantna terapija melanoma
Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za adjuvantno lečenje odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih sa melanomom stadijuma IIB ili IIC, ili sa melanomom sa zahvaćenim limfnim čvorovima ili metastazama, koji su prethodno podvrgnuti potpunoj resekciji (videti odeljak 5.1).

Nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC)
Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom i 2 ciklusa hemioterapije na bazi platine indikovan kao prva linija lečenja metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *non-small cell lung cancer,* NSCLC),

kod odraslih pacijenata čiji tumori nisu pozitivni na senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ili translokacije gena *ALK*.

Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća kod odraslih pacijenata nakon prethodne hemioterapije.

Neoadjuvantno lečenje NSCLC-a
Lek Opdivo u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine indikovan je za neoadjuvantnu terapiju resektabilnog nemikrocelularnog karcinoma pluća sa visokim rizikom od recidiva kod odraslih pacijenata sa ekspresijom tumora PD-L1 ≥ 1% (za odabrani kriterijum videti deo 5.1).

Maligni pleuralni mezoteliom (MPM)
Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom indikovan je za prvu liniju lečenja odraslih pacijenata sa neresektabilnim malignim pleuralnim mezoteliomom.

Karcinom ćelija bubrega (RCC)
Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje uznapredovalog karcinoma ćelija bubrega (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) kod odraslih pacijenata nakon prethodne terapije.

Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom indikovan je kao prva linija lečenja kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim karcinomom ćelija bubrega sa umerenim/nepovoljnim rizikom (videti odeljak 5.1).

Lek Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom je indikovan kao prva linija lečenja kod odraslih pacijenata sa uznapredovanim karcinomom ćelija bubrega (videti odeljak 5.1)

Klasičan Hodgkinov limfom (kHL)
Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog Hodgkinovog limfoma (kHL) nakon autologne transplantacije matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i terapije brentuksimab vedotinom.

Planocelularni karcinom glave i vrata (SCCHN)
Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje rekurentnog ili metastatskog planocelularnog karcinoma glave i vrata (engl. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN) kod odraslih pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon terapije na bazi platine (videti odeljak 5.1).

Urotelijalni karcinom
Lek Opdivo u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom indikovan je za prvu liniju lečenja odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom.

Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih pacijenata nakon neuspeha prethodne terapije na bazi platine.

Adjuvantna terapija urotelijalnog karcinoma
Lek Opdivo je kao monoterapija indikovan za adjuvantno lečenje odraslih pacijenata sa mišićnoinvazivnim urotelijalnim karcinomom (engl. *muscle invasive urothelial carcinoma,* MIUC) sa stepenom ekspresije tumora PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% kod kojih postoji visok rizik od recidiva bolesti nakon radikalne resekcije MIUC-a (videti odeljak 5.1).

Kolorektalni karcinom sa nedostatkom mehanizma ispravke pogrešno sparenih baza ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću
Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom indikovan je u terapiji odraslih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (engl. *colorectal cancer*, CRC) sa nedostatkom mehanizma ispravke pogrešno

sparenih baza (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR) ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću (engl. *microsatellite instability-high*, MSI-H) nakon prethodne kombinovane hemioterapije na bazi fluoropirimidina (videti odeljak 5.1).

Planocelularni karcinom jednjaka (OSCC)
Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom indikovan je kao prva linija lečenja kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka (engl. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC) sa stepenom ekspresije PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%.

Lek Opdivo je u kombinaciji sa kombinovanom hemioterapijom na bazi fluoropirimidina i platine indikovan za prvu liniju lečenja odraslih pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka sa stepenom ekspresije PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%.

Lek Opdivo kao monoterapija indikovan je za lečenje neresektabilnog uznapredovalog, rekurentnog ili metastatskog planocelularnog karcinoma jednjaka kod odraslih pacijenata, nakon prethodne kombinovane hemioterapije na bazi fluoropirimidina i platine.

Adjuvantna terapija karcinoma jednjaka ili gastroezofagealnog spoja (OC ili GEJC)
Lek Opdivo je u monoterapiji indikovan za adjuvantnu terapiju karcinoma jednjaka (engl. oesophageal cancer, OC) ili gastroezofagealnog spoja (engl. gastro-oesophageal junction cancer, GEJC) kod odraslih pacijenata koji imaju rezidualnu patološku bolest nakon prethodne neoadjuvantne hemoradioterapije (videti odeljak 5.1).

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka
Lek Opdivo je, u kombinaciji sa kombinovanom hemioterapijom na bazi fluoropirimidina i platine, indikovan za prvu liniju lečenja HER2 negativnog uznapredovalog ili metastatskog adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka kod odraslih pacijenata čiji tumori eksprimiraju PD L1 sa kombinovanom pozitivnom ocenom (engl. combined positive score, CPS) ≥ 5.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju moraju da započnu i da nadgledaju lekari sa iskustvom u terapiji karcinoma.

Testiranje na PD-L1
Ako je navedeno u indikaciji, izbor pacijenata za terapiju lekom Opdivo koji se zasniva na tumorskoj ekspresiji PD-L1 treba potvrditi validiranim testom (videti odeljke 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

Lek Opdivo kao monoterapija

Preporučena doza leka Opdivo iznosi ili 240 mg nivolumaba svake druge nedelje ili 480 mg svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1), zavisno od indikacije i populacije (videti odeljke 5.1 i 5.2), kao što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1: Preporučena doza i vreme trajanja infuzije kod intravenske primene nivolumab monoterapije

Indikacija*	**Preporučena doza i vreme trajanja infuzije**
Melanom (uznapredovali ili adjuvantna terapija)	Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji, telesne mase najmanje 50 kg): 240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 60 minuta ili tokom 30 minuta (adjuvantna terapija melanoma, videti odeljak 5.1)
	Adolescenti (12 godina i stariji, telesne mase manje od 50 kg): 3 mg/kg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 6 mg/kg svake 4 nedelje tokom 60 minuta
Karcinom ćelija bubrega Mišićnoinvazivni urotelijalni karcinom (MIUC) (adjuvantna terapija)	240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 60 minuta
Karcinom jednjaka ili gastroezofagealnog spoja (adjuvantna terapija)	240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 30 minuta prvih 16 nedelja, a zatim 480 mg svake 4 nedelje tokom 30 minuta
Nemikrocelularni karcinom pluća Klasičan Hodgkinov limfom Planocelularni karcinom glave i vrata Urotelijalni karcinom Planocelularni karcinom jednjaka	240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta

*Prema indikacijama za monoterapiju u odeljku 4.1.

Ukoliko je kod pacijenata sa melanomom ili karcinomom ćelija bubrega, karcinomom jednjaka karcinomom gastroezofagealnog spoja ili mišićnoinvazivnim urotelijalnim karcinomom (adjuvantna terapija) potrebna izmena režima doziranja sa 240 mg svake 2 nedelje na 480 mg svake 4 nedelje, prvu dozu od 480 mg treba primeniti 2 nedelje nakon poslednje doze od 240 mg. Obrnuto, kada je potrebna izmena režima doziranja sa 480 mg svake 4 nedelje na 240 mg svake 2 nedelje, prvu dozu od 240 mg treba primeniti 4 nedelje nakon poslednje doze od 480 mg.

Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom

<u>*Melanom*</u>
Kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i stariji, telesne mase najmanje 50 kg, preporučena doza je 1 mg/kg nivolumaba u kombinaciji sa 3 mg/kg ipilimumaba primenjeno intravenski svake 3 nedelje za prve 4 doze. Nakon toga sledi druga faza, u kojoj se nivolumab primenjuje kao monoterapija, intravenski, u dozi od 240 mg svake 2 nedelje ili 480 mg svake 4 nedelje (videti odeljke 5.1 i 5.2), kao što je prikazano u Tabeli 2. U fazi kada se primenjuje kao monoterapija, prvu dozu nivolumaba treba primeniti:

- 3 nedelje nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje doza od 240 mg svake 2 nedelje, ili
- 6 nedelja nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje doza od 480 mg svake 4 nedelje

Kod adolescenata uzrasta 12 godina i stariji, telesne mase manje od 50 kg, preporučena doza je 1 mg/kg nivolumaba u kombinaciji sa 3 mg/kg ipilimumaba primenjeno intravenski svake 3 nedelje za prve 4 doze. Nakon toga sledi druga faza, u kojoj se nivolumab primenjuje kao monoterapija, intravenski, u dozi od 3

mg/kg svake 2 nedelje **ili** 6 mg/kg svake 4 nedelje (videti odeljke 5.1 i 5.2), kao što je prikazano u Tabeli 2. U fazi kada se primenjuje kao monoterapija, prvu dozu nivolumaba treba primeniti:

- 3 nedelje nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje doza od 3 mg/kg svake 2 nedelje, **ili**
- 6 nedelja nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje doza od 6 mg/kg svake 4 nedelje

Tabela 2: Preporučene doze i vreme trajanja infuzije za intravensku primenu nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom u terapiji melanoma

	Faza kombinovane primene, svake 3 nedelje, ukupno 4 ciklusa	**Faza monoterapije**
Nivolumab	Odrasli i adolescenti uzrasta 12 godina i stariji: 1 mg/kg tokom 30 minuta	Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji, telesne mase najmanje 50 kg): 240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 60 minuta Adolescenti (12 godina i stariji, telesne mase manje od 50 kg): 3 mg/kg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 6 mg/kg svake 4 nedelje tokom 60 minuta
Ipilimumab	Odrasli i adolescenti uzrasta 12 godina i stariji: 3 mg/kg tokom 30 minuta	-

Maligni pleuralni mezoteliom

Preporučena doza je 360 mg nivolumaba primenjenog intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje u kombinaciji sa 1 mg/kg ipilimumaba primenjenog intravenski tokom 30 minuta svakih 6 nedelja. Kod pacijenata bez progresije bolesti lečenje se nastavlja do 24 meseca.

Karcinom ćelija bubrega i kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H

Preporučena doza je 3 mg/kg nivolumaba u kombinaciji sa 1 mg/kg ipilimumaba primenjeno intravenski svake 3 nedelje za prve 4 doze. Nakon toga sledi druga faza, u kojoj se nivolumab primenjuje kao monoterapija, intravenski, u dozi od 240 mg svake 2 nedelje **ili** u dozi od 480 mg svake 4 nedelje (samo RCC), kao što je prikazano u Tabeli 3. U fazi kada se primenjuje kao monoterapija, prvu dozu nivolumaba treba primeniti:

- 3 nedelje nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje 240 mg svake 2 nedelje, ili
- 6 nedelja nakon poslednje doze kombinovane primene nivolumaba i ipilimumaba u slučaju da se primenjuje 480 mg svake 4 nedelje (samo RCC)

Tabela 3: Preporučene doze i vreme trajanja infuzije za intravensku primenu nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom u terapiji RCC i CRC pozitivnog na dMMR ili MSI-H

	Faza kombinovane primene, svake 3 nedelje, ukupno 4 ciklusa	**Faza monoterapije**
Nivolumab	3 mg/kg tokom 30 minuta	240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 60 minuta (samo RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg tokom 30 minuta	-

Planocelularni karcinom jednjaka
Preporučena doza iznosi 3 mg/kg nivolumaba svake 2 nedelje ili 360 mg nivolumaba svake 3 nedelje primenjuje se intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa 1 mg/kg ipilimumaba koji se primenjuje intravenski tokom 30 minuta svakih 6 nedelja. Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca kod pacijenata bez progresije bolesti.

Lek Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom

Karcinom ćelija bubrega
Preporučena doza nivolumaba iznosi 240 mg svake 2 nedelje **ili** 480 mg svake 4 nedelje, a primenjuje se intravenski u kombinaciji sa 40 mg kabozantiniba datog peroralno jednom dnevno.

Tabela 4: Preporučene doze i vreme trajanja infuzije za intravensku primenu nivolumaba u kombinaciji sa peroralnom primenom kabozantiniba u terapiji RCC

	Faza kombinovane primene
Nivolumab	240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta, ili 480 mg svake 4 nedelje tokom 60 minuta
Kabozantinib	40 mg jednom dnevno

Lek Opdivo u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom
Nemikrocelularni karcinom pluća
Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba primenjenog intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje u kombinaciji sa 1 mg/kg ipilimumaba primenjenog intravenski tokom 30 minuta svakih 6 nedelja i hemioterapijom na bazi platine, koja se primjenjuje svake 3 nedelje. Nakon završena 2 ciklusa hemioterapije, u nastavku lečenja primenjuje se nivolumab u dozi od 360 mg primenjenoj intravenski svake 3 nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 nedelja. Preporučuje se nastavak lečenja do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca kod pacijenata bez progresije bolesti.

Lek Opdivo u kombinaciji sa hemioterapijom

Neoadjuvantno lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća
Preporučena doza je 360 mg nivolumaba koja se primenjuje intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje tokom 3 ciklusa (videti odeljak 5.1).

Planocelularni karcinom jednjaka
Preporučena doza nivolumaba iznosi 240 mg svake 2 nedelje ili 480 mg svake 4 nedelje, primenjeno intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina i platine (videti odeljak 5.1). Primenu nivolumaba nastaviti do progresije bolesti, ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca kod pacijenata bez progresije bolesti.

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka
Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba koji se daje intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina i platine koja se primenjuje svake 3 nedelje ili 240 mg nivolumaba koji se daje intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi fluoropirimidina i platine koja se primenjuje svake 2 nedelje (videti odeljak 5.1). Terapija nivolumabom se preporučuje do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca kod pacijenata bez progresije bolesti.

Prva linija lečenja neresektabilnog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma
Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba primenjenog intravenski tokom 30 minuta u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom svake 3 nedelje do najviše 6 ciklusa, nakon čega sledi monoterapija nivolumabom koja se primenjuje intravenski u dozi od 240 mg svake 2 nedelje tokom 30 minuta ili u dozi od 480 mg na svake 4 nedelje u toku 30 minuta (videti odeljak 5.1). Preporučuje se nastavak lečenja nivolumabom do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca od prve doze, u zavisnosti od toga šta se prvo dogodi.

Trajanje terapije
Terapiju lekom Opdivo, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji sa ipilimumabom ili drugim lekovima, treba nastaviti sve dok postoji klinička korist ili do trenutka kada pacijent više ne može da podnese terapiju (odnosno do maksimalnog trajanja lečenja navedenog za pojedinu indikaciju).

Za adjuvantnu terapiju, maksimalna dužina terapije lekom Opdivo iznosi 12 meseci.

Kod lečenja lekom Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom, primenu leka Opdivo treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 meseca kod pacijenata bez progresije bolesti. Primenu kabozantiniba treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Videti sažetak karakteristika leka za kabozantinib.

Primećeni su netipični odgovori, tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili nove male lezije tokom prvih nekoliko meseci, nakon čega se tumor smanjuje. Preporučuje se nastavak lečenja nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom kod klinički stabilnih pacijenata sa početnim znakovima progresije bolesti, dok se progresija bolesti ne potvrdi.

Ne preporučuje se povećavanje ili smanjivanje doze leka Opdivo, kako u monoterapiji, tako ni u kombinovanoj terapiji sa drugim lekovima. U zavisnosti od bezbednosti i podnošljivosti leka kod svakog pacijenta pojedinačno, može biti potrebno odlaganje ili prekid primene leka. Uputstvo za trajni prekid terapije ili odlaganje primene dato je u Tabeli 5. Detaljno uputstvo za zbrinjavanje imunski-posredovanih neželjenih reakcija dato je u odeljku 4.4. Kad se nivolumab primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, za informacije o doziranju tih drugih lekova treba pročitati njihove sažetke karakteristika leka.

Tabela 5: Preporučene modifikacije u terapiji lekom Opdivo ili lekom Opdivo u kombinaciji

Imunski-posredovane neželjene reakcije	**Težina reakcije**	**Modifikacija terapije**
Imunski posredovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne

		dovrši terapija kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Imunski posredovan kolitis	Dijareja ili kolitis 2. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši terapija kortikosteroidima, ako je potrebna.
	Dijareja ili kolitis 3. stepena - Opdivo monoterapija	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši terapija kortikosteroidima.
	- Opdivo + ipilimumab[a]	Trajno prekinuti terapiju
	Dijareja ili kolitis 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Imunski posredovan hepatitis **NAPOMENA:** za pacijente sa RCC koji se leče lekom **Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom** i imaju povećane vrednosti enzima jetre, videti smernice za doziranje navedene u nastavku ove tabele.	Povećanje nivoa aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina 2. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se laboratorijske vrednosti ne vrate na početne i dok se ne završi terapija kortikosteroidima, ako je potrebna.
	Povećanje nivoa AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Imunski posredovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povećanje nivoa kreatinina 2. ili 3. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se nivo kreatinina ne vrati na početnu vrednost i dok se ne završi terapija kortikosteroidima.
	Povećanje nivoa kreatinina 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Imunski posredovane endokrinopatije	Simptomatska hipotireoza, hipertireoza, ili zapaljenje hipofize 2. ili 3. stepena, insuficijencija nadbubrežne žlezde 2. stepena, dijabetes 3. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi terapija kortikosteroidima (ako je potrebna za terapiju simptoma akutnog zapaljenja). Terapiju lekom Opdivo treba nastaviti uz hormonsku supstitucionu terapiju[b], pod uslovom da nema nikakvih simptoma.
	Hipotireoza 4. stepena Hipertireoza 4. stepena Zapaljenje hipofize 4. stepena Insuficijencija nadbubrežne žlezde 3. ili 4. stepena Dijabetes 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Imunski posredovane neželjene reakcije na koži	Osip 3. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi terapija kortikosteroidima
	Osip 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju

	Stevens Johnson-ov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Trajno prekinuti terapiju (videti odeljak 4.4)
Imunski posredovan miokarditis	Miokarditis 2. stepena	Odložiti primenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne završi terapija kortikosteroidima[c]
	Miokarditis 3. ili 4. stepena	Trajno prekinuti terapiju
Ostale imunski posredovane neželjene reakcije	neželjena reakcija 3. stepena (prva pojava)	Odložiti primenu doze(a)
	4. stepen ili rekurentna 3. stepena; perzistentna 2. stepena ili 3. stepena koja ne prolazi uprkos modifikacijama terapije; nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan	Trajno prekinuti terapiju

Napomena: Stepeni toksičnosti su navedeni prema verziji 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjena dejstva Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4).
[a] Tokom primene u drugoj fazi terapije (monotreapija nivolumabom) nakon kombinovane terapije, trajno prekinuti terapiju ukoliko se jave dijareja ili kolitis 3. stepena
[b] Preporuka za primenu hormonske supstitucione terapije navedena je u odeljku 4.4
[c] Bezbednost ponovnog uvođenja nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom u terapiju kod pacijenata koji su prethodno imali imunski posredovan miokarditis nije poznata.

Primenu leka Opdivo kao monoterapije ili u kombinaciji sa drugim lekovima treba trajno prekinuti u slučaju:
• neželjenih reakcija 4. stepena ili rekurentnih neželjenih reakcija 3. stepena
• perzistentnih neželjenih reakcija 2. ili 3. stepena koje ne prolaze uprkos njihovoj terapiji

Pacijenti koji se leče lekom Opdivo moraju da dobiju „Karticu sa upozorenjima za pacijenta“ i moraju da budu obavešteni o rizicima koje sa sobom nosi terapija lekom Opdivo (videti i Uputstvo za lek).

Kada se lek Opdivo primenjuje u kombinaciji sa ipilimumabom, ukoliko se odloži primena bilo kog od dva leka, treba odložiti i primenu drugog leka. Ako se nakon odlaganja nastavi sa primenom, lečenje se može nastaviti ili kombinovanom terapijom ili monoterapijom lekom Opdivo, u zavisnosti od kliničke procene stanja svakog pacijenta pojedinačno.

Kada se lek Opdivo primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom, za doziranje drugih lekova iz kombinovane terapije pogledajte SmPC tih lekova. Ako se odloži primena nekog od tih lekova, primena ostalih lekova se može nastaviti. Ako se doziranje nastavi posle odlaganja, na osnovu individualne procene pacijenta lečenje se može nastaviti bilo kombinovanom terapijom, samo monoterapijom lekom Opdivo ili samo hemioterapijom.

Lek Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom u terapiji RCC

Kad se primenjuje u kombinaciji sa kabozantinibom, za lek Opdivo se primenjuju modifikacije lečenja navedene u Tabeli 5. Osim toga, kod pacijenata sa RCC koji se leče lekom Opdivo u kombinaciji sa kabozantinibom i imaju povećane vrednosti enzima jetre:

- ako su vrednosti ALT ili AST > 3 puta, ali ≤ 10 puta iznad gornje granice normale (GGN) bez istovremenog povećanja ukupnog bilirubina ≥ 2 puta iznad GGN-a, primenu leka Opdivo i kabozantiniba treba odložiti dok se te neželjene reakcije ne ublaže do 0. - 1. stepena. Može se razmotriti lečenje kortikosteroidima. Nakon oporavka može se razmotriti ponovo uvođenje jednog ili oba leka. U slučaju ponovljenog uvođenja kabozantiniba, videti sažetak karakteristika leka za kabozantinib.
- ako su vrednosti ALT ili AST > 10 puta iznad GGN-a ili > 3 puta iznad GGN, a istovremeno vrednost ukupnog bilirubina ≥ 2 puta iznad GGN, potrebno je trajno prekinuti primenu leka Opdivo i kabozantiniba, a može se razmotriti i lečenje kortikosteroidima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene leka Opdivo kod dece mlađe od 18 godina nije ustanovljena, osim kod adolescenata od 12 godina i starijih sa melanomom. Trenutno dostupni podaci za lek Opdivo u monoterapiji ili u kombinaciji sa ipilimumabom opisani su u odeljcima 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (≥65 godina) (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega
Na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke (PK) analize, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Podaci o primeni leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni da bi se mogao doneti zaključak o primeni leka u toj populaciji.

Pacijenti sa oslabljenom funkcije jetre
Na osnovu rezultata populacione PK analize nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Podaci o primeni leka kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni da bi se mogao doneti zaključak o primeni leka u tim populacijama. Lek Opdivo se mora primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenim (ukupan bilirubin >1,5 - 3 puta od gornje granice normalne vrednosti [GGN] i bilo koja vrednost AST-a) ili teškim (ukupan bilirubin >3 puta od GGN i bilo koja vrednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre.

Način primene
Lek Opdivo je namenjen samo za intravensku primenu. Primenjuje se kao intravenska infuzija tokom 30 ili 60 minuta, u zavisnosti od doze (videti Tabelu 1, 2, 3 i 4). Infuzija mora da se primeni kroz sterilan i apirogen *in-line* filter male sposobnosti vezivanja proteina koji ima pore veličine od 0,2-1,2 mikrometra.

Lek Opdivo ne sme da se primenjuje kao brza intravenska ili bolus injekcija.

Ukupna potrebna doza leka Opdivo može da se primeni kao infuzija, direktno, kao rastvor koncentracije 10 mg/mL, ili da se razblaži 9 mg/mL (0,9%) rastvorom za infuziju natrijum-hlorida, ili 50 mg/mL (5%) rastvorom za infuziju glukoze (videti odeljak 6.6).

Kada se primenjuje u kombinaciji sa ipilimumabom, i/ili hemioterapijom, treba prvo primeniti lek Opdivo, a zatim istog dana i ipilimumab (ako je to primenljivo) i hemioterapiju. Za svaku infuziju treba upotrebiti posebne infuzione kese i filtere.

Pre primene videti odeljak 6.6 za uputstvo za pripremu leka i rukovanje lekom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje
Kako bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

Procena statusa PD-L1
Prilikom procene PD-L1 statusa tumora, važno je da se koristi dobro potvrđena i robusna metodologija.

Imunski posredovane neželjene reakcije
Kada se nivolumab primenjuje kao kombinovana terapija, pre početka lečenja potrebno je pročitati SmPC ostalih lekova kombinovane terapije. Imunski posredovane neželjene reakcije javljale su se češće kada se nivolumab primenjivao u kombinaciji sa ipilimumabom nego kada se primenjivao u monoterapiji. Učestalost imunski posredovanih neželjenih reakcija bila je slična kada se nivolumab primenjivao u kombinaciji sa kabozantinibom i kada se primenjivao u monoterapiji. Zbog toga smernice za imunski uzrokovane neželjene reakcije navedene u nastavku važe i za lek Opdivo u kombinovanoj terapiji, osim ako nema specifičnih napomena. Većina imunski posredovanih neželjenih reakcija se poboljšala ili povukla uz odgovarajuću terapiju, uključujući uvođenje kortikosteroida i modifikaciju terapije (vidjeti odeljak 4.2).
Imunski posredovane neželjene reakcije mogu da utiču na više telesnih sistema istovremeno.

Kod kombinovane terapije prijavljene su i kardiološke i respiratorne neželjene reakcije, uključujići plućnu emboliju. Pacijente treba kontinuirano pratiti zbog moguće pojave kardioloških i respiratornih neželjenih reakcija, a takođe treba pre i povremeno tokom lečenja pratiti kliničke znakove, simptome i odstupanja u laboratorijskim nalazima koji upućuju na poremećaje elektrolita i dehidrataciju. Kombinovanu primenu nivolumaba sa ipilimumabom treba prekinuti u slučaju pojave opasnih po život ili rekurentnih teških kardioloških i respiratornih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2).

Pacijente je potrebno kontinuirano pratiti (najmanje još 5 meseci nakon poslednje doze), jer prilikom primene nivolumaba ili kombinacije nivolumaba sa ipilimumabom neželjena dejstva mogu da se jave u bilo kom trenutku tokom ili nakon prekida terapije.

U slučaju sumnje na imunski posredovane neželjene reakcije potrebno je napraviti odgovarajuću procenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. U zavisnosti od težine neželjene reakcije, primena nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba da se odloži i da se primene kortikosteroidi. Ako se u terapiji neželjene reakcije primenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova doza mora da se smanjuje postepeno u periodu od najmanje mesec dana nakon poboljšanja. Naglo smanjenje doze može da dovede do pogoršanja ili ponovne pojave neželjene reakcije. Ako uprkos primeni kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide.

Terapija nivolumabom i nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom ne sme da se nastavi dok pacijent prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugu imunosupresivnu terapiju. Pacijentima koji primaju imunosupresivnu terapiju treba profilaktički davati antibiotike radi sprečavanja oportunističkih infekcija.

Terapija nivolumabom i nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora da se trajno prekine u slučaju bilo koje teške, imunski posredovane neželjene reakcije koja se ponovi, kao i u slučaju imunski posredovane neželjene reakcije koja ugrožava život.

Imunski posredovan pneumonitis

Kod monoterapije nivolumabom ili kombinacije nivolumaba sa ipilimumabom, primećeni su teški pneumonitis ili intersticijalna bolest pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Stanje pacijenata treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa, poput radiografskih promena (npr. fokalnih zasenčenja po tipu „mlečnog stakla“, difuznih infiltrata), dispneje i hipoksije. Moraju da se isključe infektivne etiologije i one povezane sa bolešću.

U slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stepena, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora trajno da se prekine i da se započne primena kortikosteroida u dozi od 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju pneumonitisa 2. stepena (simptomatskog), primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i započeti terapiju kortikosteroidima u dozi od 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako uprkos uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 2 do 4 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a terapiju nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti.

Imunski posredovan kolitis
Kod monoterapije nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom primećeni su teška dijareja ili kolitis (videti odeljak 4.8). Stanje pacijenata treba pratiti zbog mogućeg nastupa dijareje i dodatnih simptoma kolitisa, poput bola u abdomenu i sluzi ili krvi u stolici. Kod pacijenata sa imunski posredovanim kolitisom refraktornim na kortikosteroide prijavljeni su slučajevi citomegalovirusne (CMV) infekcije/reaktivacije citomegalovirusa. Potrebno je isključiti infektivne i druge etiologije dijareje, te se zato moraju sprovesti odgovarajući laboratorijski testovi i dodatna ispitivanja. Ukoliko se potvrdi dijagnoza imunski posredovanog kolitisa refraktornog na kortikosteroide, treba razmotriti uvođenje nekog drugog imunosupresiva kao dodatka kortikosteroidnoj terapiji ili promenu koritkosteroidne terapije.

U slučaju dijareje ili kolitisa 4. stepena, monoterapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora trajno da se prekine i da se započne terapija kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju dijareje ili kolitisa 3. stepena, primenu nivolumaba treba odložiti i započeti terapiju kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, monoterapija nivolumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako uprkos uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, monoterapija nivolumabom mora trajno da se prekine. U slučaju pojave dijareje ili kolitisa 3. stepena kod kombinovane terapije nivolumabom
i ipilimumabom treba trajno prekinuti terapiju i započeti lečenje kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju dijareje ili kolitisa 2. stepena, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti. Perzistentnu dijareju ili kolitis treba lečiti kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako bez obzira na uvođenje kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora trajno da se prekine.

Imunski posredovan hepatitis
Kod monoterapije nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom primećen je težak hepatitis (videti odeljak 4.8). Stanje pacijenata treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma

hepatitisa, poput povećanih vrednosti transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infektivne etiologije i one povezane sa bolešću.

U slučaju povećanih vrednosti transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stepena, terapiju nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti i treba započeti terapiju kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju povećanih vrednosti transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stepena, potrebno je odložiti primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom. Ako povećanja navedenih laboratorijskih vrednosti potraju, treba dati kortikosteroide u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako uprkos uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora trajno da se prekine.

Imunski posredovan nefritis i disfunkcija bubrega
Kod monoterapije nivolumabom ili kombinovane terapije nivolumaba sa ipilimumabom primećeni su težak nefritis i disfunkcija bubrega (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa i disfunkcije bubrega. Kod većine pacijenata prisutno je asimptomatsko povećanje vrednosti kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologije povezane sa bolešću.

U slučaju povećanja vrednosti kreatinina 4. stepena, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora trajno da se prekine i treba započeti terapiju kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

U slučaju povećanja vrednosti kreatinina 2. ili 3. stepena, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i započeti terapiju kortikosteroidima u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako uprkos uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona, a terapiju nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti.

Imunski posredovane endokrinopatije
Kod monoterapije nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom primećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlezde (uključujući sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju), zapaljenje hipofize (uključujući hipopituitarizam), dijabetes melitus i dijabetesnu ketoacidozu (videti odeljak 4.8).

Stanje pacijenata je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija, zbog moguće hiperglikemije kao i mogućih promena u funkciji štitaste žlezde (na početku terapije, povremeno tokom terapije i prema potrebi na osnovu kliničke procene). Kod pacijenata se mogu javiti umor, glavobolja, promene mentalnog statusa, bol u abdomenu, neuobičajena aktivnost creva i hipotenzija, ili nespecifični simptomi koji mogu da liče da potiču od npr. metastaza na mozgu ili osnovne bolesti. Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunski posredovanim.

U slučaju simptomatske hipotireoze, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i po potrebi uvesti supstitucionu terapiju tiroidnog hormona. U slučaju simptomatske hipertireoze, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i po potrebi uvesti antitiroidnu terapiju. Ako se sumnja na akutno zapaljenje štitaste žlezde, treba razmotriti i primenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje,

terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Potrebno je nastaviti sa praćenjem funkcije štitaste žlezde kako bi se primenila odgovarajuća supstituciona hormonska terapija. Primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti u slučaju hipertireoze ili hipotireoze koje ugrožavaju život pacijenta.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlezde 2. stepena, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i po potrebi uvesti fiziološku supstitucionu terapiju kortikosteroidima. Primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti u slučaju teške (3. stepen) ili insuficijencije nadbubrežne žlezde koja ugrožava život pacijenta (4. stepen). Potrebno je nastaviti praćenje funkcije nadbubrežne žlezde i vrednosti hormona kako bi se osigurala primena odgovarajuće kortikosteroidne supstitucione terapije.

U slučaju simptomatskog zapaljenja hipofize 2. ili 3. stepena, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i po potrebi uvesti supstitucionu hormonsku terapiju. Ako se sumnja na akutno zapaljenje hipofize, treba razmotriti primenu kortikosteroida u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti u slučaju zapaljenja hipofize koja ugrožava život pacijenta (4. stepen). Potrebno je nastaviti praćenje funkcije hipofize i vrednosti hormona kako bi se osigurala primena odgovarajuće hormonske supstitucione terapije.

U slučaju simptomatskog dijabetesa, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti i po potrebi uvesti insulinsku supstitucionu terapiju. Potrebno je nastaviti praćenje koncentracije šećera u krvi kako bi se primenila odgovarajuća insulinska supstituciona terapija. Primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba trajno prekinuti u slučaju dijabetesa koji ugrožava život pacijenta.

Imunski posredovane neželjene reakcije na koži
Kod kombinovane terapije nivolumabom i ipilimumabom i ređe kod monoterapije nivolumabom, primećen je težak oblik osipa (videti odeljak 4.8). Primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom potrebno je odložiti u slučaju osipa 3. stepena ili je prekinuti u slučaju osipa 4. stepena. Težak osip treba lečiti visokim dozama kortikosteroida od 1 do 2 mg/kg/dan ekvivalenata metilprednizolona.

Primećeni su retki slučajevi SJS i TEN, neki i sa smrtnim ishodom. Ukoliko se jave znakovi ili simptomi SJS ili TEN, terapiju nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom treba prekinuti i pacijenta prebaciti na specijalističko odeljenje radi pregleda i lečenja. Ako se potvrdi SJS ili TEN tokom primene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom, preporučuje se trajni prekid terapije (videti odeljak 4.2).

Potreban je oprez kada se primena nivolumaba razmatra kod pacijenata koji su već doživeli tešku ili po život opasnu neželjenu reakciju na koži tokom prethodnog lečenja drugim lekovima za terapiju karcinoma koji stimulišu imunski sistem.

Ostale imunski posredovane neželjene reakcije
Sledeće imunski posredovane neželjene reakcije prijavljene su kod manje od 1% pacijenata koji su u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali različite doze monoterapije nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom, u terapiji različitih vrsta tumora: pankreatitis, uveitis, demijelinizacija, autoimunska neuropatija (uključujući parezu facijalnog nerva i n. abducens), *Guillain-Barréov* sindrom, mijastenija gravis, mijastenični sindrom, aseptički meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rabdomioliza i mijelitis. Tokom postmarketinškog praćenja prijavljeni su slučajevi *Vogt-Koyanagi-Harada* sindroma, hipoparatiroidizma i neinefektivni cystitis (videti odeljke 4.2 i 4.8).

U slučaju sumnje na imunski posredovane neželjene reakcije, treba izvršiti odgovarajuću procenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. U zavisnosti od težine neželjene reakcije, potrebno je odložiti primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom i primeniti kortikosteroide. Nakon što nastupi poboljšanje, terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom može da se nastavi nakon postepenog smanjivanja doze kortikosteroida. Terapija nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom mora da se trajno prekine ako se bilo koja od teških imunski posredovanih neželjenih reakcija povrati i ako nastupi bilo koja imunski posredovana neželjena reakcija koja ugrožava život pacijenta.

Prijavljeni su slučajevi miotoksičnosti (miozitis, miokarditis, rabdomioliza), neki sa smrtnom ishodom, prilikom primene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom. Ukoliko se kod pacijenta razviju znakovi i simptoma miotoksičnosti, potrebno je započeti pažljivo praćenje i bez odlaganja uputiti pacijenta lekaru specijalisti na procenu i lečenje. U zavisnosti od težine miotoksičnosti, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti ili trajno prekinuti (videti odeljak 4.2) i započeti odgovarajuće lečenje.
Za postavljanje dijagnoze miokarditisa potreban je visok indeks sumnje. Pacijente sa srčanim ili srčano-plućnim simptomima treba proceniti zbog potencijalnog miokarditisa. U slučaju sumnje na miokarditis, potrebno je odmah uvesti visoku dozu steroida (1-2 mg/kg/dan prednizona ili 1-2 mg/kg/dan metilprednizolona) i odmah konsultovati kardiologa i uraditi dijagnostičke testove u skladu sa važećim kliničkim smernicama. Kada se postavi dijagnoza miokarditisa, primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom treba odložiti ili trajno prekinuti (videti odeljak 4.2).

U postmarketinškom periodu prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa kod pacijenata koji su lečeni PD-1 inhibitorima. Terapija nivolumabom može da poveća rizik za odbacivanje kod pacijenata sa transplantacijom solidnih organa. Kod ovih pacijenata treba razmotriti odnos koristi od terapije nivolumabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

Primećena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) kod primene nivolumaba u monoterapiji i nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom. Potreban je oprez kada se nivolumab primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa ipilimumabom. Ako je potvrđen HLH, potrebno je prekinuti primenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom i započeti lečenje HLH-a.

<u>Reakcije na primenu infuzije</u>
U kliničkim ispitivanjima prijavljene su teški oblici reakcija na primenu infuzije nivolumaba ili nivolumaba u kominaciji sa ipilimumabom (videti odeljak 4.8). U slučaju teške ili reakcije na primenu infuzije koja ugrožava život pacijenta, infuzija nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom mora da se prekine i da se primeni odgovarajuća medicinska terapija. Pacijenti sa blagim ili umerenim reakcijama na primenu infuzije mogu da primaju nivolumab ili nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom pod strogim nadzorom i uz primenu premedikacije za profilaksu reakcije na primenu infuzije u skladu sa lokalnim smernicama.

<u>Posebne mere opreza specifične za određena oboljenja</u>

Uznapredovali melanom
Pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa ≥2, aktivnim metastazama na mozgu ili leptomeningealnim metastazama, autoimunom bolešću, kao i pacijenti koji su prethodno primali sistemske imunosupresive, nisu bili uključeni u pivotalne kliničke studije nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (videti odeljak 4.5 i 5.1). Pacijenti sa očnim/uvealnim melanomom nisu bili uključeni u pivotalne kliničke studije primene leka kod melanoma. Osim toga, iz studije CA209037 su isključeni pacijenti koji su imali neželjene reakcije 4. stepena povezane sa anti-CTLA-4 terapijom (videti odeljak 5.1). U studiju CA209172 bili su uključeni bolesnici sa početnom ocenom funkcionalnog statusa 2, lečenim leptomeningealnim metastazama, očnim/uvealnim melanomom, autoimunom bolešću i neželjenim reakcijama 3. - 4. stepena povezanim sa prethodnom anti-CTLA-4 terapijom (videti odeljak 5.1). S obzirom

na nedostatak podataka za primenu leka kod pacijenata koji su pre uključivanja u studiju primali sistemske imunosupresive i kod pacijenata sa aktivnim moždanim ili leptomeningealnim metastazama, nivolumab se u navedenim populacijama mora primenjivati oprezno, nakon detaljne procene odnosa potencijalnog rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.

U odnosu na monoterapiju nivolumabom, duže preživljavanje bez progresije bolesti usled kombinovane terapije nivolumabom i ipilimumabom je ustanovljeno samo kod pacijenata sa tumorom sa niskim stepenom ekspresije PD-L1. Poboljšanje ukupnog preživljavanja je bilo slično kod kombinovane terapije nivolumabom i ipilimumabom u odnosu na monoterapiju nivolumabom kod pacijenata sa tumorom sa visokim stepenom ekspresije PD-L1 (PD-L1 ≥1%). Pre početka kombinovane terapije, lekari treba pažljivo da procene karakteirstike svakog pacijenta i tumora, uzimajući u obzir primećene koristi i toksičnost kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju nivolumabom (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Primena nivolumaba kod pacijenata sa izrazito progresivnim melanomom
Pre nego što se započne terapija pacijenata sa izrazito progresivnim oboljenjem, lekari treba da uzmu u obzir odložen početak delovanja nivolumaba (videti odeljak 5.1).

Adjuvantna terapija melanoma
Nema podataka o adjuvantnoj terapiji melanoma kod pacijenata sa sledećim faktorima rizika (videti odeljke 4.5 i 5.1):

- pacijenti koji su prethodno imali autoimunu bolest ili bilo koje stanje koje je zahevalo sistemsku terapiju kortikosteroidima (≥ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan) ili drugim imunosupresivnim lekovima
- pacijenti sa prethodno lečenim melanomom (osim pacijenata podvrgnutih hirurškom zahvatu, adjuvantnoj radioterapiji nakon neurohirurške resekcije lezija u centralnom nervnom sistemu, kao i pacijenata koji su prethodno primali adjuvantnu terapiju interferonom koja je završila ≥ 6 meseci pre randomizacije)
- pacijenti koji su prethodno primali anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ili anti-CTLA-4 antitela (uključujući ipilimumab ili bilo koje drugo antitelo ili lek koji ciljano deluje na mehanizam ko-stimulacije T-ćelija ili kontrolne tačake)
- osobe mlađe od 18 godina.

S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u navedenim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno.

Nemikrocelularni karcinom pluća
Prva linija lečenja NSCLC-a
Pacijenti sa aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom bolešću pluća, medicinskim stanjima koja zahtevaju primenu sistemskih imunosupresiva ili aktivnim (nelečenim) metastazama u mozgu, kao i bolesnici koji su prethodno primali sistemsku terapiju za uznapredovalu bolesti ili koji su imali senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ili translokacije gena *ALK* nisu bili uključeni u pivotalno ispitivanje primene u prvoj liniji lečenja NSCLC-a (videti odeljke 4.5 i 5.1). Dostupni su ograničeni podaci o primeni kod starijih pacijenata (≥ 75 godina) (videti odeljak 5.1). Kod tih pacijenata nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom treba primenjivati uz oprez i nakon pažljive procene odnosa moguće koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno.

Lečenje NSCLC-a nakon prethodne hemioterapije
Pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa ≥2, aktivnim metastazama na mozgu ili autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća, kao i pacijenti koji su prethodno primali sistemske imunosupresive, nisu bili uključeni u pivotalne kliničke studije primene leka u terapiji NSCLC (videti odeljke 4.5 i 5.1). U studiju CA209171 bili su uključeni pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa 2 (videti odeljak 5.1). S obzirom na nedostatak podataka za pacijente sa aktivnim metastazama na mozgu ili autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća, kao i za pacijente koji su

prethodno primali sistemske imunosupresive, nivolumab se u navedenim populacijama mora primenjivati oprezno, nakon detaljne procene odnosa potencijalnog rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.
Pre nego što započnu lečenje kod pacijenata sa lošijim prognostičkim karakteristikama i/ili agresivnom bolešću, lekari treba da uzmu u obzir odloženi početak delovanja nivolumaba. Kod neskvamoznog NSCLC-a primećen je veći broj smrtnih slučajeva tokom 3 meseca u grupi lečenoj nivolumabom nego u grupi koja je primala docetaksel. Faktori povezani sa ranom pojavom smrti bili su lošiji prognostički faktori i/ili agresivnija bolest u kombinaciji sa niskim nivoom ili izostankom ekspresije tumora PD-L1 (videti odeljak 5.1).

Neoadjuvantno lečenje NSCLC
Pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa ≥2, aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća, zdravstvenim stanjima koja zahtevaju sistemsku imunosupresiju, neresektabilnom ili metastatskom bolešću, koji su prethodno primali antitumorsku terapiju za resektabilnu bolest, ili koji su imali poznate EGFR mutacije ili ALK translokacije bili su isključeni iz pivotalne studije neoadjuvantnog lečenja resektabilnog NSCLC (videti odeljak 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom mora da se primenjuje oprezno, nakon detaljne procene odnosa potencijalnog rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.

Maligni pleuralni mezoteliom
U pivotalno ispitivanje prve linije lečenja MPM-a nisu bili uključeni pacijenti sa primitivnim mezoteliomom peritoneuma, perikardijuma, testisa ili seroznog omotača testisa (*tunica vaginalis*), intersticijskom plućnom bolešću, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva i moždanim metastazama (osim ako nisu bile hirurški resecirane ili lečene stereotaktičkom radioterapijom i nije došlo do njihovog daljeg razvoja u okviru 3 meseca pre uključivanja u ispitivanje) (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa mogućih koristi i rizika za svakog pacijenta posebno.

Karcinom ćelija bubrega
Nivolumab ili nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom
Pacijenti sa prethodnim metastazama na mozgu, aktivnim autoimunskim oboljenjem ili oni čije zdravstveno stanje zahteva primenu sistemskih imunosupresiva, nisu bili uključeni u kliničke studije primene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (videti odeljke 4.5 i 5.1). Usled nedostatka podataka, nivolumab ili nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom treba oprezno primenjivati u navedenim populacijama, nakon pažljive procene mogućeg rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.

Nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom
Pacijenti sa postojećim metastazama na mozgu, aktivnim autoimunskim oboljenjem ili oni čije zdravstveno stanje zahteva primenu sistemskih imunosupresiva, nisu bili uključeni u kliničke studije primene nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom (videti odeljke 4.5 i 5.1). Usled nedostatka podataka, nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom treba oprezno primenjivati u navedenim populacijama, nakon pažljive procene mogućeg rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.

Kad se nivolumab primjenjivao zajedno sa kabozantinibom, kod pacijenata sa uznapredovalim RCC prijavljena je veća učestalost povećanja vrednosti ALT i AST 3. i 4. stepena nego kod primene nivolumaba u monoterapiji (videti odeljak 4.8). Enzime jetre treba kontrolisati pre početka terapije, kao i periodično, tokom terapije. Za oba se leka treba primenjivati smernicu za medicinsko zbrinjavanje neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2 i SmPC za kabozantinib).

Klasičan Hodgkinov limfom

Pacijenti sa aktivnim autoimunskim oboljenjem i simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća nisu bili uključeni u kliničke studije primene leka kod kHL (videti odeljak 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u navedenim populacijama mora primenjivati oprezno, nakon detaljne procene odnosa potencijalnog rizika i koristi za svakog pacijenta pojedinačno.

Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (engl. haematopoietic stem cell transplant, HSCT) kod klasičnog Hodgkinovog limfoma
Prilikom praćenja pacijenata sa kHL koji su bili podvrgnuti alogenoj HSCT nakon prethodnog izlaganja nivolumabu zabeleženi su slučajevi akutne graft-versus-host-disease (aGVHD) i smrtni ishodi transplantacije. Potrebno je pažljivo razmotriti moguće koristi HSCT-a i potencijalno povećan rizik od komplikacija povezanih sa transplantacijom za svaki slučaj pojedinačno (videti odeljak 4.8).

Tokom postmarketinškog praćenja, kod pacijenata koji su lečeni nivolumabom nakon alogene HSCT, prijavljeni su slučajevi iznenadnog razvoja teškog oblika GVHD, neki sa smrtnim ishodom. Lečenje nivolumabom može povećati rizik za razvoj teškog oblika GVHD i smrti kod pacijenata kojisu prethodno podvrgnuti alogenoj transplantaciji koštane srži, uglavnom kod onih pacijenata kod kojih je već prethodno dolazilo do GVHD. Kod ovih pacijenata treba proceniti korist lečenja nivolumabom u odnosu na moguć rizik (videti odeljak 4.8).

Karcinom glave i vrata
U kliničko ispitivanje za SCCHN nisu bili uključeni pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa ≥ 2, aktivnim metastazama na mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva ili karcinomom nazofarinksa ili pljuvačnih žlezda kao primarnim mestima tumora (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Pre nego što započnu lečenje kod pacijenata sa lošijim prognostičkim faktorima i/ili agresivnom bolešću, lekari treba da uzmu u obzir odloženi početak delovanja nivolumaba. Kod karcinoma glave i vrata, primećen je veći broj smrtnih slučajeva tokom perioda od 3 meseca u grupi lečenoj nivolumabom nego u grupi koja je primala docetaksel. Faktori povezani sa ranom pojavom smrti bili su funkcionalni ECOG status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), bolest koja je brzo progredirala na prethodnoj terapiji platinom i veliko tumorsko opterećenje.

Urotelijalni karcinom
Terapija uznapredovalog urotelijalnog karcinoma
U klinička ispitivanja kod urotelijalnog karcinoma nisu bili uključeni pacijenti sa početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Adjuvantna terapija urotelijalnog karcinoma
U kliničko ispitivanje kod adjuvantne terapije urotelijalnog karcinoma nisu bili uključeni pacijenti sa početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 (osim pacijenata sa početnim funkcionalnim statusom 2 koji nisu primili neoadjuvantnu hemioterapiju zasnovanu na cisplatinu i za koje se smatra da nisu pogodni za adjuvantnu hemioterapiju cisplatinom), dokazima bolesti nakon hirurškog zahvata, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pacijenta posebno.

Kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H
U kliničko ispitivanje kod metastatskog CRC pozitivnog na dMMR ili MSI-H nisu bili uključeni pacijenti sa početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom se u tim populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta.

Planocelularni karcinom jednjaka
Prva linija lečenja OSCC
U kliničko ispitivanje kod OSCC nisu bili uključeni pacijenti sa početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, anamnezom postojećih metastaza u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva ili visokim rizikom od krvarenja ili fistule zbog vidljive invazije tumora u organe u neposrednoj blizini tumora jednjaka (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom ili hemioterapijom u tim se populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pacijenta posebno.

U ispitivanju primene u prvoj liniji lečenja OSCC primećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar perioda od 4 meseca uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na hemioterapiju. Pre nego što se započne terapija kod pacijenata sa lošijim prognostičkim podacima i/ili agresivnom bolešću potrebno je da lekari uzmu u obzir odloženi nastup učinka nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (videti odeljak 5.1).

Terapija OSCC nakon prethodne prvolinijske hemioterapije
Većina raspoloživih kliničkih podataka za terapiju planocelularnog karcinoma jednjaka prikupljena je kod pacijenata azijskog porekla (videti odeljak 5.1).

U kliničko ispitivanje kod OSCC-a nisu bili uključeni pacijenti sa početnom ocenom funkcionalnog statusa ≥ 2, metastazama u mozgu koje su bile simptomatske ili su zahtevale lečenje, primetnom invazijom tumora u susedne organe jednjaku (npr. aortu ili resporatorni trakt), aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primjenu sistemskih imunosupresiva (videti odeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Pre nego što započnu lečenje kod pacijenata sa OSCC, lekari treba da uzmu u obzir odloženi početak delovanja nivolumaba. Kod pacijenata koji su primali nivolumab primećen je veći broj smrtnih slučajeva tokom peroda od 2,5 meseca nakon randomizacije u poređenju sa onima koji su primali hemioterapiju. Nisu utvrđeni specifični faktori povezani sa ranim nastupom smrti (videti odeljak 5.1).

Adjuvantna terapija karcinoma jednjaka ili gastroezofagealnog spoja
U kliničko ispitivanje kod karcinoma jednjaka i gastroezofagealnog spoja nisu bili uključeni pacijenti s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, kao ni oni koji pre hirurškog zahvata nisu istovremeno primili hemoradioterapiju i oni koji su imali resektabilnu bolest stadijuma IV, aktivnu autoimunu bolest ili medicinska stanja koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primenjivati uz oprez nakon pažljive procene odnosa potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta.

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka
U kliničku studiju adenokarcinoma želuca, GEJ ili jednjaka nisu bili uključeni pacijenti koji su imali početni skor ECOG učinka ≥ 2, nelečene metastaze u centralnom nervnom sistemu, aktivnu, poznatu ili suspektnu autoimunu bolest, ili sa medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva (videti odeljke 4.5 i 5.1). Usled nedostatka podataka, kod ovih pacijenata, nivolumab u kombinaciji sa

hemioterapijom treba koristiti oprezno, nakon pažljivog razmatranja potencijalne koristi/rizika za svakog pacijenta posebno.

U studiju CA209649 nisu bili uključeni pacijenti sa poznatim HER2-pozitivnim statusom. Pacijenti sa neodređenim statusom bili su dozvoljeni u studiji i predstavljali su 40,3% pacijenata (videti odeljak 5.1).

Pacijenti na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma
Jedan mL ovog leka sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrijuma. Ovaj lek sadrži 10 mg natrijuma po bočici od 4 mL, 25 mg natrijuma po bočici od 10 mL, 30 mg natrijuma po bočici od 12 mL,odnosno 60 mg natrijuma po bočici od 24 mL, što odgovara 0,5%; 1,25%, 1,5%, odnosno 3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma, prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

Kartica sa upozorenjima za pacijenta
Svi lekari koji propisuju lek Opdivo moraju dobro da poznaju informacije za lekare i smernice za lečenje. Lekar koji propisuje lek mora sa pacijentom da razgovara o rizicima terapije lekom Opdivo. Pacijent će svaki put kada mu se propiše lek dobiti i Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nivolumab je humano monoklonsko antitelo i zbog toga nisu rađene farmakokinetičke studije interakcija. Budući da se monoklonska antitela ne metabolišu enzimima citohroma P450 (CYP) niti drugim enzimima koji metabolišu lekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istovremenom primenom drugih lekova uticati na farmakokinetiku nivolumaba.

Drugi oblici interakcija

Sistemska imunosupresija
Treba izbegavati primenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku terapije, pre uvođenja nivolumaba, jer ti lekovi mogu da utiču na njegovu farmakodinamiku. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu da se koriste nakon uvođenja u terapiju leka nivolumaba za lečenje imunski posredovanih neželjenih reakcija. Preliminarni rezultati pokazuju da sistemska imunosupresija nakon započinjanja terapije nivolumabom ne isključuje odgovor na nivolumab.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema prijavljenih podataka o primeni nivolumaba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na embriofetalnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Poznato je da ljudski IgG4 prolazi kroz placentalnu barijeru, a nivolumab je IgG4; zbog toga može doći do prenosa nivolumaba sa majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se korišćenje nivolumaba tokom trudnoće niti kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasne metode kontracepcije, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik. Efikasne metode kontracepcije treba koristiti najmanje pet meseci nakon poslednje doze nivolumaba.

Dojenje
Nije poznato da li se nivolumab izlučuje u majčino mleko. Budući da se mnogi lekovi, uključujući antitela, mogu izlučiti u majčino mleko, ne može da se isključi rizik za novorođenčad/odojčad. Mora se doneti odluka da li će se prekinuti dojenje ili terapija nivolumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

Plodnost
Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se ocenio uticaj nivolumaba na plodnost. Zato je uticaj nivolumaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na farmakodinamska svojstva nivolumaba, malo je verovatno da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zbog mogućih neželjenih dejstava poput umora (videti odeljak 4.8), pacijentima treba savetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, dok ne budu sigurni da nivolumab ne utiče štetno na njih.

4.8. Neželjena dejstva

Nivolumab kao monoterapija (videti odeljak 4.2)

Sažetak bezbednosnog profila
U objedinjenim podacima primene monoterapije nivolumaba u terapiji različitih tipova tumora (n=4646), sa praćenjem od najmanje 2,3 meseca do 28 meseci, najčešće neželjene reakcije (≥10%) bile su umor (44%), mišićno-koštani bol (28%), dijareja (26%), osip (24%), kašalj (22%), mučnina (22%), svrab (19%), smanjen apetit (17%), artralgija (17%), konstipacija (16%), dispneja (16%), bol u abdomenu (15%), infekcija gornjih disajnih puteva (15%), pireksija (13%), glavobolja (13%), anemija (13%) i povraćanje (12%). Većina neželjenih reakcija je bila blaga do umereno teška (1. ili 2. stepena). Učestalost neželjenih reakcija 3. do 5. stepena bila je 44%, uz 0,3% neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom koje se pripisuju ispitivanom leku. Praćenjem od minimum 63 meseca pacijenata sa NSCLC, nisu identifikovani novi bezbednosni signali.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava
Neželjena dejstva navedena u Tabeli 6 su iz objedinjenih podataka pacijenata kod kojih je primenjen nivolumab kao monoterapija (n =4646). Neželjena dejstva su navedena prema sistemu organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta (≥ 1/10); česta (≥ 1/100 i < 1/10); povremena (≥ 1/1000 i < 1/100); retka (≥ 1/10000 i < 1/1000); veoma retka (< 1/10000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena po opadajućoj težini.

Tabela 6: Neželjene reakcije kod nivolumab monoterapije

	Nivolumab monoterapija
Infekcije i infestacije	
Veoma česta	infekcija gornjih disajnih puteva
Česta	pneumonija[a], bronhitis
Retka	aseptički meningitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Retka	histiocitni nekrotizirajući limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	limfopenija[b], anemija[b, 1], leukopenija[b], neutropenija[a, b], trombocitopenija[b]
Poveremena	eozinofilija
Nepoznata učestalost	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji imunskog sistema	
Česta	reakcija na primenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina), preosetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)[c]
Povremena	sarkoidoza
Napoznata učestalost	odbacivanje transplantiranog solidnog organa[f]
Endokrini poremećaji	
Česta	hipotireoza, hipertireoza, tireoiditis
Povremena	insuficijencija nadbubrežne žlezde[j], hipopituitarizam, zapaljenje hipofize, dijabetes melitus
Retka	dijabetesna ketoacidoza, hipoparatireoidizam[i]
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma česta	smanjen apetit, hiperglikemija[b]

Česta	Dehidratacija, smanjena telesna masa, hipoglikemija[b]
Povremena	metabolička acidoza
Nepoznata učestalost	sindrom lize tumora[g]
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česta	glavobolja
Česta	periferna neuropatija, vrtoglavica
Povremena	polineuropatija, autoimunska neuropatija (uključujući parezu facijalnog nerva i n. abducens)
Retka	*Guillain-Barréov* sindrom, demijelinizacija, mijastenični sindrom, encefalitis[a,k]
Nepoznata učestalost	mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)
Poremećaji oka	
Česta	zamagljen vid, suvoća oka
Povremena	uveitis
Nepoznata učestalost	*Vogt-Koyanagi-Harada* sindrom[f]
Kardiološki poremećaji	
Česta	tahikardija, atrijalna fibrilacija
Povremena	miokarditis[a,e], perikardijalni poremećaji[i] aritmija (uključujući ventrikularnu aritmiju)[d]
Vaskularni poremećaji	
Česta	hipertenzija
Retka	vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma česta	dispneja[a], kašalj
Česta	pneumonitis[a], pleuralna efuzija
Povremena	infiltracija pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česta	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija
Česta	kolitis[a], stomatitis, suvoća usta
Povremena	pankreatitis, gastritis
Retka	duodenalni ulkus, insuficijencija egzokrinog pankreasa, celijačna bolest
Hepatobilijarni poremećaji	
Povremena	hepatitis, holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma česta	Osip[c], svrab
Česta	vitiligo, suvoća kože, eritem, alopecija
Povremena	psorijaza, rozacea multiformni eritem, , urtikarija
Retka	toksična epidermalna nekroliza[a,d], *Stevens Johnson*-ov sindrom[a]
Nepoznata	Lichen sclerosus[g], drugi lihenski poremećaji
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma česta	koštano-mišićni bol [f], artralgija
Česta	artritis
Povremena	reumatska polimialgija,
Retka	*Sjogrenov* sindrom, miopatija, miozitis (i polimiozitis)[a], rabdomioliza[a,d]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Česta	insuficijencija bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega)[a]
Retka	tubulointersticijalni nefritis, neinfektivni cistitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma česta	Umor, pireksija
Česta	bol, bol u grudima, edem[l]
Ispitivanja[b]	

Veoma česta	povećane vrednosti AST-a, hiponatremija, hipoalbuminemija, povećane vrednosti alkalne fosfataze, povećane vrednosti kreatinina, povećane vrednosti ALT-a, povećane vrednosti lipaze, hiperkalemija, povećane vrednosti amilaze, hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalemija, hiperkalcemija
Česta	povećane vrednosti ukupnog bilirubina, hipernatremija, hipermagnezemija,

Učestalost neželjenih dejstava prikazanih u tabeli 6 možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo nivolumabu, već im može doprineti i osnovna bolest.

[a] Slučajevi sa smrtnim ishodom prijavljeni su u završenim ili aktuelnim kliničkim studijama

[b] Učestalost predstavlja deo pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrednosti. Videti „Opis odabranih neželjenih reakcija; odstupanja u laboratorijskim vrednostima“ u nastavku teksta.

[c] Osip je složen pojam koji uključuje makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritički osip, folikularni osip, makularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pustularni osip, vezikularni osip, eksfolijativni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, bulozni dermatitis, eksfolijativni dermatitis, psorijazni dermatitis, promene na koži uzrokovane primenom leka i pemfigoid.

[d] Prijavljeno takođe u studijama van objedinjenih podataka. Učestalost je na osnovu izloženosti tokom celokupnog programa studija.

[e] Mišićno-koštani bol je složen pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima grudnog koša, neprijatan osećaj u mišićima i kostima, mijalgiju, međurebarna mijalgija, bol u vratu, bol u ekstremitetima i bol u kičmi.

[f] Zabeleženo u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.4)

[g] Prijavljeno u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu

[h] Termin perikardijalni poremećaji se odnosi na perikarditis, perikardijalnu efuziju, tamponadu srca i *Dreslerov* sindrom.

[i] Termin anemija je složen i uključuje, između ostalog, hemolitičku anemiju i autoimunu anemiju, smanjene vrednosti hemoglobina, anemija usled nedostatka gvožđa i smanjenja broja crvenih krvnih zrnaca.

[j] Uključuje insuficijenciju nadbubrežne žlezde, akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlezde i sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlezde.

[k] Uključuje encefalitis i limbički encefalitis

[l] Edem je kompozitni pojam koji uključuje generalizovani edem, periferni edem, periferni otok i otok.

Nivolumab u kombinaciji sa drugim lekovima (videti odeljak 4.2)

Sažetak bezbednosnog profila

Kada se nivolumab primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, pre početka terapije za dodatne informacije o njihovom bezbednosnom profilu, videti SmPC tih lekova.

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (sa hemioterapijom ili bez hemioterapije)

U objedinjenim podacima iz ispitivanja primene nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemioterapije) u terapiji različitih tipova tumora (n = 2094) uz minimalno trajanje praćenja u rasponu od 6 do 47 meseci, najčešće neželjene reakcije (≥10%) su bile umor (50%), osip (38%), dijareja (37%), mučnina (31%), pruritus (29%), mišićno-koštani bol (28%), pireksija (25%), kašalj (24%), smanjen apetit (23%), povraćanje (20%), dispneja (19%), konstipacija (19%), artralgija (19%), bol u stomaku (18%), hipotireoza (16%), glavobolja (16%), infekcija gornjeg respiratornog trakta (15%), edem (13%) i vrtoglavica (11%). Učestalost neželjenih reakcija 3. do 5. stepena bila je 67% za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemoterapije), pri čemu se 0,7% neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom pripisuje ispitivanom leku. Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, umor (62%), osip (57%), dijareja (52%), mučnina (42%), pruritus (40%), pireksija (36%), i glavobolja (26%) su prijavljeni sa stopom učestalosti ≥ 10% višom od onih prijavljenih u objedinjenim podacima o primeni nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemoterapije). Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u dozi od 360 mg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg i hemoterapijom, anemija (32%) i neutropenija (15%) su prijavljene sa stopom učestalosti ≥ 10% višom od onih prijavljenih u objedinjenim podacima o primeni nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemoterapije).

Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja nivolumaba u dozi od 240 mg davanoj svake 2 nedelje ili 360 mg svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom različitih vrsta tumora (n = 1572), uz minimalno

praćenje u rasponu od 7,4 do 20 meseci kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka, OSCC-a, ili urotelijalnog karcinoma, ili nakon 3 ciklusa lečenja resektabilnog NSCLC-a, najčešće neželjene reakcije (≥ 10%) su bile mučnina (51%), umor (41%), periferna neuropatija (34%), smanjen apetit (32%), konstipacija (31%), dijareja (30%), povraćanje (26%), stomatitis (19%), abdominalni bol (19%), osip (19%), mišićno-koštani bol (18%), pireksija (17%), edem (uključujući periferni edem) (13%), kašalj (12%), pruritus (11%) i hipoalbuminemija (10%). Učestalost neželjenih reakcija 3.-5. stepena bila je 72% za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom, pri čemu je 1,2% neželjenih reakcija sa letalnim ishodom pripisano nivolumabu u kombinaciji sa hemioterapijom,. Medijana trajanja terapije bila je 6,44 meseca (95% CI: 5,95, 6,80) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom, 4,34 meseca (95% CI: 4,04, 4,70) za hemioterapiju kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka odnosno OSCC-a i 7,39 meseci (95% CI: 7.06, 8.38) za urotelijalni karcinom. Kod resektabilnog NSCLC, devedeset tri procenta (93%) pacijenata primilo je 3 ciklusa nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom.

Nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom

Prema podacima iz ispitivanja nivolumaba primenjenog u terapiji RCC (n = 320) u dozi od 240 mg svake 2 nedelje u kombinaciji s kabozantinibom davanim u dozi od 40 mg jednom dnevno, uz minimalno praćenje od 16,0 meseci, najčešće neželjene reakcije (≥ 10%) bile su dijareja (64,7%), umor (51,3%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (40,0%), stomatitis (38,8%), mišićno-koštani bol (37,5%), hipertenzija (37,2%), osip (36,3%), hipotireoza (35,6%), smanjen apetit (30,3%), mučnina (28,8%), bol u abdomenu (25,0%), disgeuzija (23,8%), infekcija gornjih disajnih puteva (20,6%), kašalj (20,6%), svrab (20,6%), artralgija (19,4%), povraćanje (18,4%), disfonija (17,8%), glavobolja (16,3%), dispepsija (15,9%), vrtoglavica (14,1%), konstipacija (14,1%), pireksija (14,1%), edem (13,4%), mišićni spazmi (12,2%), dispneja (11,6%), proteinurija (10,9%) i hipertireoza (10,0%). Učestalost neželjenih reakcija 3. – 5. stepena bila je 78% uz 0,3% neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom koje se pripisuju ispitivanom leku.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije prijavljene u objedinjenim podacima kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje) (n = 2094), nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom (n = 1572) i nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom (n = 320) prikazane su u Tabeli 7. Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše na sledeći način: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 i < 1/100); retko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod primene nivolumaba u kombinaciji sa drugim lekovima

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	**Kombinacija sa hemioterapijom**	**Kombinacija sa kabozantinibom**
Infekcije i infestacije			
Veoma česta	infekcija gornjih disajnih puteva		infekcija gornjih disajnih puteva
Česta	pneumonija, bronhitis, konjunktivitis	infekcija gornjih disajnih puteva, pneumonija[a]	pneumonija
Retka	aseptički meningitis		

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	**Kombinacija sa hemioterapijom**	**Kombinacija sa kabozantinibom**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Veoma česta	anemija[b,i], trombocitopenija[b], leukopenija[b], limfopenija[b], neutropenija[b]	neutropenija[b], anemija[b,i], leukopenija[b], limfopenija[b], trombocitopenija[b]	anemija[b], trombocitopenija[b], leukopenija[b], limfopenija[b], neutropenija[b]
Česta	eozinofilija	febrilna neutropenija[a]	Eozinofilija
Povremena	febrilna neutropenija	eozinofilija	
Nepoznata učestalost	hemofagocitna limfohistiocitoza		
Poremećaji imunskog sistema			
Česta	reakcija na primenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina), preosetljivost	Preosetljivost, reakcija na primenu infuzije (uključujući sindrom otpuštanja citokina)	preosetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)
Povremena			reakcija preosetljivosti povezana sa infuzijom
Retka	sarkoidoza		
Nepoznata učestalost	odbacivanje transplantiranog solidnog organa[f]		
Endokrini poremećaji			
Veoma česta	hipotireoza		hipotireoza, hipertireoza
Česta	hipertireoza, tireoiditis, insuficijencija nadbubrežne žlezde, hipofizitis, hipopituitarizam, dijabetes	hipotireoza, hipertireoza, dijabetes	insuficijencija nadbubrežne žlezde
Povremena	dijabetesna ketoacidoza	insuficijencija nadbubrežne žlezde, tireoiditis, hipopituitarizam, hipofizitis	hipofizitis, tireoiditis
Retka	hipoparatireoidizam		

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	**Kombinacija sa hemioterapijom**	**Kombinacija sa kabozantinibom**
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Veoma česta	smanjen apetit, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	smanjen apetit, hipoalbuminemija, hiperglikemija[b], hipoglikemija[b]	smanjen apetit, hipoglikemija[b], hiperglikemija[b], smanjena telesna masa
Česta	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, smanjena telesna masa	hipofosfatemija	dehidracija
Povremena	metabolička acidoza		
Retka		sindrom lize tumora	
Nepoznata učestalost	sindrom lize tumora[g]		
Poremećaji nervnog sistema			
Veoma česta	glavobolja, vrtoglavica	periferna neuropatija,	disgeuzija, vrtoglavica, glavobolja
Česta	periferna neuropatija	parestezija, vrtoglavica, glavobolja	periferna neuropatija
Povremena	polineuropatija, paraliza peronealnog nerva, autoimunska neuropatija (uključujući parezu facijalnog nerva i n. abducens), encefalitis, miastenija gravis		autoimunski encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, mijastenički sindrom
Retka	Guillain-Barréov sindrom, neuritis, mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)	Guillain-Barréov sindrom, encefalitis	
Nepoznata učestalost		mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)	
Poremećaji uha i labirinta			
Česta			tinitus
Poremećaji oka			
Česta	zamagljen vid, suvoća oka	suvoća oka, zamagljen vid	suvoća oka, zamagljen vid
Povremena	uveitis, episkleritis	uveitis	uveitis
Retka	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom		

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	Kombinacija sa hemioterapijom	Kombinacija sa kabozantinibom
Kardiološki poremećaji			
Česta	tahikardija, fibrilacija atrija	Tahikardija, fibrilacija atrija	fibrilacija atrija, tahikardija
Povremena	miokarditis[a], aritmija (uključujući ventrikularnu aritmiju)[a], bradikardija	miokarditis	miokarditis
Nepoznata učestalost	perikardijalni poremećaji[h]		
Vaskularni poremećaji			
Veoma česta			hipertenzija
Česta	hipertenzija	tromboza[a, J], hipertenzija, vaskulitis	tromboza[J]
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Veoma česta	kašalj, dispneja	kašalj	disfonija, dispneja, kašalj
Česta	pneumonitis[a], plućna embolija[a], pleuralni izliv	pneumonitis[a], dispneja	pneumonitis, plućna embolija, pleuralni izliv, epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji			
Veoma česta	dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija	dijareja[a], stomatitis, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija, stomatitis, bol u abdomenu, dispepsija
Česta	kolitis[a], pankreatitis, stomatitis, gastritis, suva usta	kolitis, suva usta	kolitis, gastritis, bol u ustima, suva usta, hemoroidi
Povremena	duodenitis	pankreatitis	pankreatitis, perforacija tankog creva[a], glosodinija
Retka	perforacija creva[a], insuficijencija egzokrinog pankreasa, celijačna bolest		
Nepoznata učestalost		insuficijencija egzokrinog pankreasa, celijačna bolest	insuficijencija egzokrinog pankreasa, celijačna bolest
Hepatobilijarni poremećaji			
Česta	hepatitis		hepatitis
Povremena		hepatitis	

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	**Kombinacija sa hemioterapijom**	**Kombinacija sa kabozantinibom**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Veoma česta	osip[c], svrab	osip[c], svrab	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, osip[c], svrab
Česta	alopecija, vitiligo, urtikarija, suva koža, eritem	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, hiperpigmentacija kože, alopecija, suva koža, eritem	alopecija, suva koža, eritem, promena boje kose
Povremena	*Stevens-Johnson*-ov sindrom, vitiligo, multiformni eritem, psorijaza		psorijaza, urtikarija
Retka	toksična epidermalna nekroliza[a,d,] *lichen sclerosus*, drugi lihenski poremećaji		
Nepoznata učestalost			*lichen sclerosus*, drugi lihenski poremećaji
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Vrlo često	mišićno-koštana bol[e], artralgija	mišićno-koštana bol[e]	mišićno-koštana bol[e], artralgija, mišićni spazmi
Često	mišićni spazmi, mišićna slabost, artritis	artralgija, mišićna slabost	artritis
Manje često	reumatska polimijalgija, miopatija, miozitis (uključujući polimiozitis)[a]		miopatija, osteonekroza vilice, fistula
Retko	spondiloartropatija, Sjogrenov sindrom, rabdomioliza[a]		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Veoma česta			proteinurija
Česta	insuficijencija bubrega (uključujući akutno oštećenje bubrega)[a]	insuficijencija bubrega[a]	insuficijencija bubrega, akutno oštećenje bubrega
Povremena	tubulointersticijski nefritis, nefritis	neinfektivni cistitis, nefritis	nefritis
Retka	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis[g]

	Kombinacija sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje)	**Kombinacija sa hemioterapijom**	**Kombinacija sa kabozantinibom**
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma česta	umor, pireksija, edem (uključujući periferni edem)	umor, pireksija, edem (uključujući periferni edem)	umor, pireksija, edem
Česta	bol u grudima, bol, jeza	malaksalost	bol, bol u grudima
Ispitivanja			
Veoma česta	povećane vrednosti alkalne fosfataze[b], povećane vrednosti AST-a[b] povećane vrednosti ALT-a[b], povećane vrednosti ukupnog bilirubina[b], povećane vrednosti kreatinina[b], povećane vrednosti amilaze[b], povećane vrednosti lipaze[b], hiponatremija[b], hiperkalemija[b], hipokalijemija[b], hiperkalcemija[b], hipokalcemija[b]	hipokalcijemija[b], povećane vrednosti AST[b], povećane vrednosti ALT-a[b,] hiponatremija[b], povećane vrednosti amilaze[b], hipomagnezijemija[b], povećane vrednosti alkalne fosfataze[b], hipokalijemija[b,], povećane vrednosti kreatinina[b], povećane vrednosti lipaze[b], hiperkalemija[b], povećane vrednosti ukupnog bilirubina[b]	povećane vrednosti alkalne fosfataze[b], povećane vrednosti ALT-a[b], povećane vrednosti AST-a[b], povećane vrednosti ukupnog bilirubina[b], povećane vrednosti kreatinina[b], povećane vrednosti amilaze[b], povećane vrednosti lipaze[b], hipokalemija[b], hipomagnezemija[b], hiponatremija[b], hipokalcemija[b], hiperkalcemija[b], hipofosfatemija[b], hiperkalemija[b], hipermagnezemija[b], hipernatremija[b]
Česta	hipernatremija[b], hipermagnezemija[b], povećane vrednosti hormona koji stimuliše štitastu žlezdu, povećane vrednosti gama-glutamiltransferaze	hipernatremija[b] hiperkalcemija[b], hipermagnezemija[b]	povećane vrednosti holesterola u krvi, hipertrigliceridemija

Učestalosti neželjenih reakcija navedene u Tabeli 7 možda se ne mogu pripisati samo nivolumabu ili nivolumabu u kombinaciji sa drugim lekovima, već im može doprineti i osnovna bolest ili lek koji se koristi u kombinaciji.

[a] Slučajevi sa smrtnim ishodom prijavljeni su u završenim ili aktuelnim kliničkim studijama.

[b] Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udeo pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara odnosu na početne vrednosti. Videti „Opis odabranih neželjenih reakcija; odstupanja u laboratorijskim vrednostima“ u nastavku teksta.

[c] Osip je složen pojam koji uključuje makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritički osip, folikularni osip, makularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pustularni osip, papuloskvamozni osip, vezikularni osip, generalizovan osip, eksfolijativni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, bulozni dermatitis, eksfolijativni dermatitis, psorijazni dermatitis, promene na koži uzrokovane primenom leka i pemfigoid.

[d] Prijavljeno i u studijama van objedinjenih podataka. Učestalost je na osnovu izloženosti tokom celokupnog programa studija.

[e] Mišićno-koštani bol je složen pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima grudnog koša, neprijatan osećaj u mišićima i kostima, mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima i bol u kičmi.

[f] Zabeleženo u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.4)

[g] Prijavljeno u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu.

[h] Termin perikardijalni poremećaji se odnosi na perikarditis, perikardijalnu efuziju, tamponadu srca i *Dreslerov* sindrom.

[i] Termin anemija je složen i uključuje, između ostalog, hemolitičku anemiju i autoimunu anemiju

[j] Termin tromboza je složen i uključuje trombozu portalne vene, trombozu plućne vene, plućnu trombozu, trombozu aorte, arterijsku trombozu, duboku vensku trombozu, trombozu karličnih vena, trombozu šuplje vene, vensku trombozu, vensku trombozu ekstremiteta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nivolumab ili nivolumab u kombinaciji sa drugim lekovima povezuju se sa imunski posredovanim neželjenim reakcijama. Uz odgovarajuće medicinsko lečenje, imunski posredovane neželjene reakcije su se povukle u većini slučajeva. Trajan prekid lečenja bio je potreban kod većeg procenta pacijenata koji su primali nivolumab u kombinaciji sa drugim lekovima nego onih koji su primali monoterapiju nivolumabom. Tabela 18 prikazuje procenat imunski posredovanih neželjenih reakcija koje su dovele do trajnog prekida terapije u različitim režimima doziranja. Takođe, u tabeli 18 prikazan je procenat pacijenata od ukupnog broja koji su doživeli neželjenu reakciju i kod kojih je bilo potrebno primeniti visoke doze kortikosteroida (najmanje u dozi ekvivalentnoj 40 mg prednizona dnevno) u različitim režimima doziranja. Uputstvo za zbrinjavanje navedenih neželjenih reakcija dato je u odeljku 4.4.

Tabela 8: Imunski posredovane neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida terapije ili uvođenja visokih doza kortikosteroida, u različitim režimima doziranja (nivolumab u monoterapiji ili u kombinaciji sa ipilimumabom) (sa ili bez hemioterapije), nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom ili nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom)

	Nivolumab monoterapija %	Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemioterapije) %	Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom %	Nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom %
Imunski posredovane neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida terapije				
Pneumonitis	1,4	2,5	1.8	2,5
Kolitis	1,2	6	1.8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0.8	4,1
Nefritis i disfunkcija bubrega	0,3	1,2	3.3	0,6
Endokrinopatije	0,5	2,0	0.6	1,3
Reakcije na koži	0,8	1,0	1.0	2,2
Reakcije preosetljivosti/ reakcije na infuziju	0,1	0,3	1.8	0
Imunski posredovane neželjene reakcije koje su zahtevale visoke doze kortikosteroida[a,b]				
Pneumonitis	65	59	58	56
Kolitis	14	32	8	8
Hepatitis	21	37	8	23
Nefritis i disfunkcija bubrega	22	27	7	9
Endokrinopatije	5	20	5	4,2
Reakcije na koži	3,3	8	6	8
Reakcije preosetljivosti/ reakcije na infuziju	18	16	22	0

[a] Najmanje u dozi ekvivalentnoj 40 mg prednizona na dan.

[b] Učestalost se zasniva na broju pacijenata kod kojih se javila određena imunski posredovana neželjena reakcija.

Imunski posredovan pneumonitis
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost pneumonitisa, uključujući intersticijalnu bolest pluća i plućnu infiltraciju, iznosila je 3,3% (155/4646). Većina slučajeva bili 1. ili 2. stepena težine i prijavljeni su kod 0, 9% (42/4646) odnosno 1,7% (77/4646) pacijenata. Slučajevi 3. stepena težine prijavljeni su kod 0,7% (33/4646) a 4. stepena kod < 0,1% (1/4646) pacijenata. Kod šest pacijenata (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijana vremena do nastupa iznosila je 15,1 nedelje (raspon: 0,7-85,1). Neželjena dejstva su se povukla kod 107 pacijenata (69,0%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosla je 6,7 nedelja (raspon: $0,1^{+}$ - 109,1); $^{+}$ označava cenzurisano opažanje.

Kod pacijenata koji su lečeni nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (sa ili bez hemioterapije), učestalost pneumonitisa uključujući intersticijalnu bolest pluća iznosila je 6,9% (145/2094). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 3,5% (73/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 1,1% (24/2094) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,4% (8/2094) pacijenata. Četiri pacijenta (0,2%) su imala smrtni ishod. Medijana vremena do nastupa iznosila je 2,7 meseci (raspon: 0,1 - 56,8). Neželjene reakcije su se povukle kod 119 pacijenata (82,1%) a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 6,1 nedelju (raspon: 0,3 - 149,3+).
Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom, učestalost pneumonitisa uključujući intersticijalnu bolest pluća iznosila je 4,3% (67/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 2,1% (33/1572) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 0,9% (14/1572) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,2% (3/1572) pacijenata. Kod dva pacijenta (0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijana vremena do nastupa bila je 25 nedelja (raspon: 1,6-96,9). Neželjene reakcije su se povukle kod 48 pacijenata (71,6%) sa prosečnim vremenom do okončanja od 10,4 nedelje (raspon: $0,3^{+}$-$121,3^{+}$).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom učestalost pneumonitisa, uključujući intersticijalnu bolest pluća, iznosila je 5,6% (18/320). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 1,9% (6/320) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 1,6% (5/320) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 26,9 nedelja (raspon: 12,3-74,3 nedelje). Neželjene reakcije su se povukle kod 14 pacijenata (77,8%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 7,5 nedelja (raspon: 2,1-$60,7^{+}$ nedelja).

Imunski posredovan kolitis
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost dijareje, kolitisa ili ubrzanog rada creva iznosila je 15,4% (716/4646). Većina slučajeva je bila 1. ili 2. stepena težine, a prijavljeni su kod 9,9% (462/4646) odnosno 4,0% (186/4646) pacijenata. Slučajevi 3. i 4. stepena prijavljeni su kod 1,4% (67/4646) i <0,1% (1/4646) pacijenata redom. Medijana vremena do nastupa iznosla je 8,3 nedelja (raspon: 0,1-115,6). Do povlačenja neželjenih reakcija je došlo kod 639 pacijenata (90,3%), a medijana vremena do povlačenja iznosila je 2,9 nedelje (raspon: 0,1 - $124,4^{+}$).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost dijareje ili kolitisa iznosila je 27,7% (580/2094). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 8,8% (184/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 6,8% (142/2094) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,1% (3/2094) pacijenata. Kod jednog pacijenta (<0,1%) prijavljen je smrtni ishod. Medijana vremena do nastupa iznosila je 1,4 meseca (raspon: 0,0 - 48,9). Do povlačenja neželjenih reakcija je došlo kod 577 pacijenata (90,8%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je od 2,7 nedelja (raspon: 0,1 - $159,4^{+}$). Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, učestalost dijareje ili kolitisa bila je 46,7%, uključujući 2.stepen (13,6%), 3. stepen (15,8%) i 4.stepen (0,4%).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost proliva ili kolitisa iznosila je 24,0% (377/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 7,3% (115/1572) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 3,2% (51/1572) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,4% (6/1572) pacijenata. Kod jednog pacijenta (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijana vremena do nastupa iznosila je 4,4 nedelje (raspon: 0,1-93,6). Neželjene reakcije su se povukle kod 329 pacijenata (87,7%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 1,6 nedelja (raspon: 0,1 - $212,3^{+}$).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost dijareje, kolitisa, čestog pražnjenja creva ili enteritisa iznosila je 59,1% (189/320). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 25,6% (82/320) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 6,3% (20/320) pacijenata. Slučajevi 4. stepena prijavljeni su kod 0,6% (2/320) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 12,9 nedelja (raspon: 0,3-110,9 nedelja). Neželjene reakcije su se povukle kod 143 pacijenta (76,1%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 12,9 nedelja (raspon: 0,1-139,7^{+} nedelja).

Imunski posredovan hepatitis
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost odstupanja u nalazima testova za funkciju jetre je bila 8,0% (371/4646). Većina slučajeva su bili 1. ili 2. stepena težine, i prijavljeni su kod 4,3% (200/4646) odnosno 1,8% (82/4646). Slučajevi 3. stepena bili su prijavljeni kod 1,64% (74/4646) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,3% (15/4646) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 10,6 nedelja (raspon: 0,1-132,0). Do povlačenja je došlo kod 298 pacijenata (81,4%), a medijana vremena do povlačenja bila je 6,1 nedelja (raspon: 0,1-126,4^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost odstupanja u nalazima testova funkcije jetre iznosila je 19,2% (402/2094). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 4,2% (88/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 7,8% (163/2094) pacijenata, a 4. stepena 1,2% (25/2094) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosilo je 1,9 meseci (raspon 0,0 - 36,6). Neželjene reakcije su se povukle kod 351 pacijenta (87,8%), medijana vreemena do njihovog povlačenja iznosila je 5,3 nedelje (raspon: 0,1 - 175,9+). Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, učestalost odstupanja u nalazima testova funkcije jetre iznosila je 30,1% uključujući 2. stepen (6,9%), 3. stepen (15,8%) i 4. stepen (1,8%).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost odstupanja u nalazima testa funkcije jetre iznosila je 18,6,0% (293/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 5,6% (88/1572) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 2,9% (45/1572) pacijenata, a slučajevi 4. stepena u < 0,1% (1/1572) pacijenata. Medijana vremena do nastupa bila je 7,7 nedelja (raspon: 0,1-199,0). Neželjene reakcije su se povukle kod 231 pacijenta (79,9%) sa medijanom vremena do povlačenja od 7,4 nedelje (raspon: 0,4-240,0^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost odstupanja u nalazima testova funkcije jetre iznosila je 41,6% (133/320). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 14,7% (47/320) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 10,3% (33/320) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,6% (2/320) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 8,3 nedelje (raspon: 0,1-107,9 nedelja). Neželjene reakcije su se povukle kod 101 pacijenta (75,9%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 9,6 nedelja (raspon: 0,1-89,3^{+} nedelja).

Imunski posredovan nefritis i disfunkcija bubrega
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost nefritisa ili disfunkcije bubrega iznosila je 2,6% (121/4646). Većina slučajeva je bila 1. ili 2. stepena težine, i prijavljena je kod 1,5% (69/4646), odnosno 0,7% (32/4646) pacijenata. Slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 0,4% (18/4646) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod <0,1% (2/4646) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 12,1 nedelje (raspon: 0,1-79,1). Do povlačenja neželjenih reakcija došlo je kod 80 pacijenata (69,0%), a medijana vremena do povlačenja iznosila je 8,0 nedelja (raspon: 0,3-79,1^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost nefritisa ili disfunkcije bubrega bila je 6,1% (128/2094). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 2,3% (49/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 1,0% (20/2094) pacijenata, a 4. stepena kod 0,5% (10/2094) pacijenata. Dva pacijenta (<0,1%) su imala smrtni ishod. Medijana vremena do nastupa

iznosila je 2,5 meseca (raspon: 0,0-34,8). Neželjene reakcije su se povukle kod 97 pacijenata (75,8%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 6,3 nedelje (raspon: 0,1 - 172,1+).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost nefritisa ili disfunkcije bubrega iznosila je 10,8% (170/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 4,1% (64/1572) pacijenata, slučajevi 3. stepena u 1,5% (24/1572) pacijenata, a slučajevi 4. stepena kod 0,1% (2/1572) pacijenata. Kod dva pacijenta (0,1%) je došlo do smrtnog ishoda. Medijana vremena do nastupa iznosila je 6,9 nedelja (raspon: 0,1 - 60,7). Neželjene reakcije su se povukle kod 111 pacijenata (65,3%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 11,6 nedelja (raspon: 0,1 - 226,0^{+}).

Kod paijenata lečenih nivolumabom u dozi od 240 mg u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost nefritisa, imunski uzrokovanog nefritisa, insuficijencije bubrega, akutnog oštećenja bubrega, povećanih vrednosti kreatinina u krvi ili povećanih vrednosti ureje u krvi iznosila je 10,0% (32/320). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 3,4% (11/320) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 1,3% (4/320) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 14,2 nedelje (raspon: 2,1-87,1 nedelja). Neželjene reakcije su se povukle kod 18 pacijenata (58,1%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 10,1 nedelju (raspon: 0,6-90,9^{+} nedelja).

Imunski posredovane endokrinopatije
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost poremećaja štitaste žlezde, uključujući hipotireozu ili hipertireozu, iznosila je 13,0% (603/4646). Većina slučajeva je bila 1. ili 2. stepena težine, i primećeni su kod 6,6% (305/4646) odnosno 6,2% (290/4646) pacijenata. Poremećaji štitaste žlezde 3. stepena prijavljeni su kod 0,2% (8/4646). Zapaljenje hipofize (3 slučaja 1. stepena, 7 slučajeva 2. stepena, 9 slučajeva 3. stepena i 1 slučaj 4. stepena), hipopituitarizam (6 slučajeva 2. stepena i 1 slučaj 3. stepena), insuficijencija nadbubrežne žlezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju nadbubrežne žlezde, akutu insuficijenciju nadbubrežne žlezde i snižen nivo kortikotropina u krvi) (2 slučaja 1. stepena, 23 slučaja 2. stepena i 11 slučajeva 3. stepena), dijabetes melitus (uključujući dijabetes melitus tip I i dijabetesnu ketoacidozu) (1 slučaj 1.stepena, 3 slučaja 2. stepena, 8 slučajeva 3. stepena i 2 slučaja 4. stepena) je bilo prijavljeno. Medijana vremena do nastupa navedenih endokrinopatija iznosila je 11,1 nedelja (raspon: 0,1-126,7). Do povlačenja neželjenih reakcija je došlo kod 323 pacijenta (48,7%). Medijana vremena do povlačenja je bila 48,6 nedelju (raspon: 0, 4-204,4^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost poremećaja štitaste žlezde iznosila je 22,9% (479/2094). Poremećaji štitaste žlezde 2. stepena prijavljeni su kod 12,5% (261/2094) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 1,0% (21/2094) pacijenata. Zapaljenje hipofize 2. stepena prijavljeno je kod 2,0% (42/2094) pacijenata, a slučajevi 3. stepena (uključujući limfocitni hipofizitis) kod 1,6% (33/2094) pacijenata. Hipopituitarizam 2. stepena prijavljen je kod 0,8% (16/2094) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 0,5% (11/2094) pacijenata. Insuficijencija nadbubrežne žlezde 2. stepena prijavljena je kod 2,3% (49/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 1,5% (32/2094) i 4. stepena (uključujući sekundarnu adrenokortikalnu insuficijenciju) kod 0,2% (4/2094) pacijenata. Dijabetes melitus 1. stepena prijavljen je kod 0,1% (1/2094) pacijenata, 2. stepena kod 0,2% (4/2094) pacijenata, 3.stepena kod <0,1% (1/2094) i 4. stepena kod 0,1 (3/2094) pacijenata, a dijabetesna ketoacidoza 4.stepena prijavljena je kod <0,1% (2/2094) pacijenata. Medijana vremena do nastupa navedenih endokrinopatija iznosilo je 2,1 mesec (raspon: 0,0 - 28,1). Neželjene reakcije su se povukle kod 201 pacijenta (40,7%). Vreme do njihovog povlačenja kretalo se u rasponu od 0,3 do 257,1+ nedelja.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost poremećaja štitaste žlezde iznosila je 12.7% (199/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 6.2% (97/1572) pacijenata. Zapaljenje hipofize 3. stepena prijavljeno je kod 0,1% (2/1572) pacijenata. Hipopituitarizam 2. stepena prijavljen je kod 0,2% (3/1572) pacijenata, a 3. stepena kod 0,3% (4/1572) pacijenata. Insuficijencija nadbubrežne žlezde 2. stepena prijavljena je kod 0,6% (9/1572) pacijenata, 3. stepena kod 0,2% (3/1572) i 4. stepena kod < 0,1% (1/1572) pacijenata. Kod jednog pacijenta (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda zbog insuficijencije

nadbubrežne žlezde. Prijavljeni su slučajevi dijabetesa, uključujući dijabetes tipa 1, fulminantni dijabetes tipa 1 i dijabetesnu ketoacidozu (3 slučaja 2. stepena, 2 slučaja 3. stepena i 1 slučaj 4. stepena). Medijana vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosila je 14,7 nedelja (raspon: 1,1 - 124,3). Neželjene reakcije su se povukle kod 81 pacijenta (37,2%). Vreme do njihovog povlačenja kretalo se u rasponu od 0,4 do 233,6^{+} nedelja.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost poremećaja štitne žlezde iznosila je 43,1% (138/320). Poremećaji štitne žlezde 2. stepena prijavljeni su kod 23,1% (74/320) pacijenata, a poremećaji štitne žlezde 3. stepena kod 0,9% (3/320) pacijenata. Hipofizitis se javio kod 0,6% (2/320) pacijenata i u svim slučajevima bio 2. stepena težine. Insuficijencija nadbubrežne žlezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlezde) prijavljena je kod 4,7% (15/320) pacijenata. Za insuficijenciju nadbubrežne žlezde, slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 2,2% (7/320) pacijenata, dok su slučajevi 3. stepena prijavljeni kod 1,9% (6/320) pacijenata. Medijana vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 12,3 nedelje (raspon: 2,0-89,7 nedelja). Neželjene reakcije su se povukle kod 50 pacijenata (35,2%). Vreme do njihovog povlačenja kretalo se u rasponu od 0,9 do 132,0^{+} nedelje.

Imunski posredovane neželjene reakcije na koži
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost osipa iznosila je 30,0% (1396/4646). Većina slučajeva je bila 1. stepena težine, i primećena je kod 22,8% (1060/4646) pacijenata. Slučajevi 2. stepena bili su prijavljeni kod 5,9% (274/4646) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 1,3% (62/4646) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 6,7 nedelje (raspon: 0,1-121,1). Do povlačenja neželjenih reakcija je došlo kod 896 pacijenata (64,6%), a medijana vremena do povlačenja iznosila je 20,1 nedelja (0,1 - 192,7^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost osipa je bila 46,2% (968/2094). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 14,1% (296/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena prijavljeni su kod 4,6% (97/2094), a 4. stepena kod <0,1% (2/2094) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 0,7 meseci (raspon: 0,0 - 33,8). Neželjene reakcije su se povukle kod 671 pacijenta (69,6%) a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 11,1 nedelja (raspon: 0,1 - 268,7+). Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u doui od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, učestalost osipa je bila 65,2%, uključujući 2. stepen (20,3%) i 3. stepen (7,8%).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost osipa iznosila je 25.6% (402/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 6,2% (97/1572) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 2,5% (39/1572) pacijenata. Medijana vremena do nastupa iznosila je 7,0 nedelja (raspon: 0,1- 97,4). Neželjene reakcije su se povukle kod 273 pacijenta (68,1%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 12,3 nedelja (raspon: 0,1 - 258,7^{+}).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost osipa iznosila je 62,8% (201/320). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 23,1% (74/320) pacijenata, a slučajevi 3. stepena kod 10,6% (34/320) pacijenata. Medijan vremena do nastupa iznosila je 6,14 nedelja (raspon: 0,1-104,4 nedelja). Neželjene reakcije su se povukle kod 137 pacijenata (68,2%), a medijana vremena do njihovog povlačenja iznosila je 18,1 nedelju (0,1-130,6^{+} nedelja).

Primećeni su retki slučajevi SJS i TEN od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Reakcije na primenu infuzije
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, učestalost reakcija preosetljivosti / reakcija na primenu infuzije bila je 4,0% (188/4646), uključujući 9 slučajeva 3. stepena i 3 slučaja 4. stepena.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), učestalost reakcija preosetljivosti/infuzije iznopsila je 4,9% (103/2094). Slučajevi 1. stepena prijavljeni su kod 2,1% (44/2094) pacijenata, slučajevi 2. stepena kod 2,5% (53/2094) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 0,2% (5/2094) pacijenata, a 4.stepena kod <0,1% (1/2094) pacijenata. Među pacijentima sa MPM koji su lečeni nivolumabom u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg, učestalost reakcija preosetljivosti/infuzije iznosila je 12%.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom učestalost reakcija preosetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 8,5% (134/1572). Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 4,8% (76/1572) pacijenata, slučajevi 3. stepena kod 1,1% (18/1572) pacijenata, a slučajevi 4. sepena kod 0,2% (3/1572) pacijenata.

Kod pacijenata sa RCC lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, učestalost reakcija preosetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 2,5% (8/320). Svih 8 pacijenata imalo je neželjenu reakciju 1. ili 2. stepena težine. Slučajevi 2. stepena prijavljeni su kod 0,3% (1/320) pacijenata.

Komplikacije alogene HSCT kod klasičnog Hodgkinovog limfoma
Nagli razvoj GVHD prijavljen je kod primene nivolumaba pre i posle alogene HSCT (videti odeljek 4.4).
Među 62 razmatrana pacijenta koji su učestvovali u dve studije kHL i bili podvrgnuti alogenoj HSCT nakon prekida monoterapije nivolumabom, akutna GVHD 3. ili 4. stepena prijavljena je kod 17/62 pacijenta (27,4%).
Hiperakutna GVHD, definisana kao akutna GVHD koja se razvija u roku od 14 dana nakon infuzije matičnih ćelija, prijavljena je kod četiri pacijenta (6%). Febrilni sindrom koji je zahtevao primenu steroida i za kojeg nije potvrđen infektivni uzročnik, prijavljen je kod 6 pacijenata (12%) u periodu od prvih 6 nedelja nakon transplantacije. Steroidi su primenjeni kod četiri pacijenta, a tri pacijenta su imala pozitivan odgovor na primenu steroida. Veno-okluzivna bolest jetre razvila se kod dva pacijenta, od kojih je jedan preminuo usled GVHD i multiple organske disfunkcije. Devetnaest od 62 pacijenta (30,6%) preminulo je usled komplikacija alogene HSCT nakon primene nivolumaba. Medijana praćenja tih 62 pacijenta nakon alogene HSCT iznosila 38,5 meseci (raspon: 0 - 68 meseci).

Povećane vrednosti enzima jetre kod primene nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom u terapiji RCC
U kliničkom ispitivanju nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom u prethodno nelečenih pacijenata sa RCC primećena je veća učestalost povećanih vrednosti ALT (10,1%) i povećanih vrednosti AST (8,2%) 3. i 4. stepena nego kod monoterapije nivolumabom kod pacijenata sa uznapredovalim RCC. Među pacijentima sa povećanim vrednostima ALT ili AST $\geq$ 2. stepena (n=85), medijana vremena do nastupa iznosila je 10,1 nedelja (raspon: 2,0-106,6 nedelja), 26% pacijenata primalo je kortikosteroide tokom medijane od 1,4 nedelje (raspon: 0,9-75,3 nedelje), a ublažavanje do 0. - 1. stepena zabeleženo je kod 91% pacijenata, uz medijanu vremena do povlačenja od 2,3 nedelje (raspon: 0,4-108,1^{+} nedelja). kod 45 pacijenata sa povećanim vrednostima ALT ili AST $\geq$ 2. stepena kojima su ponovo uvedeni ili nivolumab (n=10) ili kabozantinib (n=10) u monoterapiji ili zajedno (n=25), ponovljeni nastup povećanih vrednosti ALT ili AST $\geq$ 2. stepena uočen je kod 3 pacijenta koja su primala lek Opdivo, 4 pacijenta koja su primala kabozantinib i 8 pacijenata koji su primali i lek Opdivo i kabozantinib.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima
Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab kao monoterapija, procenat pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja 3. ili 4. stepena od početnih laboratorijskih vrednosti bio je sledeći: 3,4% za anemiju (svi slučajevi bili su 3. stepena), 0,7% za trombocitopeniju, 0,7% za leukopeniju, 8,7% za limfopeniju, 0,9% za neutropeniju, 1,7 % za povećane vrednosti alkalne fosfataze, 2,6% za povećane vrednosti AST-a, 2,3% za povećane vrednosti ALT-a, 0,8% za povećane vrednosti ukupnog bilirubina, 0,7% za povećane vrednosti kreatinina, 2,0% za hiperglikemiju, 0,7% za hipoglikemiju, 3,8% za povećane vrednosti amilaze, 6,9% za povećane vrednosti lipaze, 4,7% za hiponatremiju, 1,6% za hiperkalemiju, 1,3% za hipokalemiju, 1,1% za hiperkalcemiju, 0,6% za hipermagnezemiju, 0,4% za hipomagnezemiju, 0,6% za hipokalcemiju, 0,6% za hipoalbuminemiju i $\leq$0,1% za hipernatremiju.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (uz hemioterapiju ili bez nje), procenat pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrednosti do 3. ili 4. stepena bio je sledeći: 4,9% za anemiju, 1,5% za trombocitopeniju, 2,3 % za leukopeniju, 7,3% za limfopeniju, 3,4% za neutropeniju, 2,9% za povećanu alkalnu fosfatazu, 7,3% za povećanu vrednost AST, 8,4% za povećanu vrednost ALT, 1,2% za povećanu vrednost ukupnog bilirubina, 1,6% za povećanu vrednost kreatinina, 5.8% za hiperglikemiju, 0,9% za hipoglikemiju, 8,4% za povećanu vrednost amilaze, 16,7% za povećanu vrednost lipaze, 0,8% za hipokalcemiju, 0,2% za hipernatremiju, 1,0% za hiperkalcemiju, 1,9% za hiperkalemiju, 0,5% za hipermagnezemiju, 3,4% za hipokalcemiju, 3,4% za hipokalemiju. Među pacijentima koji su lečeni nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, veći procenat pacijenata je doživeo pogoršanje od početne vrednosti do 3. ili 4. stepena ili do povećanja vrednosti ALT (15,3%).

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom, udeo pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrednosti do 3. ili 4. stepena bio je sledeći: 15,8% za anemiju, 6,9% za trombocitopeniju, 12,2% za leukopeniju, 14,6% za limfopeniju, 27,6% za neutropeniju, 2,4% za povećane vrednosti alkalne fosfataze, 3,4% za povećane vrednosti AST, 2,6% za povećane vrednosti ALT, 2,0% za povećane vrednosti bilirubina, 1,4% za povećane vrednosti kreatinina, 4,5% za povećane vrednosti amilaze, 5,2% za povećane vrednosti lipaze, 0,5% za hipernatremiju, 8,8% za hiponatremiju, 1,9% za hiperkalijemiju, 5,6% za hipokalemiju, 0,8% za hiperkalcemiju, 1,9% za hipokalcemiju, 1,5% za hipermagnezemiju, 2,9% za hipomagnezemiju, 3,5% za hiperglikemiju i 0,7% za hipoglikemiju.

Kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom, deo pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrednosti do 3. ili 4. stepena bio je sledeći: 3,5% za anemiju (svi slučajevi bili su 3. stepena), 0,3% za trombocitopeniju, 0,3% za leukopeniju, 7,5% za limfopeniju, 3,5% za neutropeniju, 3,2% za povećane vrednosti alkalne fosfataze, 8,2% za povećane vrednosti AST, 10,1% za povećane vrednosti ALT, 1,3% za povećane vrednosti ukupnog bilirubina, 1,3% za povećane vrednosti kreatinina, 11,9% za povećane vrednosti amilaze, 15,6% za povećane vrednosti lipaze, 3,5% za hiperglikemiju, 0,8% za hipoglikemiju, 2,2% za hipokalcemiju, 0,3% za hiperkalcemiju, 5,4% za hiperkalijemiju, 4,2% za hipermagnezemiju, 1,9% za hipomagnezemiju, 3,2% za hipokalemiju, 12,3% za hiponatremiju i 21,2% za hipofosfatemiju.

Imunogenost
Kod 3529 pacijenata lečenih nivolumab monoterapijom u dozi od 3 mg/kg ili 240 mg svake druge nedelje, kod kojih se moglo odrediti prisustvo antitela na lek, 328 pacijenata (9,3%) je bio pozitivan na antitela na lek koja su se razvila tokom lečenja, dok je 21 pacijent (0,6%) bio pozitivan na neutrališuća antitela.

Istovremena primena sa hemioterapijom nije uticala na imunogenost nivolumaba. Među pacijentima lečenim nivolumabom u dozi od 240 mg svake 2 nedelje ili u dozi od 360 mg svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom kod kojih se moglo odrediti prisustvo antitela na lek, 7,5% pacijenata bilo je pozitivno na antitela na lek koja su se razvila u toku lečenja, dok je 0,5% pacijenata bilo pozitivno na neutrališuća antitela.

Kod pacijenata kod kojih se primenjivao nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom, kod kojih je moglo da se ispita prisustvo antitela na nivolumab, učestalost antitela na nivolumab je bila 26,0% nakon primene nivolumaba 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 1 mg/kg svake 3. nedelje, odnosno 24,9% uz nivolumab u dozi od 3 mg/kg svake 2 nedelje i ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svakih 6 nedelja, i 37,8% nakon primene nivolumaba 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 3 mg/kg svake 3. nedelje. Učestalost neutrališućih antitela na nivolumab je bila 0,5% nakon primene nivolumaba 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 1 mg/kg svake 3. nedelje, 1,5% uz nivolumab 3 mg/kg svake 2. nedelje i ipilimumab 1 mg/kg svakih 6 nedelja, odnosno 4,6% nakon primene nivolumaba 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 3 mg/kg svake 3. nedelje. Kod pacijenata kod kojih je moglo da se ispita prisustvo antitela na ipilimumab, učestalost antitela na ipilimumab se kretala u rasponu od 6,3% do 13,7%, a neutrlišućih antitela na ipilimumab u rasponu od 0 do 0,4%.

Među pacijentima kod kojih se primenjivao nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom, kod kojih se mogla odrediti prisutnost antitela na nivolumab ili neutralizirajućih antitela na nivolumab, učestalost antitela na nivolumab iznosila je 33,8%, a učestalost neutralizirajućih antitela 2,6%. Među pacijentima kod kojih se primenjivao nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom kod kojih se mogla odrediti prisutnost antitela na ipilimumab ili neutralizirajućih antitela na ipilimumab, učestalost antitela na ipilimumab iznosila je 7,5%, a učestalost neutralizirajućih antitela 1,6%.

Premda se klirens nivolumaba povećava za 20% kada su prisutna nivolumab antitela, nisu pronađeni dokazi gubitka efikasnosti ili promena u profilu toksičnosti usled prisustva antitela na nivolumab, na osnovu farmakokinetičkih analiza i analiza izloženosti i odgovora na lek, bilo da se radi o monoterapiji ili kombinovanoj terapiji.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost nivolumaba u monoterapiji (3 mg/kg svake 2 nedelje) i u kombinaciji sa ipilimumabom (nivolumab 1 mg/kg ili 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 1 mg/kg svake 3 nedelje tokom prve 4 doze, nakon čega sledi nivolumab 3 mg/kg kao monoterapija svake 2 nedelje) je procenjen kod 97 pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 1 godine do < 18 godina (uključujući 53 pacijenta od 12 do < 18 godina) sa rekurentnim ili refraktornim solidnim ili hematološkim tumorima, uključujući uznapredovali melanom, u kliničkoj studiji CA209070. Profil bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata bio je generalno sličan onom kod odraslih koji su lečeni nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji sa ipilimumabom. Nisu primećeni novi bezbednosni signali. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti upotrebe nivolumaba kod adolescenata uzrasta 12 godina i starijih.

Najčešće neželjene reakcije (prijavljene kod najmanje 20% pedijatrijskih pacijenata) lečenih monoterapijom nivolumaba bile su umor (35,9%) i smanjen apetit (21,9%). Većina neželjenih reakcija prijavljenih za monoterapiju nivolumabom bila je po ozbiljnosti 1. ili 2. stepena. Dvadeset i jedan pacijent (33%) je imao jednu ili više neželjenih reakcija 3. do 4. stepena.
Najčešće neželjene reakcije (prijavljene kod najmanje 20% pedijatrijskih pacijenata) lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom bile su umor (33,3%) i makulo-papularni osip (21,2%). Većina neželjenih reakcija prijavljenih za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom bile su po ozbiljnosti 1. ili 2. stepena. Deset pacijenata (30%) imalo je jednu ili više neželjenih reakcija 3. do 4. stepena.
Nisu primećeni novi bezbednosni signali u kliničkoj studiji CA209908 sprovedenoj kod 151 pedijatrijskog pacijenta sa primarnim malignitetima centralnog nervnog sistema (CNS) visokog stepena (videti odeljak 5.1), u odnosu na podatke koji su dostupni u studijama kod odraslih pacijenata u svim indikacijama.

Starije osobe
Generalno nisu prijavljene razlike u bezbednosti primene leka kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe pacijente (< 65 godina). Podaci o pacijentima sa SCCHN ili adjuvantno liječenih pacijenata sa melanomom i adjuvantno lečenih pacijenata s OC ili GEJC od 75 godina ili starijim su suviše ograničeni da bi mogli da se izvedu zaključci o primeni leka u ovoj populaciji (videti odeljak 5.1). Podaci o primeni kod pacijenata sa CRC pozitivnim na dMMR ili MSI H uzrasta od 75 ili više godina su ograničeni (videti odeljak 5.1). Nema dovoljno podataka o primeni leka kod pacijenata sa kHL starosti od 65 godina ili starijim da bi mogli da se donesu zaključci o primeni leka u toj populaciji (videti odeljak 5.1).
Kod pacijenata sa MPM zabeležena je viša stopa ozbiljnih neželjenih reakcija i prekida lečenja zbog neželjenih reakcija kod pacijenata starosti od 75 godina ili više (68% odnosno 35%) u odnosu na sve pacijente koji su primali nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (54% odnosno 28%).
Za pacijente sa RCC starosti od 75 ili više godina nema dovoljno podataka o primeni nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom da bi se doneli zaključci o primeni u toj populaciji (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega

U studiji kod neskvamoznog NSCLC (CA209057), bezbednosni profil leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega na početku studije, bio je uporediv sa profilom kod celokupne populacije. Navedene rezultate treba interpretirati uz oprez, zbog male veličine uzorka unutar podgrupa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih reakcija i odmah uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; PD-1/PDL-1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*) inhibitori
ATC šifra: L01FF01

Mehanizam delovanja
Nivolumab je humano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko antitelo (HuMAb), koje se vezuje za receptor programirane ćelijske smrti PD-1 (engl. *programmed death-1*, PD-1) i blokira njegovu interakciju sa ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativan regulator aktivnosti T-ćelija za koji se pokazalo da učestvuju u kontroli imunskog odgovora T-ćelija. Vezivanje PD-1 sa ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani u antigen prezentirajućim ćelijama i mogu biti eksprimirani na tumorskim ćelijama ili drugim ćelijama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-ćelija i sekrecije citokina. Nivolumab potencira odgovor T-ćelija, uključujući antitumorski odgovor, tako što blokira vezivanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2. U singeničnim mišijim modelima blokiranje aktivnosti PD-1 dovelo je do smanjena rasta tumora.

Kombinovana inhibicija koju ostvaruju nivolumab (anti-PD-1) i ipilimumab (anti-CTLA-4) dovodi do poboljšanih antitumorskih odgovora kod metastatskog melanoma. U singeničnim mišijim tumorskim modelima, dvojna blokada PD-1 i CTLA-4 dovela je do sinergijskog antitumorskog delovanja.

Klinička efikasnost i bezbednost
Na osnovu modelovanja podataka o odnosu efikasnosti i bezbednosti doza/izloženosti, nisu utvrđene klinički značajne razlike u efikasnosti i bezbednosti između doze nivolumaba od 240 mg svake druge nedelje i doze od 3 mg/kg svake druge nedelje. Dodatno, na osnovu navedenog odnosa, nisu utvrđene klinički značajne razlike u dozi nivolumaba od 480 mg svake četvrte nedelje i 3 mg/kg svake druge nedelje kod adjuvantne terapije melanoma, uznapredovalog melanoma i uznapredovalog karcinoma ćelija bubrega.

Melanom

Terapija uznapredovalog melanoma

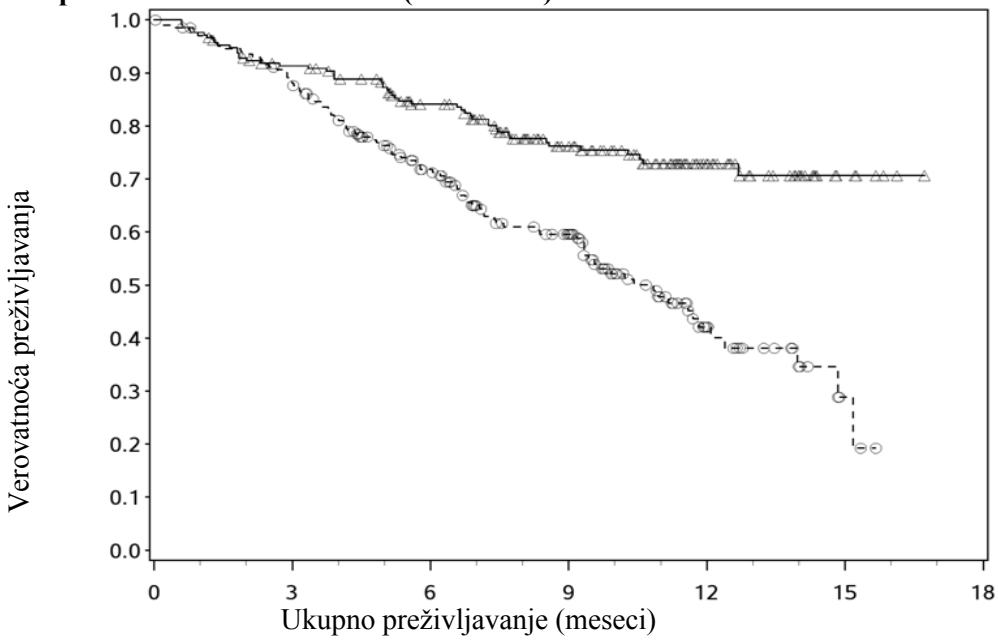
Randomizovana studija faze 3 u odnosu na dakarbazin (CA209066)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u terapiji uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivani su u randomizovanoj, duplo slepoj studiji faze 3 (CA209066). U studiju su bili uključeni odrasli pacijenti (starosti od 18 ili više godina) sa potvrđenim, prethodno nelečenim melanomom III ili IV stadijuma sa BRAF *wild*-tipom melanoma i funkcionalnim ECOG statusom od 0 ili 1. U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnim autoimunskim oboljenjem, melanomom oka, aktivnim metastazama na mozgu ili leptomeningealnim metastazama.

Ukupno 418 pacijenata randomizovano je u grupe koje su primile ili nivolumab (n=210) u dozi od 3 mg/kg, primenjen intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje, ili dakarbazin (n=208) u dozi od 1000 mg/m^2 svake treće nedelje. Randomizacija je bila stratifikovana prema tumor PD-L1 statusu i M stadijumu (M0/M1a/M1b naspram M1c). Terapija je nastavljana sve dok je primećivana klinička korist ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese terapiju. Terapija nakon progresije bolesti bila je dopuštena kod onih pacijenata kod kojih je bila primećena klinička korist i kod kojih ispitivani lek, prema oceni ispitivača, nije ispoljio značajna neželjena dejstva. Procene tumora prema verziji 1.1 Kriterijuma za ocenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*) sprovedene su 9 nedelja nakon randomizacije, a zatim svakih 6 nedelja tokom prve godine, pa svakih 12 nedelja nakon toga. Primarna mera ishoda za efikasnost bilo je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival, OS*). Ključne sekundarne mere ishoda za efikasnost bile su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i stepen objektivnog odgovora (engl. *objective response rate, ORR*) prema proceni ispitivača.

Početne karakteristike su bile ravnomerno raspoređene u dve grupe. Medijana starosti pacijenata bila je 65 godina (raspon: 18-87), 59% pacijenata bili su muškarci, a 99,5% njih pripadnici bele rase. Većina pacijenata imala je funkcionalni ECOG status 0 (64%) ili 1 (34%). Šezdeset jedan procenat pacijenata je pri uključivanju u ispitivanje imalo bolest stadijuma M1c. Sedamdeset četiri procenta pacijenata imalo je kožni melanom, a 11% mukozni melanom; 35% pacijenata imalo je melanom pozitivan na PD-L1 (ekspresija na tumorskoj ćelijskoj membrani ≥5%). Šesnaest procenata pacijenata prethodno je primalo adjuvantnu terapiju; najčešća adjuvantna terapija je bio interferon (9%). Četiri procenta pacijenata imalo je metastaze na mozgu u anamnezi, a kod 37% pacijenata vrednost LDH na početku ispitivanja bila je iznad GGN.

Kaplan-Meierove krive za OS prikazane su na Slici 1.

Slika 1. Kaplan-Meierove krive za OS (CA209066)



Broj ispitanika sa rizikom

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazin						
208	177	123	82	22	3	0

—Δ— Nivolumab (događaji: 50/210), medijana i 95% CI:N.A.
- - -O- - - Dakarbazin (događaji: 96/208), medijana i 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Primećeni korisni efekti na OS su bili dosledni u svim podgrupama pacijenata, uključujući početni funkcionalni ECOG status, M stadijum, anamnezu metastaza na mozgu i početnu vrednost LDH. Korisni efekti na preživljavanje su bili primetni nezavisno od toga da li su pacijenti imali tumore koji se se smatrali PD-L1 negativnima ili PD-L1 pozitivnima (granična vrednost za ekspresiju na tumorskoj membrani od 5% ili 10%).

Dostupni podaci pokazuju da je početak delovanja nivolumaba odložen, tako da se korist od lečenja nivolumabom u odnosu na hemioterapiju može primeti tek za 2-3 meseca.

Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 9.

Tabela 9: **Rezultati efikasnosti (CA209066)**

	nivolumab (n = 210)	**dakarbazin (n = 208)**
Ukupno preživljavanje		
Događaji	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Hazard ratio	0,42	
99,79% CI	(0,25; 0,73)	
95% CI	(0,30; 0,60)	
p-vrednost	< 0,0001	
Medijana (95% CI)	Nije postignut	10,8 (9,33; 12,09)
Stepen (95% CI)		
Nakon 6 meseci	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Nakon 12 meseci	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Događaji	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Hazard ratio	0,43	
95% CI	(0,34; 0,56)	
p-vrednost	< 0,0001	
Medijana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Stepen (95% CI)		
Nakon 6 meseci	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Nakon 12 meseci	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Potvrđen objektivan odgovor	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Odnos šansi (95% CI)	4,06 (2,52; 6,54)	
p-vrednost	< 0,0001	
Potpun odgovor (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Delimičan odgovor (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Stabilno oboljenje (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	Nije postignut (0^+-$12,5^+$)	6,0 (1,1–$10,0^+$)
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,1 (1,2–7,6)	2,1 (1,8–3,6)

"$^+$" označava cenzurisano opažanje

Randomizovano ispitivanje faze 3 u odnosu na hemioterapiju (CA209037)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg za terapiju uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivani su u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209037). U

studiju su bili uključeni odrasli pacijenti kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon lečenja ipilimumabom, kao i oni pozitivni na mutaciju BRAF V600 kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon terapije inhibitorom BRAF kinaze. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnom autoimunom bolešću, melanomom oka, aktivnim metastazama na mozgu ili leptomeningealnim metastazama, kao ni pacijenti sa anamnezom prethodnih neželjenih reakcija povezanih sa terapijam ipilimumabom koje su visokog stepena (4. stepen prema CTCAE v4.0), osim sledećih neželjenih reakcija koje su se povukle: mučnina, umor, reakcija na primenu infuzije ili endokrinopatija.
Ukupno 405 pacijenata bilo je randomizovano u grupe koje su primale ili nivolumab (n=272) u dozi od 3 mg/kg intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili hemioterapiju (n=133), koja je u zavisnosti od izbora ispitivača bila dakarbazin (1000 mg/m^2 svake treće nedelje) ili karboplatin (AUC 6 svake treće nedelje) sa paklitakselom (175 mg/m^2 svake treće nedelje). Randomizacija je bila stratifikovana prema BRAF i tumor PD-L1 statusu i prema najboljem odgovoru na prethodnu terapiju ipilimumabom.

Preliminarne mere rezultata za efikasnost bile su potvrđen ORR kod prvih 120 pacijenata koji su lečeni nivolumabom, mereno od strane nezavisnog komiteta za ocenu radioloških nalaza (engl. *independent radiology review committee*, IRRC) u skladu sa verzijom 1.1. RECIST kriterijuma i poređenje OS-a za nivolumab u odnosu na hemioterapiju. Dodatne mere rezultata uključivale su trajanje i vreme početka odgovora.

Medijana starosti pacijenata je bila 60 godina (raspon: 23-88). Šezdeset četiri procenta pacijenata bili su muškarci, 98% bili su pripadnici bele rase; 61% pacijenata imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 39% funkcionalni ECOG status 1. Većina (75%) pacijenata je pri uključivanju u ispitivanje imala bolest stadijuma M1c. Sedamdeset tri procenta pacijenata imalo je kožni melanom, a 10% mukozni melanom. Dvadeset sedam procenata pacijenata prethodno je primilo 1 protokol sistemskog lečenja, 51% pacijenata primilo je 2, a njih 21% primilo je >2 protokola sistemskog lečenja. Dvadeset dva procenta pacijenata imalo je tumore sa pozitivnim nalazom testa na BRAF mutaciju, a 50% pacijenata imalo je tumore koji su se smatrali pozitivnima na PD-L1. Kod 64% pacijenata nije postignuta klinička korist prethodnom terapijom ipilimumabom (potpun odgovor/delimičan odgovor ili stabilna bolest). Početne karakteristike su bile ravnomerno raspoređene po grupama, osim dela pacijenata sa anamnezom metastaza na mozgu (19% u grupi lečenoj nivolumabom i 13% u grupi lečenoj hemioterapijom) i pacijenata čija je vrednost LDH na početku ispitivanja bila veća od GGN-a (51% u grupi lečenoj nivolumabom i 35% u grupi lečenoj hemioterapijom).

U trenutku ove završne analize ORR-a analizirani su rezultati prikupljeni kod 120 pacijenata lečenih nivolumabom i 47 pacijenata lečenih hemioterapijom koji su bili praćeni tokom najmanje šest meseci.
Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 10.

Tabela 10: **Najbolji ukupan odgovor, vreme do postizanja i trajanje odgovora (CA209037)**

	nivolumab (n = 120)	**hemioterapija (n = 47)**
Potvrđen objektivan odgovor (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Potpun odgovor (CR)	4 (3,3%)	0
Delimičan odgovor (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilna bolest (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	nije postignut	3,6 (nije raspoloživo)
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Dostupni podaci pokazuju da je početak dejstva nivolumaba odložen, pa se korist od lečenja nivolumabom u odnosu na hemioterapiju može primetiti tek za 2-3 meseca.

Ažurirana analiza (nakon 24 meseca praćenja)
Kod randomizovanih pacijenata ORR je iznosio 27,2% (95% CI: 22,0; 32,9) u grupi koja je primala nivolumab, a 9,8% (95% CI: 5,3; 16,1) u grupi koja je primala hemioterapiju. Medijana trajanja odgovora iznosila je 31,9 meseci (raspon: $1,4^{+}$-31,9) odnosno 12,8 meseci (raspon: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$). Koeficijent rizika za PFS za nivolumab u odnosu na hemioterapiju iznosio je 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). ORR i PFS ocenjeni su na osnovu IRRC verzije 1.1 RECIST kriterijuma.
Nije primećena statistički značajna razlika između nivolumaba i hemioterapije u završnoj analizi OS-a. Primarna analiza OS-a nije bila prilagođena za uključivanje narednih terapija kod 54 (40,6%) pacijenta u grupi lečenoj hemioterapijom koja je kasnije primala anti-PD1 terapiju. Ometajući faktori kod analize OS-a mogu biti slučajevi koji su ispali iz lečenja, (engl. *dropout*), neusklađenost kasnijih terapija i razlike u početnim karakteristikama. Loše prognostičke faktore (povećane vrednosti LDH i metastaze na mozgu) imalo je više pacijenata u grupi lečenoj nivolumabom nego u grupi koja je primala hemioterapiju.

Efikasnost prema BRAF statusu: Objektivan odgovor na nivolumab (prema definiciji preliminarnog rezultata) primećen je kod pacijenata koji su imali melanom pozitivan ili negativan na mutaciju BRAF gena. ORR u podgrupi pozitivnoj na mutaciju BRAF gena iznosio je 17% (95% CI: 8,4; 29,0) za nivolumab i 11% (95% CI: 2,4; 29,2) za hemioterapiju, dok je kod pacijenata koji su imali *wild*-tip BRAF gena iznosio 30% (95% CI: 24,0; 36,7) i 9% (95% CI: 4,6; 16,7).

Koeficijent rizika za PFS za nivolumab u odnosu na hemioterapiju iznosio je 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF gena, a 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) kod pacijenata sa *wild*-tipom BRAF gena. Koeficijent rizika za OS za nivolumab u odnosu na hemioterapiju iznosio je 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF gena, a 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) kod pacijenata sa *wild*-tipom BRAF gena.

Efikasnost na osnovu ekspresije tumora PD-L1: Objektivni odgovori na nivolumab primećeni su nezavisno od tumorske ekspresije PD-L1. Međutim, uloga ovog biomarkera (tumorske ekspresije PD-L1) nije sasvim razjašnjena.

Kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥1%, ORR je iznosio 33,5% uz nivolumab (n=179; 95% CI: 26,7; 40,9) odnosno 13,5% uz hemioterapiju (n=74; 95% CI: 6,7; 23,5). Kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 <1%, ORR je prema oceni IRRC-a iznosio 13,0% (n=69; 95% CI: 6,1; 23,3) odnosno 12,0% (n=25; 95% CI: 2,5; 31,2).

Koeficijent rizika za PFS za nivolumab u odnosu na hemioterapiju iznosio je 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥1% odnosno 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 <1%.

Koeficijent rizika za OS za nivolumab u odnosu na hemioterapiju iznosio je 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥1 odnosno 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 <1%.

Ove analize podgrupa treba interpretirati uz oprez, s obzirom na male veličine podgrupa i nepostojanje statistički značajne razlike za OS u celoj randomizovanoj populaciji.

Otvorena studija faze 1 povećanja doze (MDX1106-03)
Bezbednost i podnošljivost nivolumaba ocenjivana je u otvorenom ispitivanju faze 1 povećanja doze, u kojem su učestvovali pacijenti sa različitim vrstama tumora, uključujući maligni melanom. Među 306 prethodno lečenih pacijenata uključenih u ispitivanje, njih 107 imalo je melanom i primalo je nivolumab u dozi od 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ili 10 mg/kg tokom najviše 2 godine. U toj populaciji

pacijenata objektivan odgovor prijavljen je kod 33 pacijenata (31%), a medijana trajanja odgovora bila je 22,9 meseci (95% CI: 17,0; nije postignut). Medijana PFS bila je 3,7 meseci (95% CI: 1,9; 9,3). Medijana OS je 17,3 meseca (95% CI: 12,5; 37,8), a procenjen stepen OS je 42% (95% CI: 32, 51) nakon 3 godine, 35% (95% CI: 26, 44) nakon 4 godine i 34% (95% CI: 25, 43) nakon 5 godina (minimalno praćenje od 45 meseci).

Studija faze 2 sa samo jednom grupom (CA209172)

Studija CA209172 je bila otvorena studija monoterapije nivolumaba sa samo jednom grupom pacijenata sa metastatskim melanomom III stadijuma (neresektabilnim) ili IV stadijuma nakon prethodne terapije koja je uključivala anti-CLA-4 monoklonska antitela. Primarna mera ishoda je bila bezbednost, dok je efikasnost bila jedna od sekundarnih mera ishoda. Od 1008 pacijenata koji su dobijali terapiju, 103 (10%) pacijenata je imalo očni/uvealni melanom, njih 66 (7%) imalo je funkcionalni ECOG status 2, 165 (16%) pacijenata imalo je lečene i nelečene asimptomatske metastaze u CNS-u, 13 (1,3%) pacijenata imalo je lečene leptomeningealne metastaze, 25 (2%) pacijenata imalo je autoimunu bolest, a 84 (8%) pacijenata imalo je imunski posredovane neželjene reakcije 3. - 4. stepena tokom prethodne terapije anti-CTLA-4 lekovima. Ni kod jednog lečenog pacijenta nisu pronađeni novi bezbednosni signali, a celokupan profil bezbednosti nivolumaba bio je sličan u svim podgrupama.

Rezultati efikasnosti zasnovani na stepenu odgovora u 12. nedelji prema oceni ispitivača prikazani su u Tabeli 11 u nastavku.

Tabela 11: Stepen odgovora u 12. nedelji – kod svih pacijenata pogodnih za procenu i prema podgrupama (CA209172)

	Ukupno	**Očni/ uvealni melanom**	**Funkcionalni ECOG status 2**	**Metastaze u CNS-u**	**Autoimunska bolest**	**Imunski posredovane neželjene reakcije 3. - 4. stepena kod anti-CTLA-4 terapije**
N (%)[a]	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

[a] Odgovori su procenjeni prema verziji 1.1. RECIST kriterijumima za 588/1008 (58,3%) pacijenata koji su nastavili terapiju tokom 12 nedelja i kod kojih je u 12. nedelji izvršena kontrolna procena.

Randomizovano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom ili nivolumaba u monoterapiji u poređenju sa monoterapijom ipilimumabom (CA209067)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom 3 mg/kg ili nivolumaba 3 mg/kg u monoterapiji u poređenju sa monoterapijom ipilimumabom 3 mg/kg u terapiji uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivani su u randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju faze 3 (CA209067). Razlike između dve grupe čija je terapija uključivala nivolumab ocenjivale su se opisno. U ispitivanje su bili uključeni odrasli pacijenti sa potvrđenim neresektabilnim melanomom III ili IV stadijuma. Pacijenti su morali da imaju funkcionalni ECOG status 0 ili 1. U ispitivanje su bili uključeni pacijenti koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za lečenje raka za neresektabilan ili metastatski melanom. Prethodna adjuvantna ili neoadjuvantna terapija bila je dozvoljena samo ako je bila završena najmanje 6 nedelja pre randomizacije. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnom autoimunom bolešću, očnim/ uvealnim melanomom, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama.

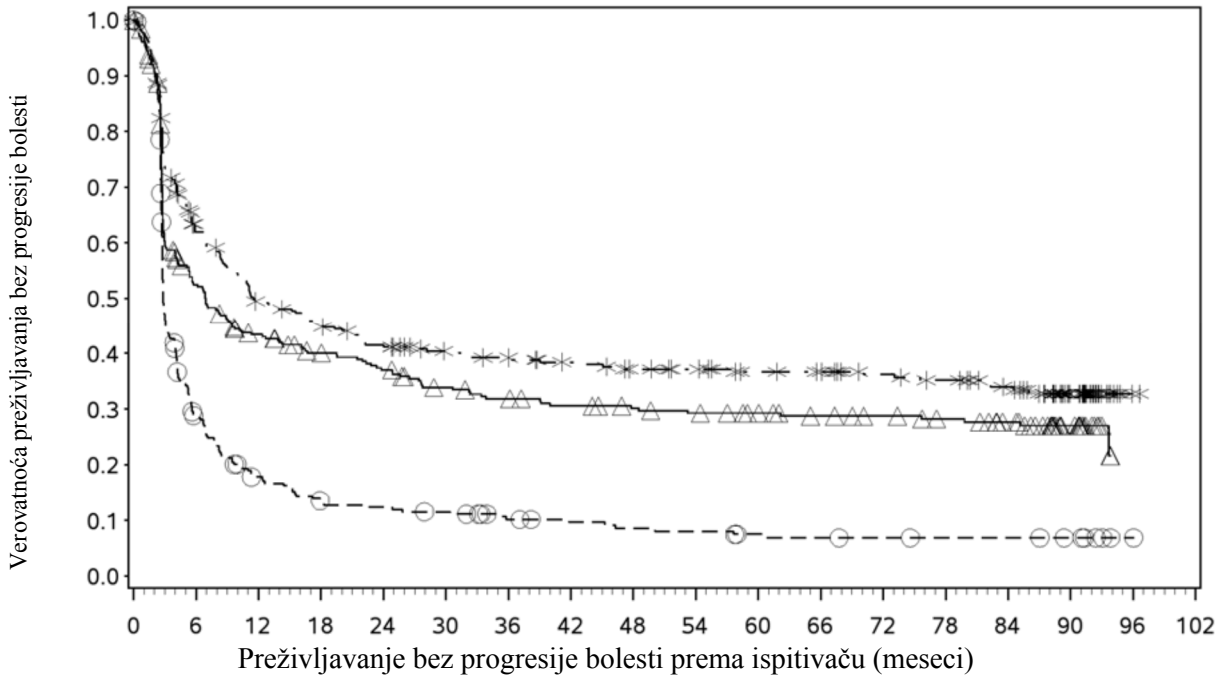
Ukupno je 945 pacijenata je bilo randomizovano u grupe koje su primale nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (n=314), nivolumab u monoterapiji (n=316) ili ipilimumab u monoterapiji (n=315). Pacijenti u grupi lečenoj kombinovanom terapijom primali su nivolumab u dozi od 1 mg/kg, intravenski u trajanju od 60 minuta i ipilimumab u dozi od 3 mg/kg, intravenski u trajanju od 90 minuta na svake 3 nedelje kod prve 4 doze, nakon čega je sledila monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svake 2. nedelje. Pacijenti u grupi lečenoj nivolumabom u monoterapiji primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg na svake 2 nedelje. Pacijenti u uporednoj grupi su primali intravenski ipilimumab u dozi od 3 mg/kg ili placebo koji je formulacijom odgovarao nivolumabu svake 3. nedelje kod prve 4 doze, nakon čega je sledila primena placeba svake 2.

nedelje. Randomizacija je bila stratifikovana prema ekspresiji PD-L1 (ekspresija na membrani tumorskih ćelija ≥5% u pređenju sa <5%), BRAF statusu i metastatskom stadijumu prema klasifikaciji Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Lečenje se nastavilo sve dok je klinička korist mogla da se uoči ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese lečenje. Procene tumora su sprovedene 12 nedelja nakon randomizacije, a zatim svakih 6 nedelja tokom prve godine, pa svakih 12 nedelja nakon toga. Primarne mere ishoda bile su preživljavanje bez progresije bolesti i OS. Ocenjivali su se i ORR i trajanje odgovora.
Početne karakteristike su bile ravnomerno raspoređene kod sve tri lečene grupe. Medijana starosti iznosila je 61 godinu (raspon: 18 - 90 godina), 65% pacijenata bili su muškarci, od čega 97% belci. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (73%) ili 1 (27%). Većina pacijenata imala je bolest IV stadijuma prema AJCC klasifikaciji (93%); 58% pacijenata je pri uključivanju u ispitivanje imalo bolest M1c stadijuma. Dvadeset i dva procenta pacijenata prethodno je primalo adjuvantnu terapiju. Trideset i dva procenta pacijenata imalo je melanom pozitivan na mutaciju BRAF; 26,5% pacijenata imalo je ekspresiju PD-L1 na membrani tumorskih ćelija ≥5%. Četiri procenta pacijenata imalo je metastaze u mozgu u anamnezi, a kod 36% pacijenata vrednost LDH na početku ispitivanja bila je iznad GGN-a. Pacijenti sa merljivom tumorskom ekspresijom PD-L1 bili su ravnomerno raspodeljeni u tri lečene grupe. Ekspresija tumora PD-L1 određivala se uz pomoć testa PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx.

Rezultati primarne analize (nakon praćenja od minimalno 9 meseci) utvrdili su da je medijana PFS-a iznosila 6,9 meseci u grupi lečenoj nivolumabom u poređenju sa 2,9 meseca u grupi lečenoj ipilimumabom (HR=0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; p < 0,0001). U grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom medijana PFS-a je iznosila 11,5 meseci, dok je u grupi koja je primala ipilimumab iznosila 2,9 meseci (HR=0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Rezultati za PFS iz opisne analize (sa minimalnim praćenjem od 90 meseci) prikazani su na Slici 2 (celokupna randomizovana populacija), Slici 3 (granična vrednost ekspresije tumora PD-L1 od 5%) i Slici 4 (granična vrednost ekspresije tumora PD-L1 od 1%).

Slika 2: Preživljavanje bez progresije bolesti (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (događaji: 189/314), medijana i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Stopa PFS-a nakon 12 meseci i 95% CI: 49% (44, 55); stopa PFS-a nakon 60 meseci i 95% CI: 36% (32, 42) , stopa PFS-a nakon 90 meseci i 95 % CI: 33% (27, 39)

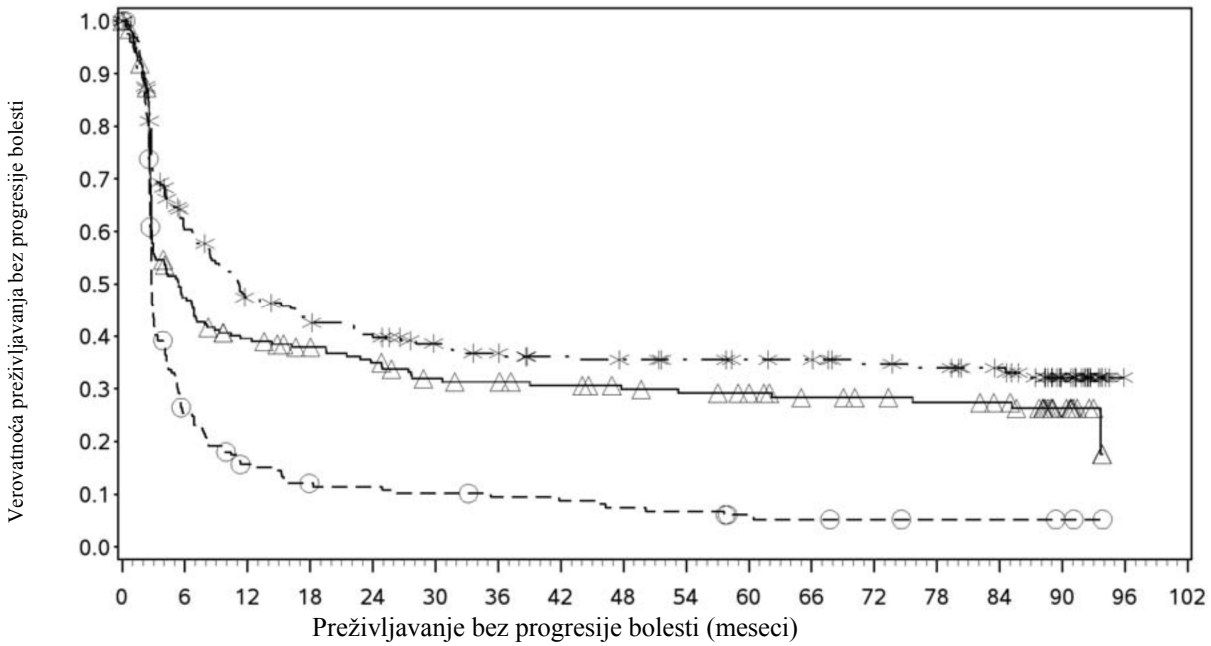
——Δ——Nivolumab (događaji: 208/316), medijana i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Stopa PFS-a nakon 12 meseci i 95% CI: 42% (36, 47); stopa PFS-a nakon 60 meseci i 95% CI: 29% (24, 35), stopa PFS-a nakon 90 meseci i 95% CI: 27% (22, 33)

- - -❍- - - Ipilimumab (događaji: 261/315), medijana i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09
Stopa PFS-a nakon 12 meseci i 95% CI: 18% (14, 23); stopa PFS-a nakon 60 meseci i 95% CI: 8% (5, 12), stopa PFS-a nakon 90 meseci i 95% CI: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)
Nivolumab u poređenju sa ipilimumabom - hazard ratio i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
Nivolumab+ipilimumab u poređenju sa nivolumabom - hazard ratio i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Slika 3: Preživljavanje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrednost od 5% (CA209067*)*

PD-L1 ekspresija < 5%

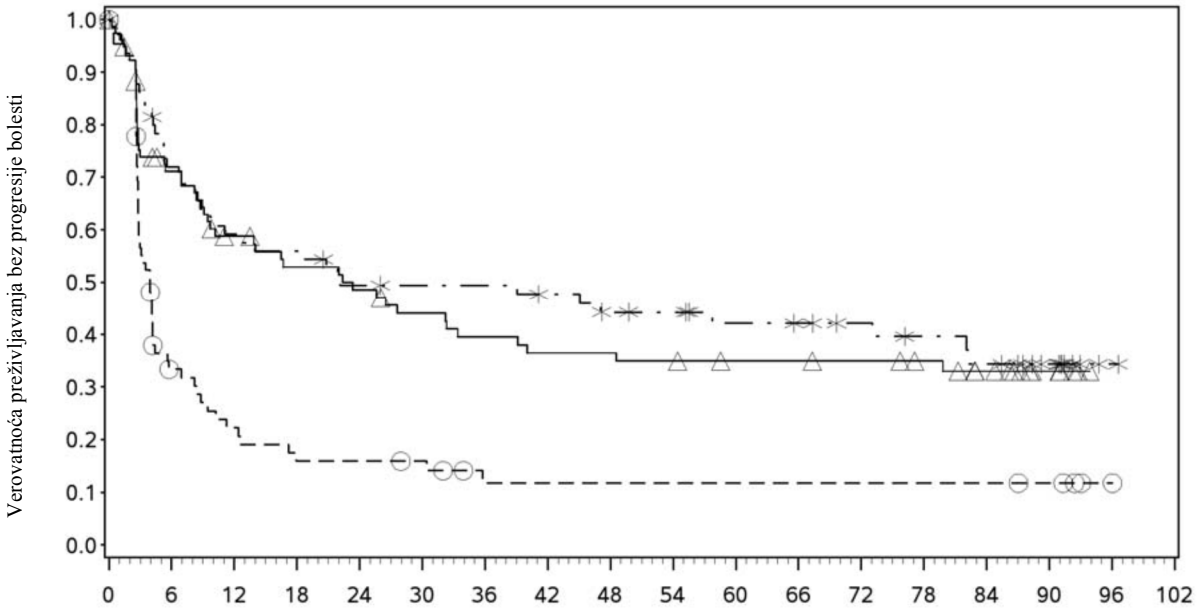


Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- - -*- - - - Nivolumab + ipilimumab (događaji: 127/210), medijana i 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 139/208), medijana i 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -o- - - Ipilimumab (događaji: 171/202), medijana i 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)
Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)
Nivolumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa nivolumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1 ekspresija ≥5%



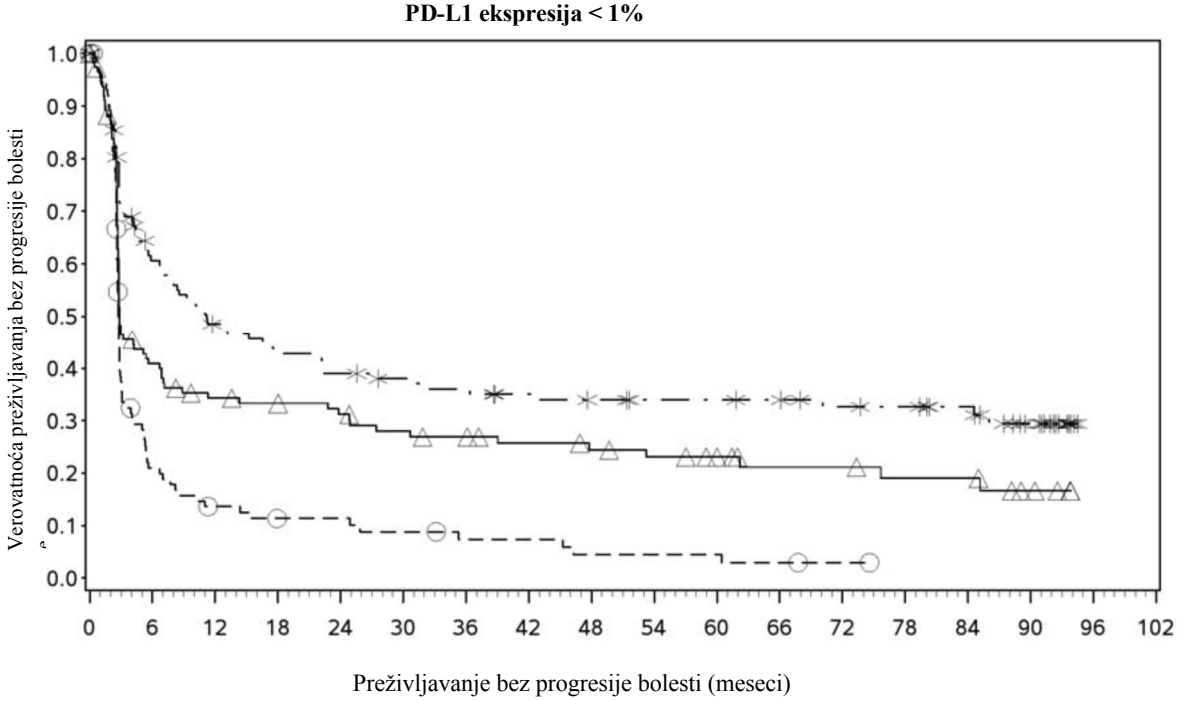
Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - - Nivolumab + ipilimumab (događaji: 36/68), medijana i 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 48/80), medijana i 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -❍−- - - Ipilimumab (događaji: 60/75), medijana i 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
Nivolumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa nivolumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Slika 4: Preživljavanje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrednost od 1% (CA209067)



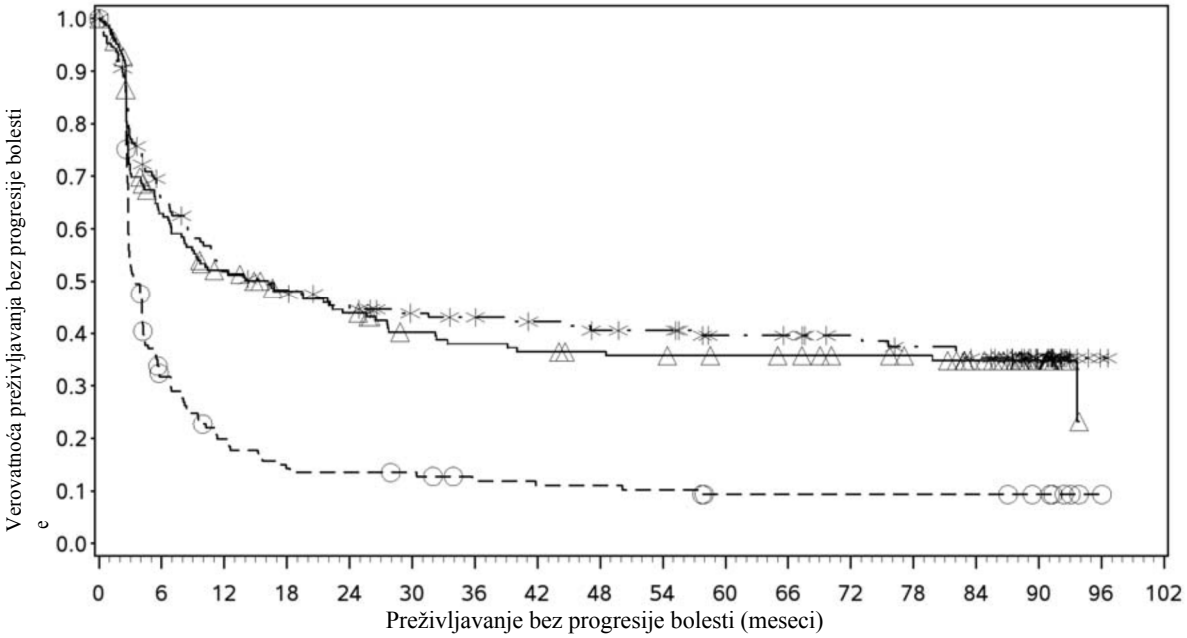
Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - - Nivolumab + ipilimumab (događaji: 76//123), medijan i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)
——Δ——— Nivolumab (događaji: 85/117), medijan i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -□-- - - Ipilimumab (događaji: 94/113), medijan i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)
Nivolumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)
Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa nivolumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 ekspresija ≥1%



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

- - -*- - - Nivolumab + ipilimumab (događaji: 90/155), medijana i 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 102/171), medijana i 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -❍−- - - Ipilimumab (događaji: 137/164), medijana i 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

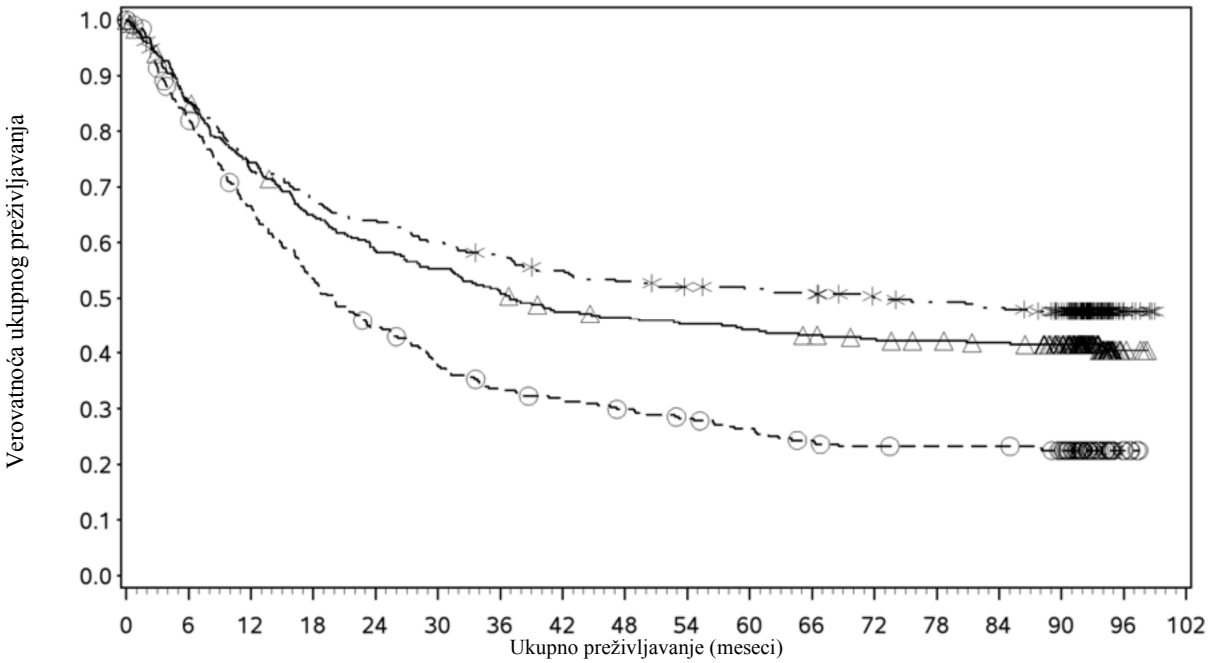
Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
Nivolumab u poređenju sa ipilimumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
Nivolumab + ipilimumab u poređenju sa nivolumabom – hazard ratio i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finalna (primarna) OS analiza urađena je nakon praćenja pacijenata tokom najmanje 28 meseci. Nakon 28 meseci medijana OS-a nije postignuta u grupi koja je primala nivolumab, dok je u onoj lečenoj ipilimumabom iznosila 19,98 meseci (HR=0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-vrednost: < 0,0001). Medijana OS-a nije postignuta u grupi koja je primala ipilimumab u kombinaciji sa nivolumabom u poređenju sa grupom lečenom ipilimumabom (HR=0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-vrijednost: < 0,0001).

OS rezultati dobijeni dodanom opisnom analizom nakon minimalnog praćenja od 90 meseci su bili konzistentni sa prvobitnom primarnom analizom. OS rezultati dobijeni dodanom analizom su prikazani na Slici 5 (svi randomizovani), Slikama 6 i 7 (granična vrednost tumor PD-L1 5% odnosno 1%),

OS analiza nije bila prilagođena da uzme u obzir naknadno primljene terapije. Naknadne sistemske terapije je primilo 36,0% pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju, 49,1% pacijenata koji su primali nivolumab monoterapiju i 66,3% pacijenata koji su primali ipilimumab. Naknadnu imunoterapiju (uključujući anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antitela ili drugu imunoterapiju) primilo je 19,1% pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju, 34,2% pacijenata koji su primali nivolumab monoterapiju i 48,3% pacijenata koji su primali ipilimumab.

Slika 5: Ukupno preživljavanje (CA209067) – minimalno praćenje 90 meseci



Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (događaji: 162/314), medijana i 95% CI: 72,08 (38,18; ND)
OS i 95% CI nakon 12 meseci: 73% (68, 78), 24 meseca: 64% (59, 69), 36 meseci: 58% (52, 63), 60 meseci: 52% (46, 57) i 90 meseci: 48% (42, 53)

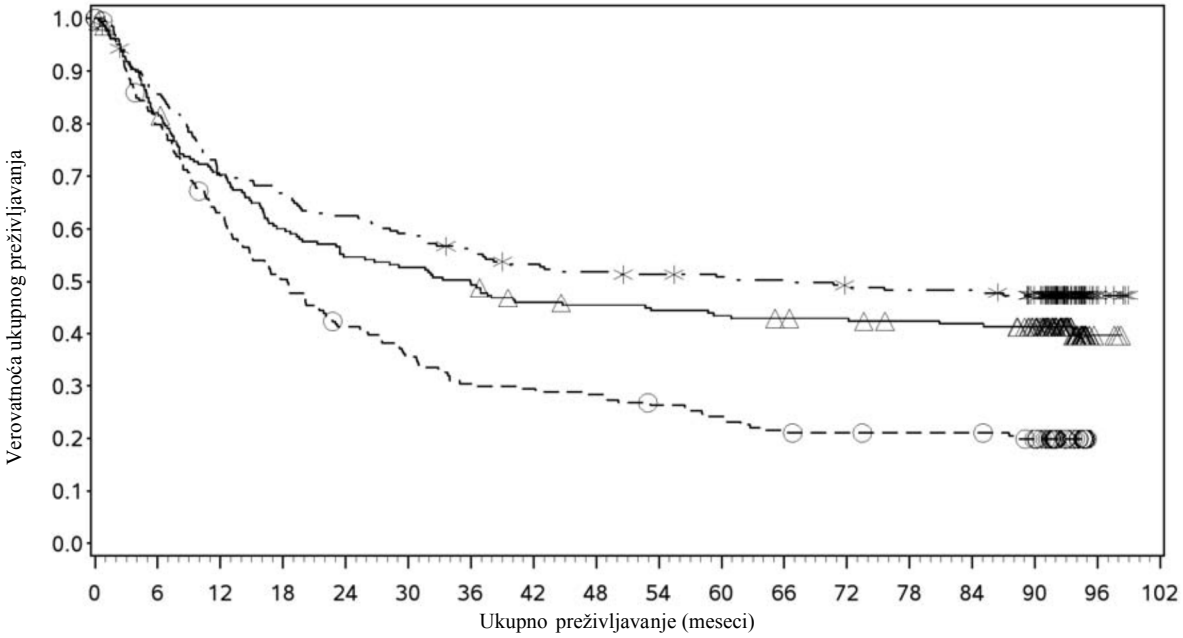
——Δ—— Nivolumab (događaji: 182/316), medijana i 95% CI: 36,93 meseci (28,25; 58,71)
OS i 95% CI nakon 12 meseci: 74% (69, 79), 24 meseca: 59% (53, 64), 36 meseci: 52% (46, 57), i 60 meseci: 44% (39, 50) i 90 meseci: 42% (36, 47)

- - -❍- - - Ipilimumab (događaji: 235/315), medijana i 95% CI: 19,94 meseci (16,85; 24,61)
OS i 95% CI nakon 12 meseci: 67% (61, 72), 24 meseca: 45% (39, 50), 36 meseci: 34% (29, 39), 60 meseci: 26% (22, 31) i 90 meseci: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumaba - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)
Nivolumab vs ipilimumaba - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumaba - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Slika 6: Ukupno preživljavanje prema PD-L1 ekspresiji: 5% granična vrednost (CA209067) – minimalno praćenje 90 meseci

Ekspresija PD-L1 < 5%



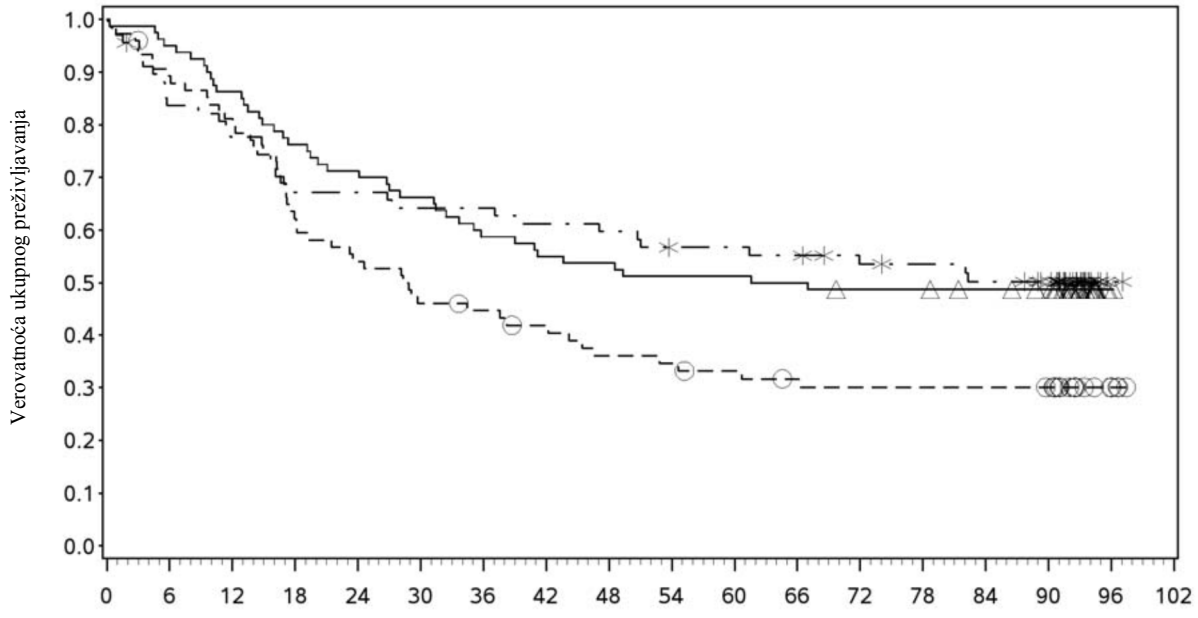
Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (događaji: 109/210), medijana i 95% CI: 65,94 (32,72; ND)
──Δ─── Nivolumab (događaji: 121/208), medijana i 95% CI: 35,94 meseca (23,06; 60,91.)
- - -❍- - -Ipilimumab (događaji: 157/202), medijana i 95% CI: 18,40 meseci (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumaba - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)
Nivolumab vs ipilimumaba - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumaba - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

Ekspresija PD-L1 ≥ 5%



Broj ispitanika pod rizikom

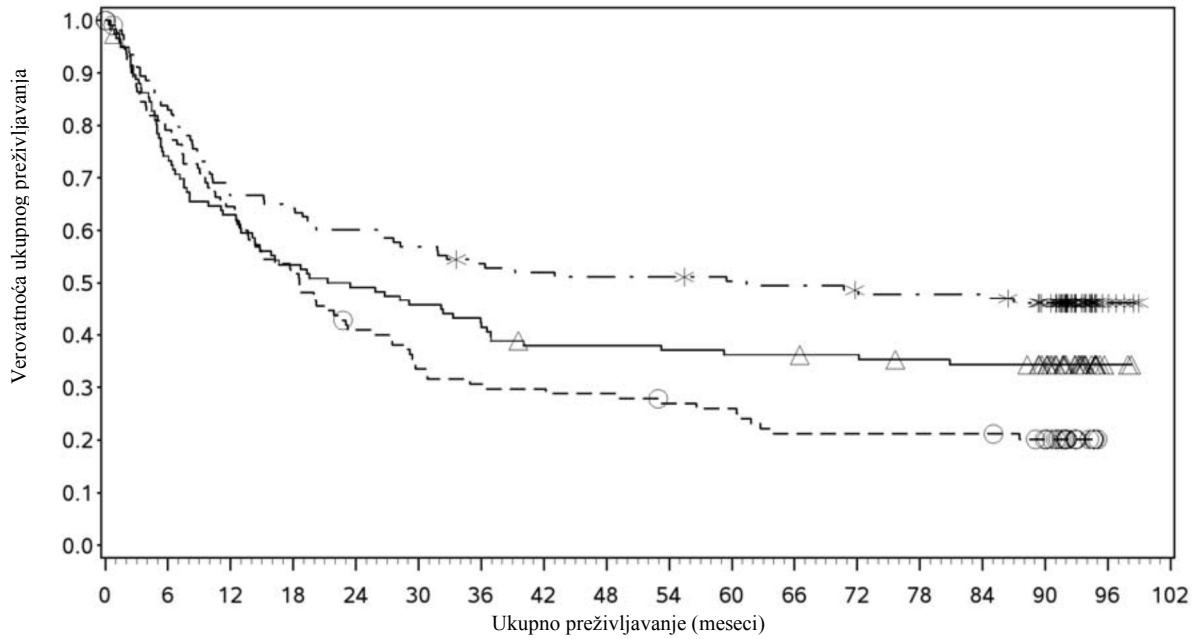
Nivolumab + ipilimumab																
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (događaji: 33/68), medijana i 95% CI: ND (39,06; ND)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 41/80), medijana i 95% CI: 64,28 meseci (33,64; ND)
- - -O- - - Ipilimumab (događaji: 51/75), medijana i 95% CI: 28,88 meseci (18,10; 44,16)

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

Slika 7: Ukupno preživljavanje prema PD-L1 ekspresiji: 1% granična vrednost (CA209067) – minimalno praćenje 90 meseci

PD-L1 ekspresija < 1%



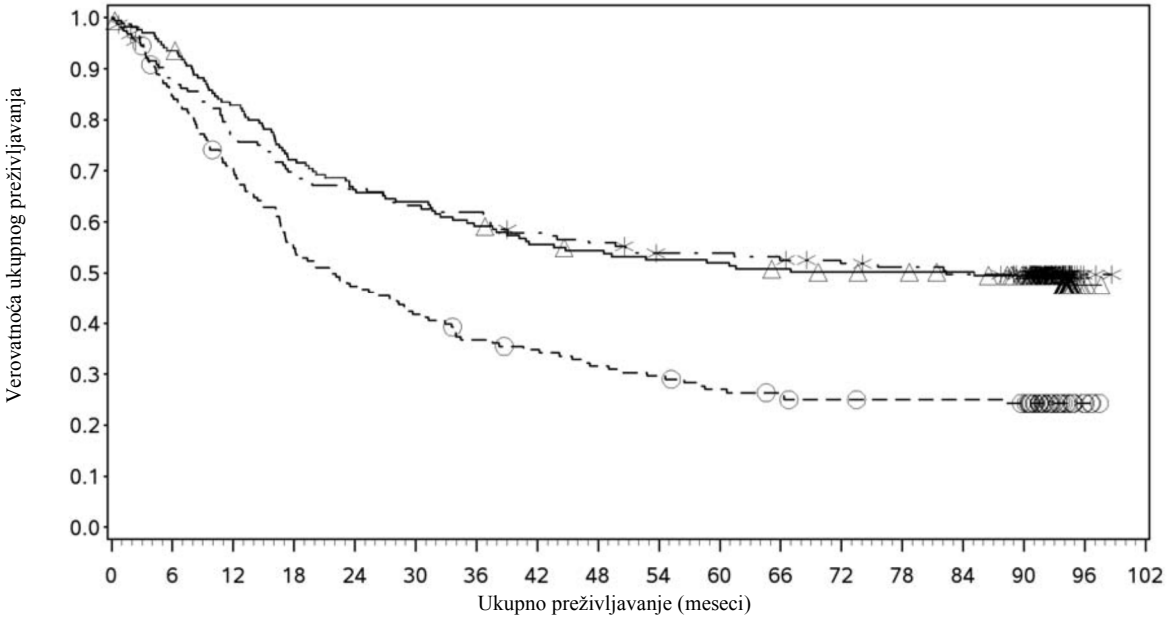
Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - -Nivolumab+ipilimumab (događaji: 66/123), medijana i 95% CI: 61,44 (26,45; ND)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 76/117), medijana i 95% CI: 23,46 meseci (13,01; 36,53)
- - -❍- - - Ipilimumab (događaji: 87/113), medijana i 95% CI: 18,56 meseci (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - koeficijent rizika: 0,55 (0,40; 0,76)
Nivolumab vs. ipilimumab - koeficijent rizika: 0,77 (0,57; 1,05)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - koeficijent rizika: 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1 ekspresija ≥ 1%



Broj ispitanika pod rizikom

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

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (događaji: 76/155), medijana i 95% CI: 82,30 (39,06; ND)
——Δ—— Nivolumab (događaji: 86/171), medijana i 95% CI: 85,09 (39,00; ND)
- - -O- - - Ipilimumab (događaji: 121/164), medijana i 95% CI: 21,49 meseci (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - koeficijent rizika: 0,52 (0,39; 0,70)
Nivolumab vs. ipilimumab - koeficijent rizika: 0,52 (0,39; 0,69)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - koeficijent rizika: 1,01 (0,74; 1,37)

Minimalno praćenje za analizu ORR je bilo 90 meseci. Odgovori su sažeti u Tabeli 12.

Tabela 12: Objektivan odgovor (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	**nivolumab (n=316)**	**ipilimumab (n=315)**
Objektivan odgovor	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odnos šansi (vs. ipilimumab)	6,35	3,50	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Potpun odgovor (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Delimičan odgovor (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilna bolest (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Trajanje odgovora			
Medijana (raspon) meseci	ND (69,1-ND)	90,8 (45,7-ND)	19,3 (8,8-47,4)
Proporcija ≥12 meseci	68%	73%	44%
Proporcija ≥24 meseci	58%	63%	30%

ORR (95% CI) prema nivou ekspresije tumora PD-L1			
<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

Obe grupe čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su značajne koristi za PFS i OS i veći ORR u odnosu na monoterapiju ipilimumabom. Primećeni rezultati za PFS nakon 18 meseci praćenja i ORR i OS nakon 28 meseci praćenja bili su dosledno ostvareni u svim podgrupama pacijenata, uključujući početni funkcionalni ECOG status, BRAF status, metastatski stadijum, starost, metastaze u mozgu u anamnezi i početnu vrednost LDH. Primećene vrednosti su zadržane u OS rezultatima nakon minimum praćenja od 90 meseci.

Kod 131 pacijenta koji su prekinuli lečenje zbog neželjene reakcije tokom 28 meseci praćenja, ORR je iznosio
71% (93/131), 20% (26/131) pacijenata je ostvarilo potpun odgovor, a medijana OS nije postignuta.

Obe grupe čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su veće stope objektivnog odgovora nego grupa lečena samo ipilimumabom, nezavisno od nivoa ekspresije PD-L1. Nakon 90 meseci praćenja ORR je bio veći uz kombinaciju nivolumaba i ipilimumaba nego uz monoterapiju nivolumabom kod svih nivoa ekspresije tumora PD-L1 (Tabela 12), a najbolji ukupan odgovor potpunih odgovora bio je u korelaciji s poboljšanom stopom preživljavanja.

Nakon 90 meseci praćenja medijana trajanja odgovora kod pacijenata sa nivoom ekspresije tumora PD-L1 ≥ 5% iznosila je 78,19 meseci u grupi lečenoj kombinovanom terapijom (raspon: 18,07 - ND), 77,21 mesec u grupi koja je primala monoterapiju nivolumabom (raspon: 26,25 - ND), dok je u grupi lečenoj ipilimumabom iznosila 31,28 meseci (raspon: 6,08 - ND). Medijana trajanja odgovora kod pacijenata sa nivoom ekspresije tumora PD-L1 < 5% nije postignuta u grupi lečenoj kombinovanom terapijom (raspon: 61,93-ND), iznosila je 90,84 meseca u grupi koja je primala monoterapiju nivolumabom (raspon: 50,43 - ND), dok je u grupi koja je primala monoterapiju ipilimumabom iznosila 19,25 meseci (raspon: 5,32 - 47,44).

Ne može se pouzdano ustanoviti jasna granična vrednost za ekspresiju PD-L1 kada se razmatraju relevantni ishodi tumorskog odgovora i PFS-a i OS-a. Rezultati eksploratorne multivarijantne analize pokazali su da druge karakteristike pacijenata i tumora (npr. funkcionalni ECOG status, metastatski stadijum, početna vrednost LDH, status BRAF mutacije, PD-L1-status i pol) mogu uticati na klinički ishod.

Efikasnost prema BRAF statusu:
Nakon 90 meseci praćenja, pacijenti pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i pacijenti sa *wild*- tipom BRAF gena randomizovani za lečenje nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom imali su medijanu PFS-a od 16,76 meseci (95% CI: 8,28; 32,0) odnosno 11,7 meseci (95% CI: 7,0; 19,32) dok su oni koji su randomizovani za lečenje nivolumabom u monoterapiji imali medijanu PFS-a od 5,62 meseca (95% CI: 2,79; 9,46) odnosno 8,18 meseci (95% CI: 5,13; 19,55). Pacijenti pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s *wild*-tipom gena BRAF randomizovani za lečenje ipilimumabom u monoterapiji imali su medijanu PFS-a od 3,09 meseci (95% CI: 2,79; 5,19) odnosno 2,83 meseca (95% CI: 2,76; 3,06).

Nakon 90 meseci praćenja, pacijenti pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i pacijenti sa *wild*- tipom BRAF gena randomizovani za lečenje nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom imali su ORR od 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n=103) i 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n=211) dok su oni koji su randomizovani za lečenje nivolumabom u monoterapiji imali ORR od 37,8% (95% CI: 28,2; 48,1; n=98) odnosno 48,2% (95% CI:

41,4; 55,0; n=218). Pacijenti pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s *wild*- tipom gena BRAF randomizovani za lečenje ipilimumabom u monoterapiji imali su ORR od 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) odnosno 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Nakon 90 meseci praćenja kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF[V600] medijana OS-a nije postignuta u grupi lečenoj kombinovanom terapijom, dok je u grupi koja je primala nivolumab u monoterapiji iznosila 45,5 meseci. Medijana OS-a kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF[V600] koji su primali ipilimumab u monoterapiji iznosila je 24,6 mjeseci. Među pacijentima sa *wild*- tipom gena BRAF medijana OS-a iznosila je 39,06 meseci u grupi lečenoj kombinovanom terapijom, 34,37 meseci u grupi koja je primala nivolumab u monoterapiji, odnosno 18,5 meseci u grupi koja je primala ipilimumab u monoterapiji. Vrednosti OS koeficijenta rizika za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom vs. nivolumab monoterapije su bili 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) kod pacijenata pozitivnih na mutaciju BRAF[V600] i 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) kod pacijenata sa *wild*- tipom BRAF gena.

Randomizovano ispitivanje faze 2 nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom i ipilimumaba (CA209069)
Ispitivanje CA209069 bilo je randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje faze 2 u kome se upoređivala kombinovana terapija nivolumaba i ipilimumaba sa monoterapijom ipilimumabom kod 142 pacijenta sa uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom sa sličnim kriterijumima za uključivanje kao u ispitivanju CA209067 i primarnom analizom pacijenata obolelih od melanoma sa *wild*- tipom BRAF gena (77% pacijenata). ORR prema oceni ispitivača iznosio je 61% (95% CI: 48,9; 72,4) u grupi lečenoj kombinovanom terapijom (n=72) u poređenju sa 11% (95% CI: 3,0; 25,4) u grupi lečenoj ipilimumabom (n=37). Procenjene stope OS-a nakon 2 i 3 godine iznosile su 68% (95% CI: 56, 78) odnosno 61% (95% CI: 49, 71) za kombinovanu terapiju (n=73) i 53% (95% CI: 36, 68) odnosno 44% (95% CI: 28, 60) za monoterapiju ipilimumabom (n=37).

Adjuvantna terapija melanoma

Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u poređenju sa placebom (CA20976K)
Bezbednost i efikasnost monoterapije nivolumabom u dozi od 480 mg za lečenje pacijenata nakon potpune resekcije melanoma ispitivane su u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji faze 3 (CA20976K). U studiju su bili uključeni pacijenti koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i koji su imali histološki potvrđen melanom stadijuma IIB ili IIC prema 8. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za karcinom (AJCC) koji je bio potpuno reseciran. Preduslov za uključivanje u studiju bila je potpuna resekcija primarnog melanoma sa negativnim marginama i negativnim nalazom biopsije limfnog čvora „stražara“ (engl. *sentinel lymph node*) u trajanju od 12 nedelja pre randomizacije. Pacijenti su uključeni u studiju nezavisno od PD L1 statusa tumora. U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa okularnim/uvealnim ili mukoznim melanomom, aktivnom autoimunom bolešću, bilo kojim stanjem koje zahteva sistemsko lečenje bilo kortikosteroidima (≥ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan) ili drugim imunosupresivnim lekovima, kao ni pacijente koji su prethodno primali terapiju za melanom, izuzev pacijenata koji su bili lečeni hirurškim zahvatom.

Ukupno je 790 pacijenata bilo randomizovano (u odnosu 2:1) da prima nivolumab (n = 526) primenjen intravenski tokom 30 minuta u dozi od 480 mg svake 4 nedelje ili placebo (n = 264) do 1 godine ili do recidiva bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana prema AJCC 8. izdanju T kategorije (T3b vs. T4a vs. T4b). Procene tumora vršile su se svakih 26 nedelja tokom 1. do 3. godine i svake 52 nedelje od 3. do 5. godina. Primarna mera ishoda za efikasnost bila je preživljavanje bez recidiva (engl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS je ocenjivao ispitivač, a definisan je kao vreme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze), novog primarnog melanoma ili smrti zbog bilo kog uzroka, u zavisnosti šta je prvo nastupilo. Sekundarne mere ishoda uključivale su OS i preživljavanje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Početne vrednosti su uglavnom bile ravnomerno raspoređene kod dve lečene grupe. Medijana životne dobi iznosila je 62 godine (raspon: 19-92), 61% su bili pacijenti muškog pola, a 98% pacijenti bele rase. Početni

funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (94%) ili 1 (6%). Šezdeset procenata pacijenata imalo je bolest stadijuma IIB, a 40% stadijuma IIC.

Primarna unapred specificirana interim analiza (nakon minimalnog praćenja od 7,8 meseci) pokazala je statistički značajno poboljšanje RFS-a uz primenu nivolumaba u odnosu na placebo, uz HR od 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; p < 0,0001). U ažuriranoj opisnoj analizi RFS-a (minimalno vreme praćenja od 15,6 meseci) nivolumab je i dalje pokazivao poboljšanje RFS-a uz HR od 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Podaci o OS-u nisu bili potpuni. Rezultati prijavljeni u analizama uz minimalno praćenje od 15,6 meseci sumirani su u tabeli 13 i na slici 8.

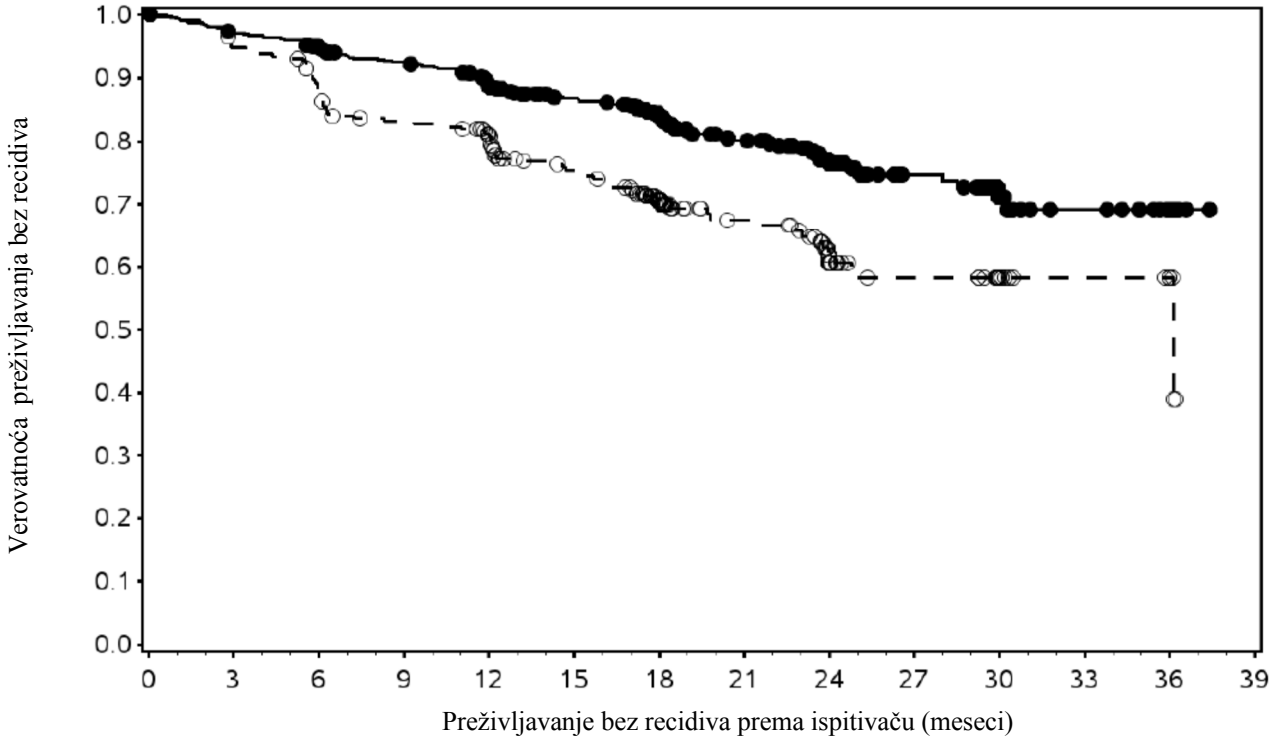
Tabela 13: Rezultati za Efikasnost (CA20976K)

	nivolumab (n = 526)	**placebo (n = 264)**
Preživljenje bez recidiva uz minimalno praćenje od 15,6 meseci		
Preživljavanje bez recidiva		
Događaji	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazard ratio[a]	0,53	
95% CI	(0,40; 0,71)	
Medijana (95% CI) meseci	NP	36,14 (24,77; NP)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Stopa (95% CI) nakon 18 meseci[b]	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

[a] Na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[b] Procena prema Kaplan-Meieru.

Korist RFS je održan u svim ključnim podgrupama, uključujući one prema stadijumu bolesti, T kategoriji i starosti.

Slika 8: Preživljavanje bez recidiva (CA20976K)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—●—— Nivolumab (događaji: 102/526), medijana i 95% CI: NP
- - -○- - - Placebo (događaji: 84/264), medijana i 95% CI: 36,14 (24,77; NP)
Nivolumab u odnosu na placebo – HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Na osnovu podataka prikupljenih do 21. februara 2023.; minimalno praćenje od 15,6 meseci

Podaci o tumorskoj ekspresiji PD-L1 bili su dostupni za 302/790 (38,2%) randomizovanih pacijenata (36,3% u grupi koja je primala nivolumab i 42,0% u grupi koja je primala placebo), s obzirom da ekspresija PD-L1 nije bila faktor stratifikacije za randomizaciju. Eksplorativna analiza RFS prema ekspresiji PD-L1 pokazala je HR od 0,43 (95% CI: 0,22, 0,84) za nivolumb u poređenju sa placebom kod pacijenata (N=167) sa ekspresijom PD-L1 ≥ 1%, 0,82 (95% CI: 0,44, 1,54), kod pacijenata (N=135) sa ekspresijom PD-L1 < 1% i 0,50 (95% CI: 0,34, 0,73) kod pacijenata (N=488) sa ekspresijom PD-L1 koja se nije mogla odrediti/ nije prijavljena/ nije se mogla proceniti.

Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u poređenju sa ipilimumabom u dozi od 10 mg/kg (CA209238)

Bezbednost i efikasnost monoterapije nivolumabom u dozi od 3 mg/kg za lečenje pacijenata nakon potpune resekcije melanoma ispitivane su u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji faze 3 (CA209238). U studiju su bili uključeni odrasli pacijenti koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i histološki potvrđen melanom stadijuma IIIB/C ili stadijuma IV prema 7. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za karcinom (AJCC) koji je bio potpuno reseciran. Prema 8. izdanju AJCC klasifikacije to odgovara pacijentima sa bolešću koja je zahvatila limfne čvorove ili metastazirala. Pacijenti su uključeni u studiju nezavisno od PD-L1 statusa tumora. U studiju nisu bili uključeni pacijenti koji su prethodno imali autoimunu bolest ili bilo koje stanje koje je zahtevalo sistemsko lečenje kortikosteroidima (≥ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan) ili drugim imunosupresivnim lekovima, kao ni pacijenti koji su prethodno primali terapiju za melanom (izuzev pacijenata koji su bili lečeni hirurškim zahvatom, adjuvantnom radioterapijom zbog lezija u centralnom nervnom sistemu nakon neurohirurške resekcije i adjuvantnom terapijom interferonom koja je

završena ≥ 6 meseci pre randomizacije) kao i pacijenti koji su prethodno primali terapiju anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ili anti-CTLA-4 antitela (uključujući ipilimumab ili bilo koje drugo antitelo ili lek koji ciljano deluje na mehanizam ko-stimulacije T-ćelija ili kontrolne tačke).

Ukupno je 906 pacijenata je randomizovano da prima nivolumaba u dozi od 3 mg/kg (n = 453) svake 2 nedelje ili ipilimumab u dozi od 10 mg/kg (n = 453) svake 3 nedelje za prve 4 doze, a nakon toga svakih 12 nedelja, počevši od 24. nedelje pa do najduže godinu dana. Randomizacija je bila stratificirana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (≥ 5% naspram < 5%/neodređeno) i stadijumu bolesti prema AJCC klasifikaciji. Procene tumora vršile su se svakih 12 nedelja tokom prve 2 godine, a zatim svakih 6 meseci. Primarna mera rezultata za efikasnost je bilo preživljavanje bez recidiva (engl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS je ocenjivao ispitivač, a definisan je kao vreme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalne, regionalne ili udaljene metastaze), novog primarnog melanoma ili smrti zbog bilo kog uzroka, u zavisnosti šta je prvo nastupilo.

Početne vrednosti su uglavnom bile ravnomerno raspoređene kod dve lečene grupe. Medijana životne dobi iznosila je 55 godina (raspon: 18 - 86 godina), 58% pacijenata su bili muškarci, a 95% njih belci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (90%) ili 1 (10%). Većina pacijenata je imala bolest stadijuma III (81%), a 19% njih bolest stadijuma IV prema AJCC klasifikaciji. Ukupno 48% pacijenata bilo je sa makroskopski vidljivim limfnim čvorovima, a 32% je imalo tumorsku ulceraciju. Ukupno 42% pacijenata je bilo pozitivno na mutaciju BRAF V600, 45% je imalo je *wild*- tip BRAF gena, dok BRAF status nije bio poznat kod 13% pacijenata. Tumorska ekspresija PD-L1 iznosila je ≥ 5% kod 34% pacijenata, a < 5% kod 62% pacijenata, što je utvrđeno testiranjem u studiji. Pacijenti sa merljivom tumorskom ekspresijom PD-L1 bili su ravnomerno raspodeljeni u obe grupe. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx.

Primarna unapred specificirana interim analiza (nakon minimalnog praćenja od 18 meseci) pokazala je statistički značajno poboljšanje RFS-a uz nivolumab u odnosu na ipilimumab, uz HR od 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; stratifikovani log-rang p < 0,0001). Ažurirana opisna analiza RFS-a uz minimalno vreme praćenja od 24 meseca potvrdila je poboljšanje RFS-a uz HR od 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; p < 0,0001), dok podaci o OS-u nisu bili potpuni.
Rezultati efikasnosti RFS nakon minimalnog praćenja od 36 meseci (unapred specificirana završna analiza RFS-a) i 48 meseci (unapred specificirana završna analiza OS-a) prikazani su u Tabeli 14 i na Slici 9 i 10 (sve randomizovane populacije pacijenata).

Tabela 14: Rezultati efikasnosti (CA209238)

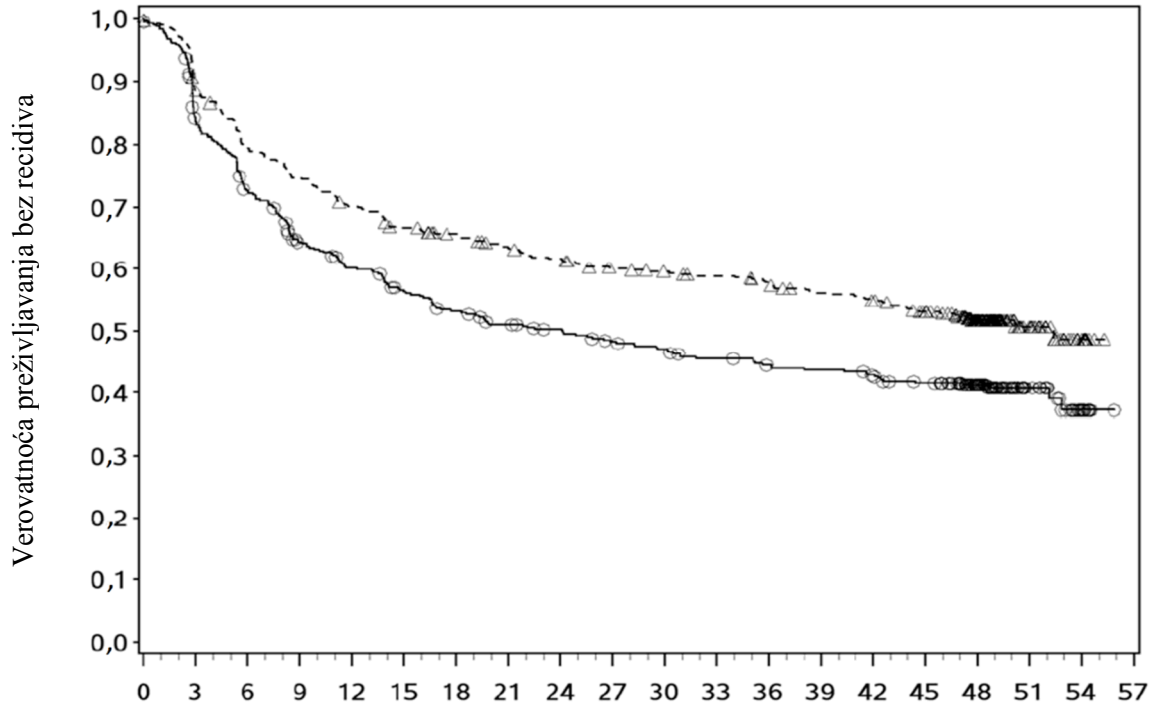
	nivolumab (n = 453)	**ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)**
Završna unapred specificirana analiza		
Preživljenje bez recidiva nakon minimalnog praćenja od 36 meseci		
Događaji	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Hazard ratio[a]	0,68	
95% CI	(0,56; 0,82)	
p-vrednost	p < 0,0001	
Medijana (95% CI) meseci	NP (38,67; NP)	24,87 (16,62; 35,12)
Preživljenje bez recidiva nakon minimalnog praćenja od 48 meseci		

Događaji	212 (46,8%)		253 (55,8%)
Hazard ratio[a]		0,71	
95% CI		(0,60; 0,86)	
Medijana (95% CI) meseci	52,37 (42,51; NP)		24,08 (16,56; 35,09)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	70,4 (65,9; 74,4)		60,0 (55,2; 64,5)
Stopa (95% CI) nakon 18 meseci	65,8 (61,2; 70,0)		53,0 (48,1; 57,6)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	62,6 (57,9; 67,0)		50,2 (45,3; 54,8)
Stopa (95% CI) nakon 36 meseci	57,6 (52,8; 62,1)		44,4 (39,6; 49,1)
Stopa (95% CI) nakon 48 meseci	51,7 (46,8; 56,3)		41,2 (36,4; 45,9)
Završna unapred specificirana analiza			
Ukupno preživljenje nakon minimalnog praćenja od 48 meseci			
Događaji	100 (22,1%)		111 (24,5%)
Hazard ratio[a]		0,87	
95,03% CI		(0,66; 1,14)	
p-vrednost		0,3148	
Medijana (95% CI) mjeseci	Nije postignut		Nije postignut
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	96,2 (93,9; 97,6)		95,3 (92,8; 96,9)
Stopa (95% CI) nakon 18 meseci	91,9 (88,9; 94,1)		91,8 (88,8; 94,0)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	88,0 (84,6; 90,7)		87,8 (84,4; 90,6)
Stopa (95% CI) nakon 36 meseci	81,7 (77,8; 85,1)		81,6 (77,6; 85,0)
Stopa (95% CI) nakon 48 meseci	77,9 (73,7; 81,5)		76,6 (72,2; 80,3)

[a] Dobijeno iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika.

Pri minimalnom praćenju od 36 meseci ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a kod pacijenata randomizovanih za lečenje nivolumabom u poređenju sa onima u grupi lečenoj ipilimumabom u dozi od 10 mg/kg. Korist od RFS je dosledno demonstrirana u svim podgrupama pacijenata, uključujući podgrupe prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, BRAF statusu i stadijumu bolesti. Pri minimalnom praćenju od 48 meseci, prikazano na Slici 9, ispitivanje je nastavilo da pokazuje poboljšanje RFS-a u grupi lečenoj nivolumabom u poređenju sa grupom lečenom ipilimumabom. Korist RFS bila je održana u svim podgrupama.

Slika 9: Preživljenje bez recidiva (CA209238)

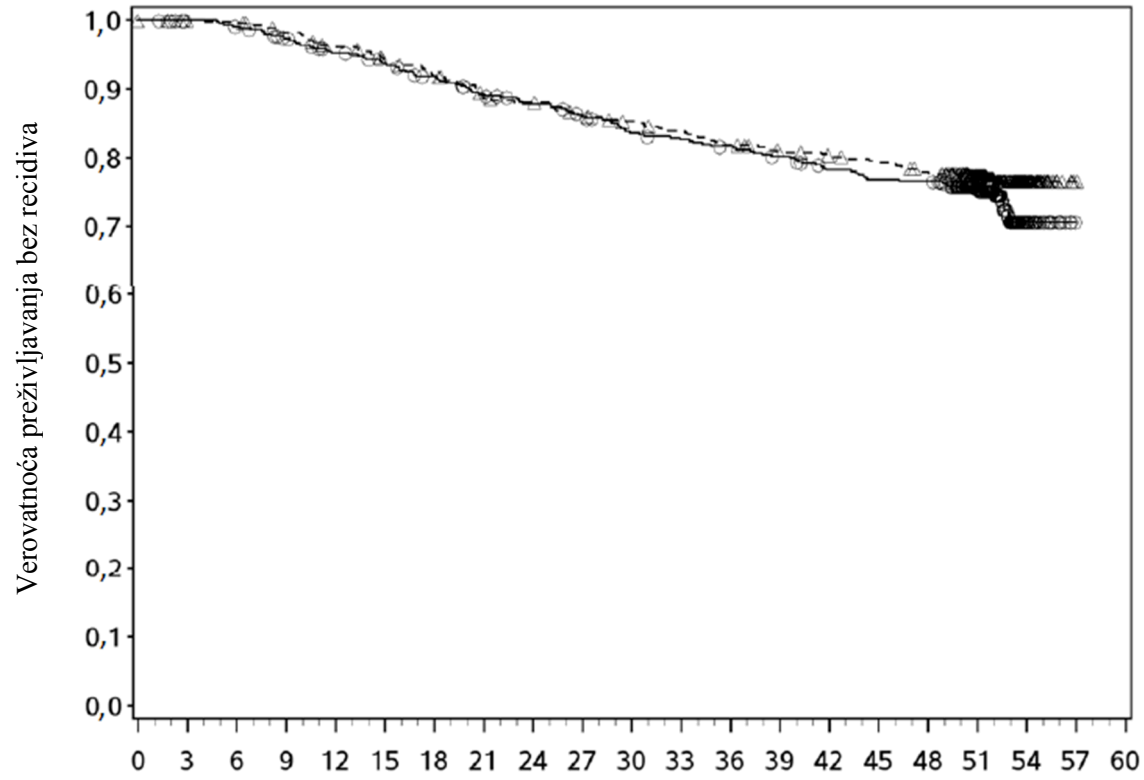


Broj ispitanika pod rizikom

nivolumab																			
453	395	354	332	311	293	283	271	262	250	245	240	233	224	218	206	147	37	11	0
ipilimumab																			
453	366	316	273	253	234	220	208	201	191	185	177	171	168	163	154	113	32	10	0

- - - Δ- - - nivolumab —○— ipilimumab

Slika 10: Ukupno preživljenje (CA209238)



Broj ispitanika pod rizikom

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

- - - Δ- - - nivolumab —❍— ipilimumab

Pri minimalnom praćenju od 48 meseci, prikazanim na slici 10, medijana OS nije postignuta ni u jednoj grupi (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-vrednost: 0,3148). Na podatke o ukupnom preživljenju utiču efekti naknadnih efikasnih terapija za rak. Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 33% pacijenata u grupi lečenoj nivolumabom i 42% pacijenata u grupi lečenoj ipilimumabom. Naknadnu imunoterapiju (uključujući antitela na PD-1 i CTLA-4 ili neku drugu imunoterapiju) primilo je 23% pacijenata u grupi lečenoj nivolumabom i 34% pacijenata u grupi lečenoj ipilimumabom.

Tokom lečenja nivolumabom kvalitet života je ostao stabilan i sličan onom na početku studije, a ocenjivan je validiranim i pouzdanim skalama, kao što su upitnik QLQ-C30 Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i EQ-5D indeks korisnosti i vizuelna analogna skala (VAS).

Nemikrocelularni karcinom pluća

Neoadjuvantno lečenje NSCLC

Randomizovana, otvorena studija, faze 3 u kojoj se ispitivala primena nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine u odnosu na hemioterapiju na bazi platine (CA209816)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine tokom 3 ciklusa procenjivane su u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze 3 (CA209816). U studiju su bili uključeni pacijenti koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, merljivu bolest (prema RECIST kriterijumu verzije 1.1) i čiji tumori su bili resektabilni, histološki potvrđen NSCLC stadijuma IB (≥ 4 cm), II ili IIIA (prema 7. izdanju klasifkacije AJCC/Unije za međunarodnu kontrolu raka (engl. *Union for International Cancer Control*, UICC)).

Sledećim kriterijumom za odabir definišu se pacijenti sa visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom i odražavaju populaciju pacijenata sa stadijumom bolesti II – IIIA, prema 7. izdanju klasifikacije AJCC/UICC: svaki pacijent sa veličinom tumora ≥5 cm ; svaki pacijent sa bolešću klasifikovanom kao N1 ili N2 (bez obzira na veličinu primarnog tumora); pacijenti sa više tumorskih nodula u istom režnju ili različitim režnjevima na istoj strani; pacijenti sa tumorima koji prodiru u torakalne strukture (direktno zahvataju visceralnu pleuru, parijetalnu pleuru, zid grudnog koša, dijafragmu, frenični nerv, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, medijastinum, srce, velike sudove, traheju, povratni laringealni nerv, pršljensko telo, dušnički greben (karinu dušnika)); ili tumori koji zahvataju primarni bronh; ili tumorima povezanim sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilarnog područja ili zahvata cela pluća.

Studija nije uključivala pacijente koji su imali status N2 sa tumorima koji su takođe zahvatili medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, rekurentni laringealni nerv, jednjak, pršljensko telo, dušnički greben (karinu dušnika) ili sa odvojenim tumorskim nodulom(ima) u drugom ipsilateralnom režnju.

Pacijenti sa neresektabilnim ili metastatskim NSCLC, poznatim mutacijama EGFR-a ili translokacijama ALK-a (testiranje na mutacije EGFR-a ili translokacije ALK-a nije bilo obavezno pri uključivanju u studiju), perifernom neuropatijom 2. stepena ili višeg stepena, aktivnom autoimunom bolešću ili zdravstvenim stanjima koja zahtevaju sistemsku imunosupresiju bili su isključeni iz studija. Randomizacija je bila stratifikovana prema nivou ekspresije tumora PD L1 (≥ 1% naspram < 1% ili se vrednost ne može odrediti), stadijumu bolesti (IB/II naspram IIIA) i polu (muški naspram ženskog). Pacijenti su bili uključeni nezavisno od njihovog tumorskog statusa PD L1. Ekspresija tumora PD L1 određivala se testom PD-L1 IHC 28 8 pharmDx.

Ukupno 358 pacijenata bilo je randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine (n = 179) ili za primanje hemioterapije na bazi platine (n = 179). Pacijenti u grupi lečenoj nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom primali su nivolumab intravenski u dozi od 360 mg tokom 30 minuta u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje do 3 ciklusa. Pacijenti u grupi lečenoj hemioterapijom primali su hemioterapiju na bazi platine na svake 3 nedelje u najviše 3 ciklusa. Hemioterapija na bazi platine sastojala se od paklitaksela u dozi od 175 mg/m^2 ili 200 mg/m^2 i karboplatina AUC 5 ili AUC 6 (bez obzira na histologiju); pemetrekseda u dozi od 500 mg/m^2 i cisplatina u dozi od 75 mg/m^2 (neskvamozna histologija); ili gemcitabina u dozi od 1000 mg/m^2 ili 1250 mg/m^2 i cisplatina u dozi od 75 mg/m^2 (skvamozna histologija) prema izboru ispitivača. U grupi koja je lečena hemioterapijom, dve dodatne opcije režima lečenja obuhvatile su vinorelbin u dozi od 25 mg/m^2 ili 30 mg/m^2 i cisplatin u dozi od 75 mg/m^2; ili docetaksel u dozi od 60 mg/m^2 ili 75 mg/m^2 i cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 (bez obzira na histologiju).

Procene tumora su vršene na početku lečenja, u roku od 14 dana od operacije, svakih 12 nedelja nakon operacije tokom 2 godine, zatim svakih 6 meseci tokom 3 godine i jednom godišnje tokom 5 godina do recidiva ili progresije bolesti. Primarne mere ishoda efikasnosti bile su preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) na osnovu procene BICR i patološki potpuni odgovor (engl. *pathological complete*

response rate, pCR) na osnovu procene nezavisnog pregleda patologije (engl. *blinded-independent pathology review*, BIPR).OS je bila ključna sekundarna mera ishoda efikasnosti, a istraživačke mere ishoda obuhvatale su hiruršku izvodljivost.

Osnovne karakteristike u ITT populaciji su generalno izbalansirane između grupa za lečenje. Medijana starosti bila je 65 godina (raspon: 34 - 84), 51% pacijenata je bilo ≥ 65 godina, a 7% pacijenata je bilo ≥ 75 godina; 50% pacijenata bili su Azijati, 47% su bili pacijenti bele rase, a 71% su bili muškarci. ECOG skor statusa fizičkog učinka na početku iznosio je 0 (67%) ili 1 (33%); 50% pacijenata imalo je ekspresiju PD L1 ≥ 1% i 43% sa PD L1 < 1%; 5% pacijenata je imalo bolest stadijuma IB, 17% je imalo bolest stadijuma IIA, 13% je imalo bolest stadijuma IIB, a 64% je imalo bolest stadijuma IIIA; 51% je imalo skvamoznu, a 49% neskvamoznu histologiju; a 89% su bili bivši/sadašnji pušači. Definitivna operacija je urađena kod 83% pacijenata u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i kod 75% pacijenata u grupi koja je primala samo hemioterapiju. Adjuvantnu sistemsku terapiju je primalo 14,8% pacijenata u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom, a 25% pacijenata u grupi koja je primala samo hemioterapiju.

Prilikom finalne pCR analize i unapred određene interim EFS analize (minimalno praćenje 21 mesec), kod svih randomizovanih pacijenata, pCR i EFS pokazali su statistički značajno poboljšanje kod pacijenata randomizovanjem na grupu koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na grupu koja je primala samo hemioterapiju. Stopa pCR odgovora bila je 24% u grupi lečenoj nivoulumabom u kombinaciji sa hemioterapijom i 2,2% u grupi lečenoj samo hemioterapijom (razlika pCR 21,6, 99% CI: 13,0, 30,3; odnos šanse pCR 13,9, 99% CI: 3,49; 55,75; stratifikovana p vrednost < 0,0001). Medijana EFS je bila 31,6 meseci u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 20,8 meseci u grupi koja je lečena samo hemioterapijom (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43, 0,91; stratifikovana log-rang p-vrednost 0,0052). HR za OS iznosio je 0,57 (99,67% CI: 0,30, 1,07) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na hemioterapiju.

Eksploratorna analiza podgrupa prema ekspresiji tumora PD L1 i stadijumu bolesti
Sažetak ključnih rezultata efikasnosti za podgrupu pacijenata sa ekspnresijom tumora PD L1 ≥ 1% i stadijumom bolesti II - IIIA na osnovu eksplorativne analize sa najkraćim periodom praćenja od 32,9 meseci sumirani su u tabeli 15.

Tabela 15: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa tumorom PD-L1 ≥ 1% i stadijumom bolesti II-IIIA* (CA209816)

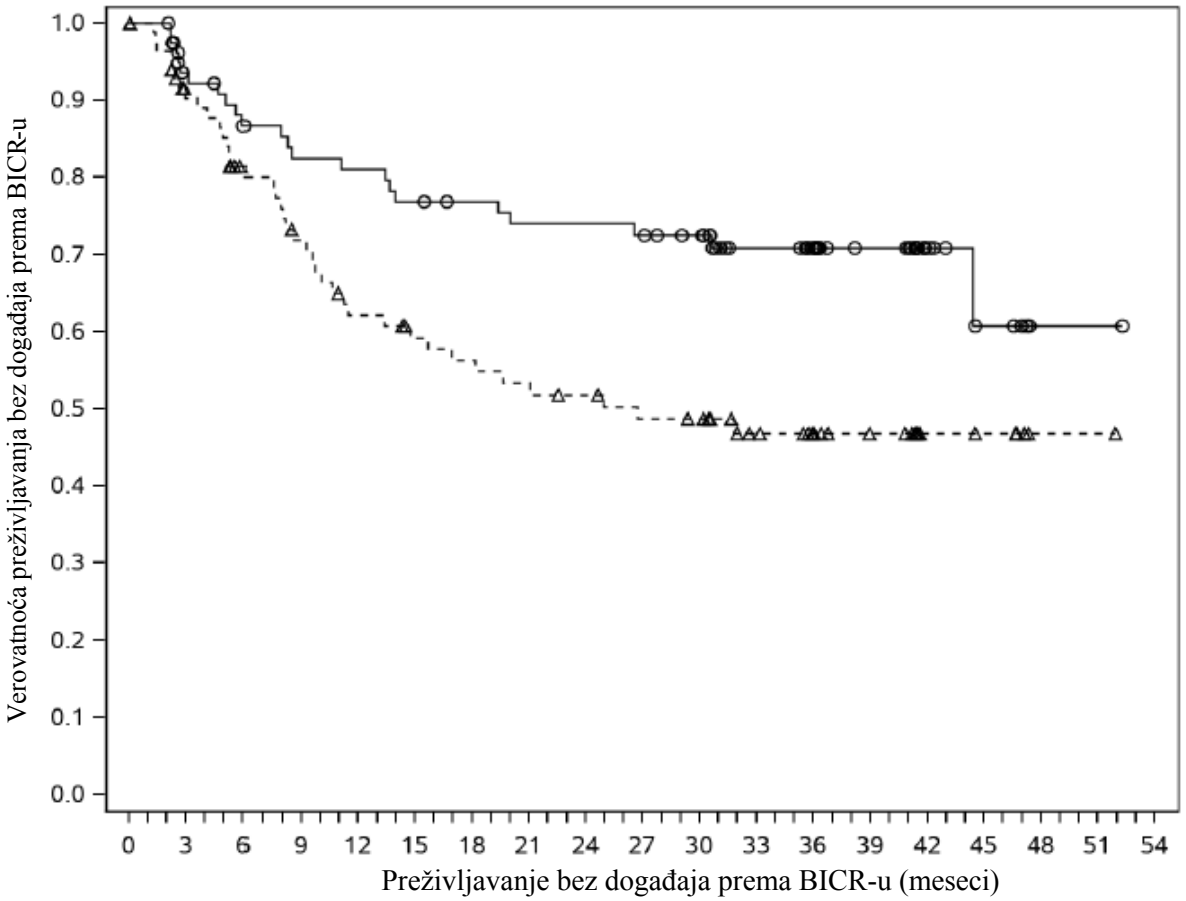
	nivolumab + hemioterapija (n = 81)	**hemioterapija (n = 86)**
Preživljavanje bez događaja prema BICR-u		
Događaji	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Hazard ratio[a] (95% CI)	0.49 (0.29, 0.83)	
Medijana (meseci)[b] (95% CI)	NR (44.42, NR)	26.71 (13.40, NR)
Potpuni patološki odgovor prema BIPR-u		
Odgovori	26 (32.1%)	2 (2.3%)
95% CI[c]	(22.2, 43.4)	(0.3, 8.1)
Razlika pCR (95% CI)[d]	29.8% (19.0, 40.7)	

[a] Na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[b] Procena prema Kaplan-Meieru.
[c] Prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
[d] Dvostrani interval pouzdanosti od 95% za neponderisanu razliku izračunat je primenom Newcombeove metode.
[*] 7. izdanje klasifikacije AJCC/UICC.

Minimalno praćenje za analizu EFS-a bilo je 32,9 meseci, podaci prikupljeni do: 6.septembra 2022.
Prestanak prikupljanja podataka pCR-a: 28. jula 2020.

Kaplan-Meierove krive za EFS za podgrupu pacijenata sa ekspresijom tumora PD L1 ≥ 1% i stadijumom bolesti II - IIIA, sa minimalnim praćenjem od 32,9 meseci, prikazane su na slici 11.

Slika 11: Kaplan-Meierove krive EFS kod pacijenata sa tumorom PD-L1 ≥ 1% i stadijumom II IIIA bolesti (CA209816)



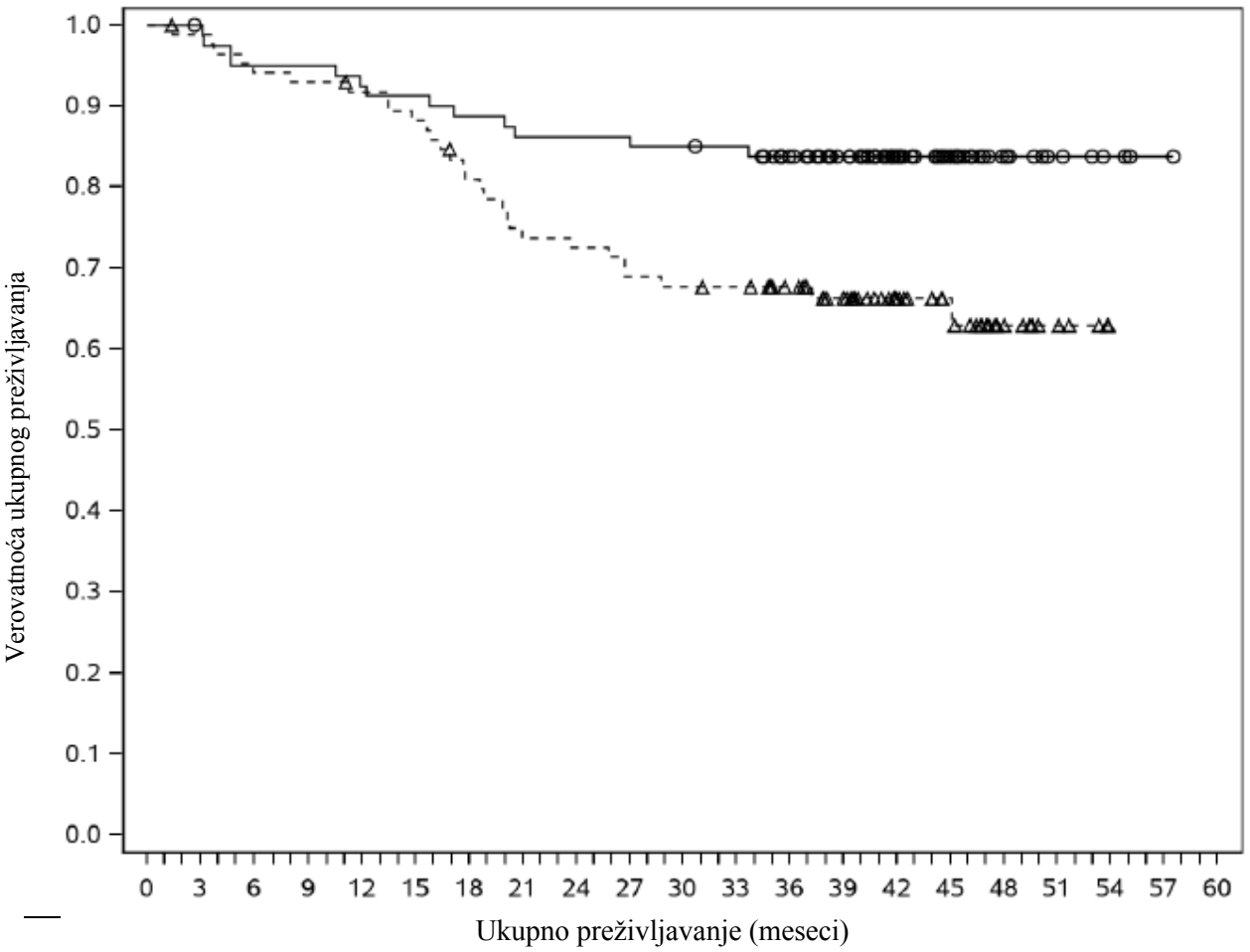
Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija																		
81	69	62	59	58	55	53	51	51	50	47	37	32	21	10	5	1	1	0
Hemioterapija																		
86	71	60	52	44	40	38	36	34	31	30	23	18	14	7	6	1	1	0

—○—— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 22/81), medijana i 95% CI: NR (44.42, NR)
- - -△- - - Hemioterapija (događaji: 39/86), medijana i 95% CI: 26.71 (13.40, NR)
Na osnovu podataka prikupljenih do: 06-Sep-2022, minimalno praćenje 32.9 meseci

U vreme ažurirane EFS analize, izvršena je privremena analiza za OS (minimalno praćenje od 32,9 meseci). Eksploratorni, deskriptivni HR za OS kod pacijenata sa ekspresijom tumora PD L1 ≥ 1% i stadijumom II IIIA bolesti bio je 0,43 (95% CI: 0,22, 0,83) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na hemoterapiju. Kaplan-Meierove krive za OS za podgrupu pacijenata sa ekspresijom tumora PD L1 ≥ 1% i stadijumom II IIIA bolesti, sa minimalnim praćenjem od 32,9 meseci, prikazane su na slici 12.

Slika 12: Kaplan-Meierove krive OS kod pacijenata sa tumorom PD-L1 ≥ 1% i stadijumom II - IIIA bolesti (CA209816)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija

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

Hemioterapija

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

—○— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 13/81), medijana i 95% CI: NR

- - -△- - - hemioterapija (događaji: 29/86), medijana i 95% CI: NR

Na osnovu podataka prikupljenih do: 06.Sep.2022, minimalno praćenje 32.9 meseci.

Prva linija terapije NSCLC-a

Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i 2 ciklusa hemioterapije na bazi platine u poređenju sa 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine (CA2099LA)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 360 mg svake 3. nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svake 6. nedelje i 2 ciklusa hemioterapije na bazi platine ispitivani su u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze 3 (CA2099LA). U studiju su bili uključeni pacijenti (uzrasta od 18 ili više godina) sa histološki potvrđenim neskvamoznim ili skvamoznim NSCLC-om IV stadijuma ili rekurentnim NSCLC-om (prema verziji 7 klasifikacije Međunarodnog društva za istraživanje raka pluća) koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i koji prethodno nisu primali terapiju za rak (uključujući inhibitore EGFR-a i ALK-a). Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od statusa tumorske ekspresije PD-L1.

U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa senzibilizirajućim mutacijama gena *EGFR* ili translokacijama gena *ALK*, aktivnim (nelečenim) metastazama u mozgu, karcinomatoznim meningitisom, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja zahtevaju primenu sistemskih imunosupresiva. Pacijenti sa lečenim metastazama u mozgu mogli su da učestvuju u studiji ukoliko se njihov neurološki status vratio na onaj na

početku lečenja najmanje 2 nedelje pre uključivanja u studiju i ako više nisu primali kortikosteroide ili su primali dozu ekvivalentnu <10 mg prednizona na dan koja je bila stabilna ili se postepeno smanjivala. Randomizacija je bila stratificirana prema histološkim odlikama tumora (skvamozni vs. neskvamozni), stepenu tumorske ekspresije PD-L1 (≥ 1% vs. < 1%) i polu (muški vs. ženski).

Ukupno 719 pacienata je bilo randomizovano da prima ili nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom na bazi platine (n = 361) ili da prima hemioterapiju na bazi platine (n = 358). Pacijnti u grupi lečenoj nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i hemioterapijom na bazi platine primali su nivolumab u dozi od 360 mg intravenski tokom 30 minuta svake 3. nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg intravenski tokom 30 minuta svake 6. nedelje i hemioterapiju na bazi platine koja se primjenjivala svake 3. nedelje tokom 2 ciklusa. Pacijenti u grupi lečenoj hemioterapijom primali su hemioterapiju na bazi platine svake 3. nedelje tokom 4 ciklusa, a pacijenti sa neskvamoznim tumorom mogli su da primaju neobaveznu terapiju održavanja pemetreksedom.
Hemioterapija na bazi platine sastojala se od karboplatina (AUC 5 ili 6) i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m^2 ili od cisplatina u dozi od 75 mg/m^2 i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m^2 za neskvamozni NSCLC, odnosno od karboplatina (AUC 6) i paklitaksela u dozi od 200 mg/m^2 za skvamozni NSCLC.

Terapija se nastavljala do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tokom najviše 24 meseca. Terapija se mogla nastaviti i nakon progresije bolesti ako je pacijent bio klinički stabilan i ako je prema oceni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Pacijenti koji su prekinuli lečenje kombinovanom terapijom zbog neželjene reakcije pripisane ipilimumabu mogli su preći na nivolumab monoterapiju. Procena tumora vršena je svakih 6 nedelja tokom prvih 12 meseci nakon primene prve doze ispitivane terapije, a zatim svakih 12 nedelja do progresije bolesti ili prekida lečenja ispitivanom terapijom.

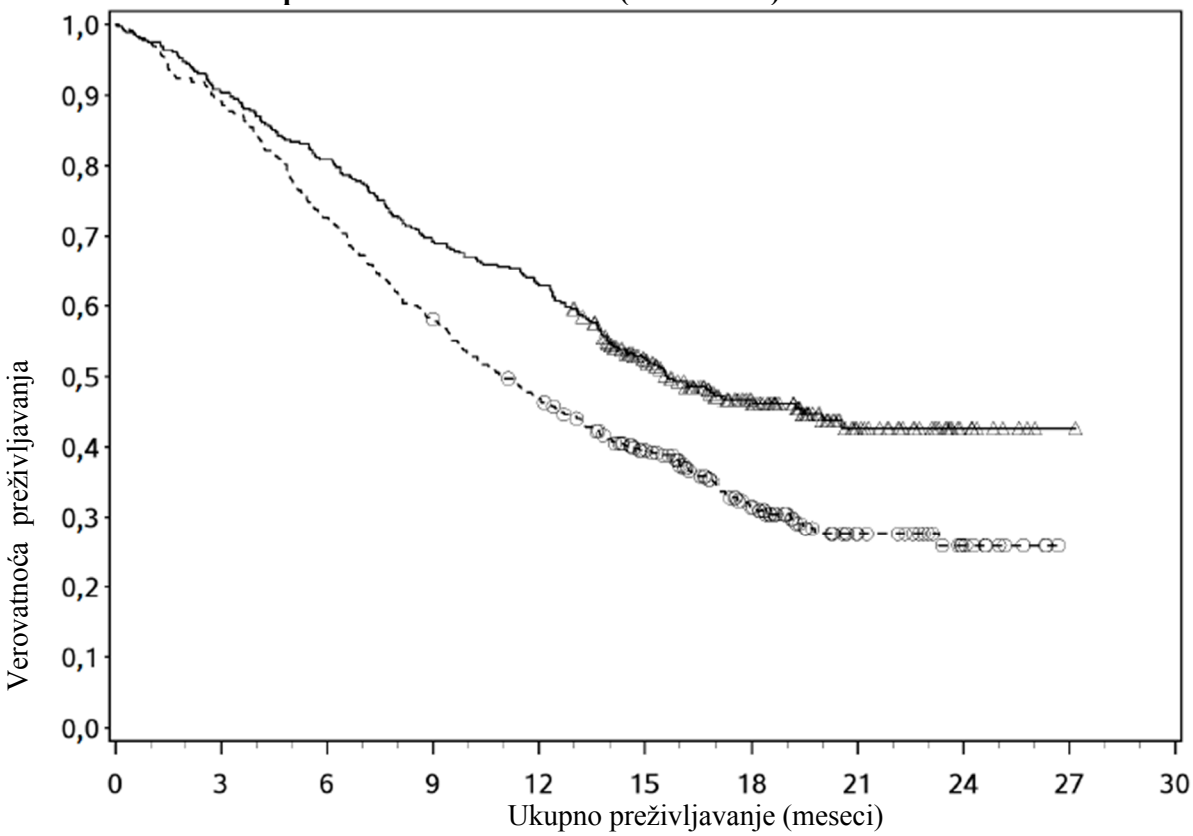
Početne karakteristike bile su uglavnom ujednačene kod sve tri lečene grupe u studiji CA2099LA. Medijana životne dobi je bila 65 godina (raspon: 26 - 86), pri čemu je 51% pacijenata imalo ≥ 65 godina, a njih 10% ≥ 75 godina. Većina pacijenata bila je su bele rase (89%) i muškarci (70%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (31%) ili 1 (68%), 57% pacijenata imalo je ekspresiju PD-L1 ≥ 1%, a njih 37% ekspresiju PD-L1 < 1%, 31% pacijenata imalo je skvamozni, a njih 69% neskvamozni tumor, 17% pacijenata imalo je metastaze u mozgu, a njih 86% bili su bivši/aktivni pušači. Nijedan pacijent prethodno nije primao imunoterapiju.

Primarna mera rezultata za efikasnost u ispitivanju CA2099LA bio je OS. Dodatne mere ishoda za efikasnost bile su PFS, ORR i trajanje odgovora mereno od strane nezavisnog komiteta za ocenu radioloških nalaza (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Prema unapred specificiranoj interim analizi izvršenoj nakon primećenih 351 događaja (87% planiranog broja događaja za završnu analizu), rezultati studije pokazali su statistički značajne korisne efekte na OS, PFS i ORR kod pacijenata randomizovanih da primaju nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i hemioterapijom na bazi platine u poređenju sa onima koji su primali samo hemioterapiju na bazi platine. Minimalno praćenje za analizu OS-a iznosilo je 8,1 meseci.

Rezultati efikasnosti su prikazani na Slici 13 (analiza ažuriranih podataka o OS-u uz minimalno praćenje od 12,7 meseci) i u Tabeli 16 (primarna analiza uz minimalno praćenje od 8,1 meseci).
Analiza ažuriranih podataka o efikasnosi je izvršena nakon što su svi pacijenti bili praćeni minimalno 12,7 meseci (videti Sliku 13). U trenutku vršenja analize hazard ratio za OS iznosio je 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80), dok je hazard ratio za PFS iznosio 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Slika 13: Kaplan-Meierova kriva OS-a (CA2099LA)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + ipilimumab + hemioterapija									
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Hemioterapija									
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

Nivolumab + ipilimumab + hemioterapija (događaji: 190/361), medijana i 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
Hemioterapija (događaji: 242/358), medijana i 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabela 16: Rezultati efikasnosti (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + hemioterapija (n = 361)		hemioterapija (n = 358)
Ukupno preživljavanje			
Događaji	156 (43,2%)		195 (54,5%)
Hazard ratio (96,71% CI)[a]		0,69 (0,55; 0,87)	
Stratificirana log-rang p-vrednosti[b]		0,0006	
Medijana (meseci)	14,1		10,7
(95% CI)	(13,24; 16,16)		(9,46; 12,45)
Stepen (95% CI) nakon 6 meseci	80,9 (76,4; 84,6)		72,3 (67,4; 76,7)
Preživljenje bez progresije bolesti			
Događaji	232 (64,3%)		249 (69,6%)
Hazard ratio (97,48% CI)[a]		0,70 (0,57; 0,86)	
Stratificirana log-rang p-vrednost[c]		0,0001	
Medijana (meseci)[d]	6,83		4,96
(95% CI)	(5,55; 7,66)		(4,27; 5,55)
Stepen (95% CI) nakon 6 meseci	51,7 (46,2; 56,8)		35,9 (30,5; 41,3)
Stepen ukupnog odgovora[e]	136 (37,7%)		90 (25,1%)
(95% CI)	(32,7; 42,9)		(20,7; 30,0)
p-vrednost (stratificirani CMH test)[f]		0,0003	
Potpun odgovor	7 (1,9%)		3 (0,8%)
Delimičan odgovor	129 (35,7%)		87 (24,3%)
Trajanje odgovora			
Medijan (meseci) (95% CI)[d]	10,02 (8,21; 13,01)		5,09 (4,34; 7,00)
% bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci[g]	74		41

[a] Na osnovu stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[b] U ovoj interim analizi se p-vrednost poredila sa dodeljenom alfom od 0,0329.
[c] U ovoj interim analizi se p-vrijednost poredila sa dodeljenom alfom od 0,0252.
[d] Procena prema Kaplan-Meieru.
[e] Broj pacijenata sa potpunim ili delimičnim odgovorom; CI utvrđen Clopper-Pearsonovom metodom.
[f] U ovoj interim analizi se p-vrednost poredila sa dodeljenom alfom od 0,025.
[g] Na osnovu procenjenog trajanja odgovora prema Kaplan-Meieru.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszelov test

Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 28,8% pacijenata u grupi lečenoj kombinovanom terapijom odnosno 41,1% pacijenata u grupi koja je primala hemioterapiju. Naknadnu imunoterapiju (uključujući antitela na PD-1, PD-L1 i CTLA4) primilo je 3,9% pacijenata u grupi lečenoj kombinovanom terapijom odnosno 27,9% onih koji su primali hemioterapiju.

Prema opisnoj analizi podgrupa u odnosu na hemioterapiju, u studiji CA2099LA, primećen je koristan efekat na OS kod pacijenata koji su primali nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom, kod pacijenata sa histologijom skvamoznog tumora (HR [95% CI]: 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) i kod pacijenata sa histologijom neskvamoznog tumora (HR [95% CI]: 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

U Tabeli 17 sažeto su prikazani rezultati za efikasnost (OS, PFS i ORR) prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u unapred specificiranoj analizi podgrupa.

Tabela 17: Rezultati efikasnosti prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + hemioterapija	**hemotera-pija**	**nivolumab + ipilimumab + hemioterapija**	**hemotera-pija**	**nivolumab + ipilimumab + hemioterapija**	**hemotera-pija**	**nivolumab + ipilimumab + hemioterapija**	**hemotera -pija**
	PD-L1 < 1% (n = 264)		**PD-L1 ≥ 1% (n = 406)**		**PD-L1 ≥ 1% do 49% (n = 233)**		**PD-L1 ≥ 50% (n = 173)**	
Hazard ratio za OS (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)	
Hazard ratio za PFS (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] Hazard ratio se bazira na nestratifikovanom Coxovom modelu proporcionalnih opasnosti.

U studiju CA2099LA je bilo uključeno ukupno 70 pacijenata sa NSCLC-om starosti ≥ 75 godina (37 pacijenata u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom odnosno 33 pacijenta u grupi lečenoj hemioterapijom). U toj podgrupi HR za OS je iznosio 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52), a HR za PFS 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) uz nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom u odnosu na hemioterapiju. ORR je iznosio 27,0% u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom odnosno 15,2% u onj lečenoj hemioterapijom. Četrdeset tri procenta (43%) pacijenata starosti ≥ 75 godina prekinulo je lečenje nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom. Za tu su populaciju pacijenata dostupni ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom.

U analizi podgrupa primećeni su smanjeni korisni efekti na preživljavanje uz nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom u odnosu na hemioterapiju kod pacijenata koji nikad nisu pušili. Međutim, zbog malog broja pacijenata iz ovih podataka se ne mogu izvući definitivni zaključci.

Lečenje NSCLC-a nakon prethodne hemioterapije
Skvamozni NSCLC

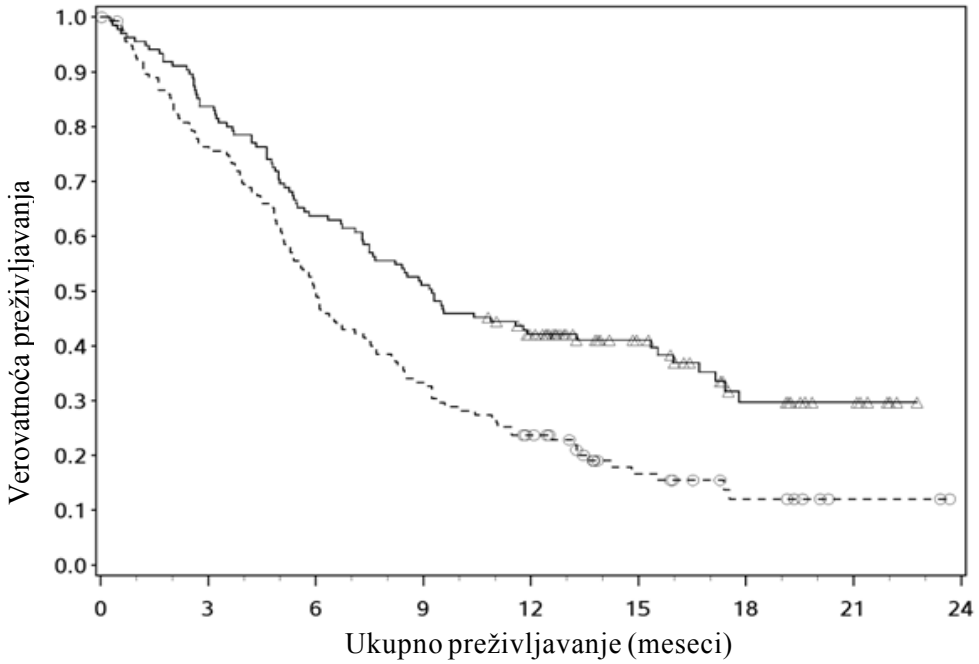
Randomizovana studija faze 3 u odnosu na docetaksel (CA209017)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za terapiju uznapredovalog ili metastatskog skvamoznog NSCLC ispitivani su u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209017). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (starosnog doba od 18 ili više godina) kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon jednog prethodnog dvojnog hemoterapijskog protokola na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG status od 0 ili 1. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od tumor PD-L1 statusa. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnim autoimunskim oboljenjem, simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća ili aktivnim metastazama na mozgu. Pacijenti sa lečenim metastazama na mozgu mogli su da učestvuju ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrednosti najmanje dve nedelje pre uključivanja u ispitivanje i ako su ili prestali da koriste kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od <10 mg dnevno.

Ukupno 272 pacijenta su randomizovana u grupe koje su primale ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n=135) primenjen intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili docetaksel (n=137) u dozi od 75 mg/m^2 svake treće nedelje. Terapija se nastavila sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnose terapiju. Procene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma, izvršene su devet nedelja

nakon randomizacije, a zatim svakih šest nedelja. Primarna mera rezultata za efikasnost je bilo OS. Ključne sekundarne mere rezultata za efikasnost su bile ORR i PFS prema oceni ispitivača. Osim toga, ocenjivali su se i poboljšanje simptoma i ukupan zdravstveni status na osnovu Upitnika za procenu težine simptoma kod raka pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Score, LCSS*) i EQ-5D Vizuelne analogne skale (engl. *EQ-5D Visual Analogue Scale, EQ-VAS*).

Početne karakteristike su bile ravnomerno raspoređene kod obe grupe. Medijana starosti je bila 63 godine (raspon: 39-85), sa 44% pacijenata u starosnoj dobi ≥65 godina i 11% starosne dobi ≥75 godina. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (93%) i muškarci (76%). Tridesetjedan procenat pacijenata imalo je progresivnu bolest prijavljenu kao najbolji odgovor na poslednji primenjeni protokol, a njih 45% primilo je nivolumab u periodu od tri meseca nakon završetka poslednjeg primenjenog protokola. Početni opšti ECOG status iznosio je 0 (24%) ili 1 (76%).
Kaplan-Meierove krive za OS prikazane su na Slici 14.

Slika 14: Kaplan-Meierove krive za OS (CA209017)



Broj ispitanika sa rizikom

Nivolumab 3 mg/kg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaksel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

——Δ—— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 86/135), medijana i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaksel (događaji: 113/137), medijana i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Primećeni korisni efekti na OS dosledno su prikazani u svim podgrupama pacijenata. Korisni efekti na preživljavanje su primećeni nezavisno od toga da li su pacijenti imali tumore koji se se smatrali PD-L1 negativnim ili PD-L1 pozitivnim (granična vrednost za ekspresiju na tumorskoj membrani od 1%, 5% ili 10%). Bez obzira na sve, uloga navedenog biomarkera (ekspresije tumor PD-L1) nije potpuno razjašnjena. Praćenjem od minimum 62,6 meseci, korisni efekti na OS i dalje se dosledno primećuju kod svih podgrupa.

U studiju CA209017 bio je uključen ograničen broj pacijenata starosne dobi ≥75 godina (11 u nivolumab grupi i 18 u docetaksel grupi). Nivolumab je pokazao numerički slabiji efekat na OS (koeficijent rizika 1,85;

95% CI: 0,76; 4,51), PFS (koeficijent rizika =1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% naspram 16,7%). Budući da se radi o malom uzorku, ne mogu se da se donesu konačni zaključci na osnovu tih podataka.

Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 18.

Tabela 18: **Rezultati efikasnosti (CA209017)**

	nivolumab (n = 135)	**docetaksel (n = 137)**
	Primarna analiza Minimum praćenja: 10,6 meseci	
Ukupno preživljavanje		
Događaji	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio	0,59	
96,85% CI	(0,43; 0,81)	
p-vrednost	0,0002	
Medijana (95% CI) meseci	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Stepen (95% CI) nakon 12 meseci	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrđen objektivan odgovor	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
odnos šansi (95% CI)	2,64 (1,27; 5,49)	
p-vrednost	0,0083	
Potpun odgovor (CR)	1 (0,7%)	0
Delimičan odgovor (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabilna bolest (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	nije postignut (2,9 – 20,5^{+})	8,4 (1,4^{+} - 15,2^{+})
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Događaji	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Hazard ratio	0,62	
95% CI	(0,47; 0,81)	
p-vrednost	< 0,0004	
Medijana (95% CI) (meseci)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Stepen (95% CI) nakon 12 meseci	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
	Ažurirana analiza Minimum praćenja: 24,2 meseca	

Ukupno preživljavanje[a]		
Događaji	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Hazard ratio	0, 62	
95% CI	(0,47; 0,80)	
Stepen (95% CI) nakon 24 meseca	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Potvrđen objektivan odgovor (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Medijana trajanja odgovora Meseci (raspon)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 ($1,4^{+}$-$18,0^{+}$)
Preživljavanje bez progresije bolesti Stepen (95% CI) nakon 24 meseca	15,6 (9,7; 22,7)	Svi pacijenti su ili doživeli progresiju bolesti, bili cenzurisani ili su izgubljeni tokom praćenja.

Ažurirana analiza
Minimum praćenja: 62,6 meseci

Ukupno preživljavanje[a]		
Događaji	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Hazard ratio	0, 62	
95% CI	(0,48; 0,79)	
Stepen (95% CI) nakon 60 meseci	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Potvrđen objektivan odgovor (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Medijana trajanja odgovora Meseci (raspon)	25,2 (2,9; $70,6^{+}$)	7,5 ($0,0^{+}$-$18,0^{+}$)
Preživljavanje bez progresije bolesti Stepen (95% CI) nakon 24 meseca	9,4 (4,8; 15,8)	Svi pacijenti su ili doživeli progresiju bolesti, bili cenzurisani ili su izgubljeni tokom praćenja.

[a] Šest pacijenata (4%) randomizovanih da primaju docetaksel koji su u bilo kom trenutku prešli na terapiju nivolumabom.
"+" Označava cenzurisano zapažanje.

Stepen poboljšanja simptoma povezanih sa bolešću, meren upitnikom LCSS, bio je sličan u nivolumab grupi (18,5%) i docetaksel grupi (21,2%). Prosečni EQ-VAS rezultat se vremenom povećavao kod obe grupe, što je ukazivalo na bolji ukupan zdravstveni status pacijenata koji su nastavili terapiju.

Studija faze 2 sa samo jednom grupom (CA209063)
Studija CA209063 je bila otvorena studija sa samo jednom grupom od 117 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim skvamoznim NSCLC nakon dve ili više linija terapije; osim toga, ključni kriterijumi bili su slični onima koji su se koristili u ispitivanju CA209017. Nivolumab u dozi od 3 mg/kg

ostvario je stepen ukupnog odgovora ORR od 14,5% (95% CI: 8,7; 22,2%), medijana OS je bila 8,21 meseci (95% CI: 6,05;10,9) i medijana PFS je bila 1,87 meseci (95% CI: 1,77; 3,15). PFS se određivao prema verziji 1.1. RECIST kriterijuma. Procenjena stopa jednogodišnjeg preživljavanja iznosila je 41%.

Studija faze 2 sa samo jednom grupom (CA209171)
Studija CA209171 je bila otvorena studija monoterapije nivolumabom sa samo jednom grupom pacijenata sa prethodno lečenim uznapredovalim ili metastatskim skvamoznim NSCLC-om. Bezbednost je bila primarna mera ishoda, dok je efikasnost bila jedna od sekundarnih mera ishoda. Od 811 lečenih pacijenata, 103 (13%) pacijenata je imalo su funkcionalni ECOG status 2, 686 (85%) pacijenata je bilo u dobi od < 75 godina, a 125 (15%) njih u dobi od ≥ 75 godina. Ni kod jednog lečenog pacijenta nisu pronađeni novi bezbednosni signali, a celokupan profil bezbednosti nivolumaba bio je sličan u svim podgrupama. Rezultati efikasnosti bazirani na ORR-u prema proceni ispitivača prikazani su u Tabeli 19.

Tabela 19: ORR na osnovu podataka prikupljenih kod pacijenata kod kojih se mogao proceniti odgovor – ukupno i po podgrupama (CA209171*)*

Rezultati	Ukupno	Funkcionalni ECOG status 2	< 75 godina	≥ 75 godina
N pacijenata sa odgovorom/ N pacijenata pogodnih za procenu odgovora[a]	66/671	1/64	55/568	11/103
(%)	(9,8)	(6,1)	(9,7)	(10,7)
95% CI[b]	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

[a] Uključuje potvrđene i nepotvrđene odgovore; procena je bila obvezna samo u 8./9. nedelji i 52. nedelji
[b] Potpuni odgovor + delomičan odgovor, interval pouzdanosti na prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi

Neskvamozni NSCLC

Randomizovana studija faze 3 u odnosu na docetaksel (CA209057)
Bezbednost i efikasnost nivolumab monoterapije u dozi od 3 mg/kg, za terapiju uznapredovalog ili metastatskog neskvamoznog NSCLC ispitivani su u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209057). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (starosnog doba od 18 ili više godina) kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon jednog prethodnog dvojnog hemioterapijskog protokola na bazi platine koji je moguće uključivao terapiju održavanja, i koji su imali funkcionalni ECOG status od 0 ili 1. Dopuštena je bila i dodatna linija lečenja inhibitorom tirozin kinaze za pacijente sa poznatom mutacijom EGFR-a ili translokacijom ALK-a. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od tumor PD-L1 statusa. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnim autoimunskim oboljenjem, simptomatskom intersticijalnom bolešću pluća ili aktivnim metastazama na mozgu. Pacijenti sa lečenim metastazama na mozgu mogli su da učestvuju ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrednosti najmanje dve nedelje pre uključivanja u ispitivanje i ako su ili prestali da koriste kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona <10 mg dnevno.

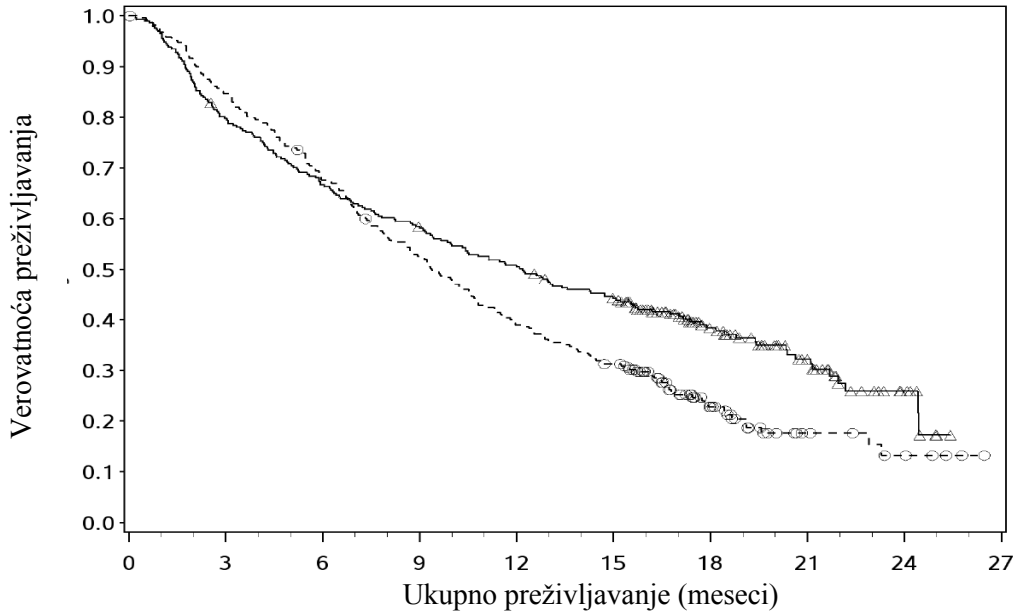
Ukupno 582 pacijenta su randomizovana u grupe koje su primale ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n=292), primenjen intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje, ili docetaksel (n=290) u dozi od 75 mg/m^2 svake treće nedelje. Terapija se nastavila sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnose terapiju. Procena tumora vršena je prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma. Primarna mera ishoda za efikasnost je bilo ukupno preživljavanje (OS). Ključne sekundarne mere ishoda za efikasnost su bile ORR i PFS, prema oceni ispitivača. Izvršene su i dodatne unapred definisane analize podgrupa radi ocenjivanja efikasnosti kod unapred utvrđenih nivoa tumorske ekspresije PD-L1 od 1%, 5% i 10%. Ocena prema pojedinačnim rasponima ekspresije PD-L1 nije bila uključena u unapred definisane analize zbog male veličine uzoraka unutar navedenih raspona.

Pre randomizacije sistematski su se prikupljali pre-studijski uzorci tkiva radi sprovođenja unapred planiranih analiza efikasnosti u odnosu na na tumorsku ekspresiju PD-L1. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se pomoću testa *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*.

Medijana starosti je bila 62 godine (raspon: 21-85), sa 34% pacijenata u starosnoj dobi ≥65 godina i 7% starosne dobi ≥75 godina. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (92%) i muškarci (55%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (31%) ili 1 (69%). Sedamdesetdevet procenata od pacijenata bili su bivši / aktivni pušači.

Kaplan-Meierove krive za OS prikazane su na Slici 15.

Slika 15: Kaplan-Meierove krive za OS (CA209057)



Broj pacijenata pod rizikom									
Nivolumab 3 mg/kg									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaksel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

——Δ—— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 190/292), medijana i 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - Docetaksel (događaji: 223/290), medijana i 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Rezultati studije su pokazali statistički značajno poboljšanje OS kod pacijenata randomizovanih da primaju nivolumab u odnosu na grupu koja je primala docetaksel, na osnovu unapred definisane međuanalize, gde je praćeno 413 događaja (93% od planiranog broja događaja za konačnu analizu). Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 20.

Tabela 20: **Rezultati efikasnosti (CA209057)**

	nivolumab (n = 292)	**docetaksel (n = 290)**
Predviđena uvodna analiza		
Minimum praćenje: 13,2 meseca		
Ukupno preživljavanje		
Događaji	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio[a]	0,73	
(95,92% CI)	(0,59; 0,89)	
p-vrednost[b]	0,0015	
Medijana (95% CI) meseci	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Stepen (95% CI) nakon 12 meseci	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Potvrđen objektivan odgovor	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Odnos šansi (95% CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-vrednost	0,0246	
Potpun odgovor (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Delimičan odgovor (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stablna bolest (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	17,15 (1,8 - 22,6^{+})	5,55 (1,2^{+} - 15,2^{+})
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,10 (1,2 - 8,6)	2,61 (1,4 - 6,3)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Događaji	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio	0,92	
95% CI	(0,77; 1,11)	
p-vrednost	0,3932	
Mediajna (95% CI) (meseci)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Stepen (95% CI) nakon 12 meseci	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Ažurirana analiza		
Minimum praćenja; 24,2 meseca		
Ukupno preživljavanje[c]		
Događaji (%)	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio[a]	0,75	
(95% CI)	(0,63; 0,91)	
Stepen (95% CI) nakon 24 meseca	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potvrđen objektivan odgovor	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Medijana trajanja odgovora		
meseci (raspon)	17,2 (1,8 – 33,7^{+})	5,6 (1,2^{+} - 16,8)

Preživljavanje bez progresije bolesti			
Stepen (95% CI) nakon 24 meseca	11,9 (8,3; 16,2)		1,0 (0,2; 3,3)
	Ažurirana analza		
	Minimum praćenja: 62,7 meseci		
Ukupno preživljavanje[d]			
Događaji	250 (85,6%)		279 (96,2%)
Hazard ratio		0, 70	
95% CI		(0,58; 0,83)	
Stepen (95% CI) nakon 60 meseci	14,0 (10,2; 18,3)		2,1 (0,9; 4,4)
Potvrđen objektivan odgovor	19,5%		12,4%
(95% CI)	(15,1; 24,5)		(8,8; 16,8)
Medijana trajanja odgovora			
Meseci (raspon)	17,2 (1,8; 70,4^{+})		5,6 (0,0^{+}-33,4)
Preživljavanje bez progresije bolesti			
Stepen (95% CI) nakon 60 meseci	7,5 (4,5; 11,4)		Svi pacijenti su ili doživeli progresiju bolesti, bili cenzurisani ili su izgubljeni tokom praćenja.

[a] Dobijeno iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika.
[b] p-vrednost dobijena je iz log-rang testa stratificiranog prema prethodnoj terapiji održavanja i liniji terapije; odgovarajući nivo značajnosti za granicu efikasnosti prema O'Brien-Flemingovoj metodi iznosi 0,0408.
[c] Šesnaest pacijenata (6%) randomizovanih da primaju docetaksel koji su u bilo kom trenutku prešli na terapiju nivolumabom.
[d] Sedamnaest pacijenata (6%) randomizovanih za docetaksel prebacivani su na terapiju nivolumabom u bilo kom trenutku.
"+" Označava cenzurisano opažanje.

Merljiva tumor PD-L1 ekspresija utvrđena je kod 79% pacijenata u grupi koja je primenjivala nivolumab i 77% pacijenata u docetaksel grupi. Nivoi tumor PD-L1 ekspresije su bili ujednačeni kod obe terapijske grupe (nivolumab u odnosu na docetaksel) kod svakog od unapred određenih nivoa tumorske ekspresije PD-L1: ≥1% (53% u odnosu na 55%), ≥5% (41% u odnosu na 38%) ili ≥10% (37% u odnosu na 35%).

Pacijenti sa tumor PD-L1 ekspresijom u svim unapred određenim nivoima ekspresije u grupi na terapiji nivolumabom su imali veću verovatnoću poboljšanja preživljavanja nego oni na terapiji docetakselom, dok je preživljavanje bilo slično kao i kod docetaksela kod pacijenata sa niskom tumor PD-L1 ekspresijom ili izostankom iste. Povećana ekspresija PD-L1 je bila povezana sa većim ORR-om. Slično kao i u celokupnoj populaciji, medijana trajanja odgovora povećala se kod nivolumaba u odnosu na docetaksel i kod pacijenata bez ekspresije PD-L1 (18,3 meseci u odnosu na 5,6 meseci) i kod onih koji su pokazivali ekspresiju PD-L1 (16,0 meseci u odnosu na 5,6 meseci).

U Tabeli 21 su sažeto prikazani rezultati ORR i OS prema tumor PD-L1 ekspresiji.

Tabela 21: ORR i OS prema tumor PD-L1 ekspresiji (CA209057)

PD-L1 ekspresija	**nivolumab**	**docetaksel**	
	ORR prema tumour PD-L1 ekspresiji		
	Minimum praćenja: 13,2 meseca		
			Odnos šansi (95% CI)
<1%	10/108 (9,3%)	15/101 (14,9%)	0,59 (0,22; 1,48)
	95% CI: 4,5; 16,4	95% CI: 8,6; 23,3	
≥1%	38/123 (30,9%)	15/123 (12,2%)	3,22 (1,60; 6,71)
	95% CI: 22,9; 39,9	95% CI: 7,0; 19,3	
≥1% do <10%[a]	6/37 (16,2%)	5/ 44 (11,4%)	1,51 (0,35; 6,85)

PD-L1 ekspresija	nivolumab	docetaksel	
ORR prema tumour PD-L1 ekspresiji			
Minimum praćenja: 13,2 meseca			
			Odnos šansi (95% CI)
	95% CI: 6,2; 32,0	95% CI: 3,8; 24,6	
≥10% do <50%[a]	5/20 (25,0%)	7/33 (21,2%)	1,24 (0,26; 5,48)
	95% CI: 8,7; 49,1	95% CI: 9,0; 38,9	
≥50%[a]	27/66 (40,9%)	3/46 (6,5%)	9,92 (2,68; 54,09)
	95% CI: 29,0; 53,7	95% CI: 1,4; 17,9	
OS prema tumor PD-L1 ekspresiji			
Minimum praćenja: 13,2 meseca			
	Broj događaja (broj pacijenata)		**Nestratifikovan hazard ratio (95% CI)**
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥1% do <10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥10% do <50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Ažurirana analiza			
Minimum praćenja: 24,2 meseca			
<1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Ažurirana analiza			
Minimum praćenja: 62,7 meseci			
<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* analiza; rezultate treba tumačiti uz oprez zbog malog uzorka u podgrupama i činjenice da u trenutku izrade analize test za određivanje ekspresije PD-L1 *IHC 28-8 pharma Dx* nije bio analitički validiran za nivoe ekspresije od 10% i 50%.

U toku prva 3 meseca smrt je nastupila kod većeg broja pacijenata u grupi na terapiji nivolumabom (59/292, 20,2%) u odnosu na onu kod koje se primenjivao docetaksel (44/290, 15,2%). Rezultati *post-hoc* eksplorativne multivarijantne analize ukazali su na to da pacijenti na terapiji nivolumabom koji imaju lošije prognostičke znake i/ili agresivnu bolest u kombinaciji sa nižim stepenom (<50%) ili izostankom tumorske ekspresije PD-L1 mogu imati povećan rizik od smrti tokom prva 3 meseca.

U analizama podgrupa, korisni efekti na preživljavanje u odnosu na docetaksel nisu primećeni kod pacijenata koji nikada nisu pušili, niti kod onih čiji je tumor imao aktivirajuće mutacije EGFR-a; međutim, zbog malog broja pacijenata ne mogu se doneti konačni zaključci na osnovu tih podataka.

Maligni pleuralni mezoteliom

Randomizovano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na hemioterapiju (CA209743)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg svake 2. nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 nedelja ispitivane su u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze 3 (CA209743). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (uzrasta od 18 ili više godina) koji su imali histološki potvrđen i prethodno nelečen maligni pleuralni mezoteliomom epiteloidnog ili drugog histološkog podtipa, koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, i koji nisu primili palijativnu radioterapiju u okviru 14 dana od prve primene ispitivane terapije. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od statusa tumorske ekspresije PD-L1.

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa primitivnim mezoteliomom peritoneuma, perikardijuma, testisa ili serozne ovojnice testisa (*tunica vaginalis*), intersticijskom plućnom bolešću, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva i moždanim metastazama (osim ako nisu bile hirurški resecirane ili lečene stereotaktičkom radioterapijom i nije došlo do njihovog daljeg razvoja u okviru 3 meseca pre uključivanja u ispitivanje). Randomizacija je bila stratifikovana prema histološkim karakteristikama (epiteloidni u odnosu na sarkomatoidni ili mešani histološki podtip) i polu (muški ili ženski).

Ukupno je 605 pacijenata bilo randomizovano za primanje nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (n = 303) ili hemioterapije (n = 302). Pacijenti u grupi lečenoj nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg primenjen intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svake 2 nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primenjenim intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svakih 6 nedelja u toku perioda do 2 godine.
Pacijenti u grupi lečenoj hemioterapijom primali su hemioterapiju tokom najviše 6 ciklusa (svaki ciklus trajao je 21 dan). Hemioterapija se sastojala od cisplatina u dozi od 75 mg/m^2 i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m^2, odnosno karboplatina (5 AUC) i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m^2.

Lečenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca. Lečenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je pacijent bio klinički stabilan i ako je prema oceni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Pacijenti koji su prekinuli lečenje kombinovanom terapijom zbog neželjene reakcije pripisane ipilimumabu mogli su preći na nivolumab u monoterapiji. Tumorske procene sprovodile su se svakih 6 nedelja tokom prvih 12 meseci nakon primjene prve doze ispitivane terapije, a zatim svakih 12 nedelja do progresije bolesti ili prekida lečenja ispitivanom terapijom.

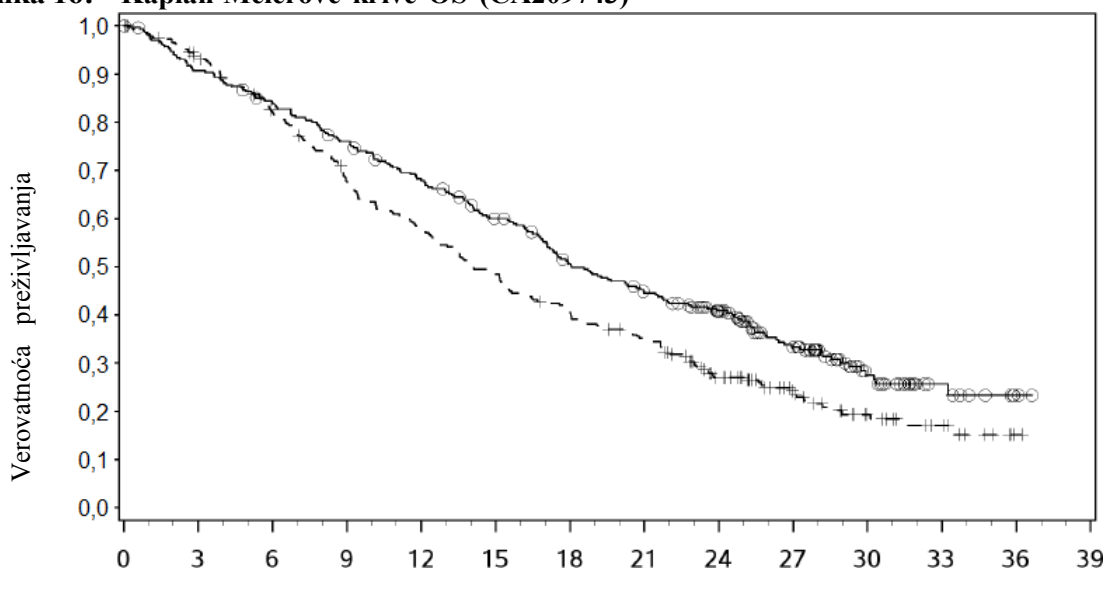
Sve lečene grupe u ispitivanju CA209743 su u načelu bile ujednačene, s obzirom na početne karakteristike. Medijana uzrasta bila je 69 godina (raspon: 25 - 89), pri čemu je 72% pacijenata imalo ≥ 65 godina, a njih 26% ≥ 75 godina. Većina pacijenata bilo je bele rase (85%) i muškarci (77%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (40%) ili 1 (60%), 80% pacijenata imalo je ekspresiju PD-L1 ≥ 1%, a njih 20% ekspresiju PD-L1 < 1%, 75% pacijenata imalo je epiteloidni, a njih 25% drugi histološki podtip.

Primarna mera ishoda za efikasnost u ispitivanju CA209743 bio je OS. Ključne sekundarne mere ishoda za efikasnnost bile su PFS, ORR i trajanje odgovora prema proceni Blinded Independent Central Review (BICR), na osnovu modifikovanih RECIST kriterijuma za pleuralni mezoteliom. Opisne analize za te sekundarne mere ishoda prikazane su u Tabeli 22.

Prema unapred utvrđenoj interim analizi sprovedenoj nakon što je primećeno 419 događaja (89% planiranog broja događaja za završnu analizu), ovo ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS kod pacijenata randomizovanih za primanje nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom, u poređenju sa onima randomizovanim za primanje hemioterapije. Minimalno praćenje za analizu OS iznosilo je 22 meseca.

Rezultati za efikasnost prikazani su na Slici 16 i u Tabeli 22.

Slika 16: Kaplan-Meierove krive OS (CA209743)



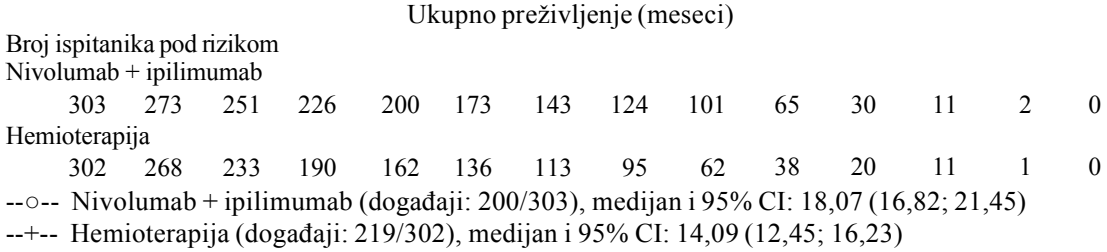


Tabela 22: Rezultati efikasnosti (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)		**hemioterapija (n = 302)**
Ukupno preživljavanje			
Događaji	200 (66%)		219 (73%)
Hazard ratio (96,6% CI)[a]		0,74 (0,60; 0,91)	
Stratifikovana log-rank p-vrednost[b]		0,002	
Medijana (meseci)[c] (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca[c]	41% (35,1, 46,5)		27% (21,9, 32,4)
Preživljenje bez progresije bolesti			
Događaji	218 (72%)		209 (69%)
Hazard ratio (95% CI)[a]		1,0 (0,82; 1,21)	
Medijana (meseci)[c] (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)
Stopa ukupnog odgovora	40%		43%
(95% CI)	(34,1, 45,4)		(37,1; 48,5)
Potpun odgovor (CR)	1,7%		0
Delimičan odgovor (PR)	38%		43%
Trajanje odgovora			
Medijana (meseci)[c] (95% CI)	11,0 (8,1; 16,5)		6,7 (5,3; 7,1)

[a] Stratifikovan Coxov model proporcionalnog hazarda.
[b] p-vrednost se upoređivala sa dodeljenim alpha od 0,0345 za ovu interim analizu
[c] Procena prema Kaplan-Meier-u.

Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 44,2% pacijenata u grupi lečenoj kombinovanom terapijom i 40,7% onih koji su primali hemioterapiju. Naknadnu imunoterapiju (uključujući antitela na PD-1, PD-L1 i CTLA-4) primilo je 3,3% pacijenata u grupi lečenoj kombinovanom terapijom i 20,2% onih koji su primali hemioterapiju.

U Tabeli 23 sažeto su prikazani rezultati za efikasnost (OS, PFS i ORR) prema histološkom podtipu u unapred utvrđenim analizama podgrupa.

Table 23: Rezultati efkasnosti prema histološkom podtipu (CA209743)

	Epitelioidni (n = 471)	**Neepteloidni (n = 134)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	hemioterapija (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	hemioterapija (n = 67)
Ukupno preživljavanje				
Događaji	157	164	43	55
Hazard ratio (95% CI)[a]	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medijana (meseci) (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)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Preživljavanje bez progresije				
Hazard ratio (95% CI)[a]	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Medijana (meseci)) (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)
Stopa ukupnog odgovora (95% CI)[b]	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Trajanje odgovora Medijana (meseci) (95% CI)[c]	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

[a] Hazard ratio na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proprcionalnih rizika.
[b] Interval pouzdanosti na osnovu Clopper-ove i Pearson-ove metode
[c] Medijana izračunata primenom Kaplan-Meier metode

U tabeli 24 sažeto su prikazani rezultati efikasnosti (OS, PFS, i ORR) prema početnoj ekspresiji tumora PD-L1 u unapred utvrđenim analizama za podgrupe.

Table 24: Rezultati efikasnosti prema ekspresiji tumora PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	hemioterapija (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	hemioterapija (n = 219)
Ukupno preživljavanje				
Događaji	40	58	150	157
Hazard ratio (95% CI)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medijana (meseci) (95% CI)[b]	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Preživljavanje bez progresije bolesti				
Hazard ratio (95% CI)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medijana (meseci) (95% CI)[b]	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)

Stopa ukupnog odgovora	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(95% CI)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(37,6; 51,1)

[a] Hazard ratio na osnovu nestratifikovanog Coxovog modela proprcionalnih rizika.
[b] Medijana izračunata primenom Kaplan-Meier metode
[c] Interval pouzdanosti na osnovu Clopper-ove i Pearson-ove metode

U ispitivanje CA209743 bilo je uključeno ukupno 157 pacijenata sa MPM starosti od ≥ 75 godina (78 pacijenata u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i 79 pacijenata u grupi lečenoj hemioterapijom). U toj ispitivanoj podgrupi HR za OS iznosio je 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) uz nivolumab u kombinaciji as ipilimumabom u odnosu na hemioterapiju. Kod pacijenata starosti od 75 ili više godina zabeležena je viša stopa ozbiljnih neželjenih reakcija i prekida terapije zbog neželjenih reakcija u odnosu na sve pacijente koji su primali nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (videte odeljak 4.8). Međutim, zbog same istraživačke prirode ove analize podgrupa, ne mogu se izvesti definitivni zaključci.

Karcinom ćelija bubrega

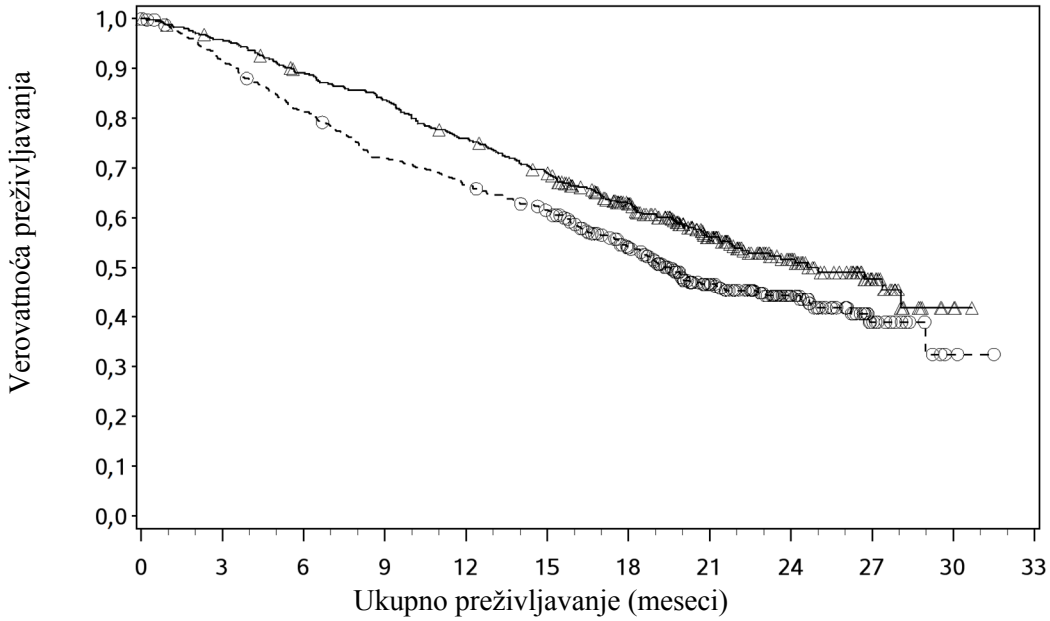
Randomizovana studija faze 3 nivolumab monoterapije u odnosu na everolimus (CA209025)
Bezbednost i efikasnost monoterapije nivolumaba u dozi od 3 mg/kg za terapiju uznapredovalog karcinoma ćelija bubrega (RCC) ispitivana je u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209025). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (starosti od 18 ili više godina) kod kojih je došlo do progresije bolesti tokom ili nakon 1 ili 2 prethodna režima lečenja antiangiogenim lekovima i ne više od ukupno 3 prethodna režima sistemskog lečenja. Pacijenti su morali da imaju funkcionalni status prema Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) od ≥70%. Pacijenti su uključeni u ispitivanje nezavisno od tumor PD-L1 statusa. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa prethodnim ili postojećim metastazama na mozgu, pacijenti koji su prethodno lečeni mTOR inhibitorima (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), ili pacijenti sa aktivnim autoimunskim oboljenjem ili medicinskim stanjima koja zahtevaju terapiju sistemskim imunosupresivima.

Ukupno 821 pacijent je randomizovan da prima ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n=410), intravenski tokom 60 minuta svake druge nedelje ili everolimus (n=411) u dozi od 10 mg na dan, per os. Terapija se nastavila sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese terapiju. Prva procena tumora vršena je 8 nedelja nakon randomizacije, a zatim svakih 8 nedelja tokom prve godine, pa svakih 12 nedelja do progresije bolesti ili prestanka lečenja, zavisno od toga šta je nastupilo kasnije. Procene tumora nakon prestanka lečenja i dalje su se radile kod onih pacijenata koji su prekinuli terapiju iz nekog drugog razloga osim progresije. Terapija nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač u skladu sa verzijom 1.1 RECIST kriterijuma bila je dopuštena ako je pacijent imao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivan lek, prema oceni ispitivača. Primarna mera ishoda za efikasnost je bio OS. Sekundarne mere ishoda za efikasnost uključivale su ORR i PFS, prema oceni ispitivača.

Polazne karakteristike su u principu bile ujednačene kod obe grupe. Medijana starosne dobi iznosila je 62 godine (raspon: 18 - 88), sa 40% pacijenata starosne dobi od ≥65 godina i 9% starosne dobi od ≥75 godina. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (75%) i muškarci (88%). Zastupljene su bile sve grupe rizika prema kriterijumima Memorijalnog centra za rak Sloan Kettering (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC); 34% pacijenata imalo je početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 66% imalo početni KPS od 90 do 100%. Većina pacijenata (72%) prethodno je bila lečena jednom antiangiogenom terapijom. Medijana vremena od početne dijagnoze do randomizacije iznosila je 2,6 godina i u grupi lečenoj nivolumabom i u onoj koja je primala everolimus. Medijana trajanja terapije iznosila je 5,5 meseci (raspon: 0 - 29,6^{+} meseci) kod pacijenata lečenih nivolumabom odnosno 3,7 meseci (raspon: 6 dana – 25,7^{+} meseci) kod pacijenata koji su lečeni everolimusom.
Terapiju nivolumabom nakon progresije nastavilo je 44% pacijenata.

Kaplan-Meierove krive za OS prikazane su na Slici 17.

Slika 17: Kaplan-Meierove krive za OS (CA209025)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

——Δ—— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 183/410), medijana i 95% CI: 25,00 (21,75; ND)
- - -❍- - - Everolimus 10 mg (događaji: 215/411), medijana i 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

U trenutku izrade prethodno definisane analize, nakon što je primećeno 398 događaja (70% planiranog broja događaja za završnu analizu), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a kod pacijenata randomizovanih da primaju nivolumab u odnosu na one koji su primali everolimus (Tabela 25 i Slika 17). Korisni efekti na OS bili su opaženi nezavisno od nivoa tumor PD-L1 ekspresije.
Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 25.

Tabela 25: **Rezultati efikasnosti (CA209025)**

	nivolumab (n = 410)		**everolimus (n = 411)**
Ukupno preživljavanje			
Događaji	183 (45%)		215 (52%)
Hazard ratio		0,73	
98,52% CI		(0,57; 0,93)	
p-vrednost		0,0018	
Medijana (95% CI)	25,0 (21,7; NP)		19,6 (17,6; 23,1)
Stepen (95% CI)			
nakon 6 meseci	89,2 (85,7; 91,8)		81,2 (77,0; 84,7)
nakon 12 meseci	76,0 (71,5; 79,9)		66,7 (61,8; 71,0)
Objektivan odgovor	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)
Odnos šansi (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)	
p-vrednost		< 0,0001	
Potpun odgovor	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Delimičan odgovor	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Stabilna bolest	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Medijana trajanja odgovora			
Meseci (raspon)	11,99 (0,0-27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}-22,2^{+})
Medijana vremena do odgovora			
Meseci (raspon)	3,5 (1,4-24,8)		3,7 (1,5-11,2)
Preživljavanje bez progresije bolesti			
Događaji	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Hazard ratio		0,88	
95% CI		(0,75; 1,03)	
p-vrednost		0,1135	
Medijana (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)

"+" označava cenzurisano opažanje.
NP = ne može se proceniti

Medijana vremena do nastupa objektivnog odgovora iznosila je 3,5 meseci (raspon: 1,4 - 24,8 meseci) nakon početka lečenja nivolumabom. Četrdesetdevet (47,6%) ispitanika je imalo odgovor, čije je trajanje bilo u rasponu od 0,0 - 27,6^{+} meseci.

Ukupno preživljavanje moglo bi vremenom biti praćeno poboljšanjem simptoma povezanih sa bolešću i kvalitetom života nevezano za specifičnu bolest, kako je procenjeno validiranim i pouzdanim skalama iz upitnika za procenu simptoma povezanih sa bolešću (indeks za simptome bubrega) radi funkcionalne procene terapije za rak (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*, FKSI-DRS) i EuroQol EQ-5D. Prividno značajno poboljšanje simptoma (minimalna bitna razlika = promena FKSI-DRS rezultata za 2 boda; p<0,001) i vreme do poboljšanja (Koeficijent rizika =1,66 [1,33; 2,08], p<0,001) bili su značajno bolji kod pacijenata lečenih nivolumabom. Kako su obe ispitivane grupe primale aktivnu terapiju, podatke o kvalitetu života treba tumačiti u kontekstu otvorenog dizajna studije i razmatrati ih uz oprez.

Studija bezbednosti, faza 3b/4 (CA209374)
Studija CA209374 omogućila je dodatne podatke o bezbednosti leka i dodatne opisne podatke o efikasnosti leka. Studija je bila otvoreno ispitivanje bezbednosti leka, faza 3b/4 kod pacijenata na monoterapiji nivolumabom (240 mg svake druge nedelje) za terapiju uznapredovalog ili mestatskog RCC (n=142), uključujući 44 pacijenta sa karcinomom bubrega koji po histološkom tipu ne pripada svetloćelijskom karcinomu.

Kod osoba sa karcinomom bubrega koji po histološkom tipu ne pripada svetloćelijskom karcinomu, nakon minimum praćenja od oko 16,7 meseci, ORR je bio 13,6%, a medijana vremena do odgovora 10,2 meseci. Klinička aktivnost je primećena bez obzira na status PD-L1 tumorske ekspresije.

Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom vs. sunitinib (CA209214)
Bezbednost i efikasnost kombinovane primene nivolumaba 3 mg/kg sa ipilimumabom 1 mg/kg u terapiji uznapredovalog/metastatskog RCC ispitivani su u otvorenoj, randomizovanoj studiji faze 3 (CA209214). U studiju su bili uključeni pacijenti (18 godina i stariji) sa prethodno nelečenim uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bubrega koji je po histološkom tipu bio svetloćelijski karcinom. Populacija za primarnu ocenu efikasnosti obuhvatala je pacijente sa umerenim ili nepovoljnim rizikom sa najmanje jednim ili više od ukupno 6 prognostičkih faktora prema kriterijiumima Međunarodnog konzorcijuma za bazu podataka o metastatskom RCC-u (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) (manje od jedne godine od početne
dijagnoze karcinoma ćelija bubrega do randomizacije, funkcionalni status prema Karnofskom <80%, vrednost hemoglobina ispod donje granice normale, korigovana vrednost kalcijuma veća od 10 mg/dL, broj trombocita iznad gornje granice normale i apsolutni broj neutrofila iznad gornje granice normale). Pacijenti su bili uključeni u studiju bez obzira na status PD-L1 tumorske ekspresije. U studiji nisu uključeni pacijenti sa funkcionalnim statusom prema Karnofskom < 70%, kao ni pacijenti sa prethodnim ili aktivnim metastazama u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja zahtevaju lečenje sistemskim imunosupresivima. Pacijenti su bili stratificirani prema prognostičkom rezultatu na osnovu IMDC kriterijuma i regiji.

U studiji je randomizovano ukupno 1096 pacijenata, od kojih je 847 imalo RCC sa umerenim/nepovoljnim rizikom i primalo ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n=425) intravenski tokom 60 minuta u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg intravenski tokom 30 minuta svake 3. nedelje za prve 4 doze, nakon čega je nastavljena monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svake 2. nedelje, ili sunitinibom (n=422) u dozi od 50 mg na dan primenjen peroralno tokom 4 nedelje, nakon čega je sledila pauza od 2 nedelje, u svakom ciklusu.
Lečenje je nastavljeno sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese lečenje. Prva ocena tumora izvršena je 12 nedelja nakon randomizacije, a nakon toga se vršila svakih 6 nedelja tokom prve godine pa onda svakih 12 nedelja do progresije bolesti ili prestanka lečenja, u zavisnosti od toga šta je nastupilo kasnije. Lečenje nakon početne progresije koju je potvrdio ispitivač prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma bilo je dopušteno ako je pacijenta imao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lek, prema oceni ispitivača. Primarne mere ishoda za efikasnost bile su OS, ORR i PFS prema oceni BICR kod pacijenata sa umerenim/ nepovoljnim rizikom.

Početne karakteristike su bile ravnomerno raspoređene u obe grupe. Medijana životne dobi je bila 61 godina (raspon: 21 - 85), sa 38% pacijenata ≥ 65 godina i 8% ≥ 75 godina. Većina pacijenata su bili muškarci (73%) i belci (87%); 31% pacijenata je imalo početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 69% imalo početni KPS od 90 do 100%. Medijana vremena od početne dijagnoze do randomizacije iznosila je 0,4 godine i u grupi lečenoj nivolumabom 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom 1 mg/kg, kao i u grupi koja je primala sunitinib. Medijana trajanja terapije bila je 7,9 meseci (raspon: 1 dan – 21,4^{+} meseca) kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju nivolumaba sa ipilimumabom, odnosno 7,8 meseci (raspon: 1 dan – 20,2^{+} meseca) kod pacijenata koji su primali sunitinib. Lečenje nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom nastavljeno je nakon progresije kod 29% pacijenata.

Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa umerenim/nepovoljnim rizikom prikazani su u Tabeli 26 (primarna analiza sa minimalnim praćenjem od 17,5 meseci i sa minimalnim praćenjem od 60 meseci) I slici 18 (minimalno praćenje 60 meseci).

Rezultati OS u dodatnoj deskriptivnoj analizi koja je sprovedena nakon minimalnog praćenja od 60 meseci pokazuju rezultate koji su u skladu sa prvobitnom primarnom analizom.

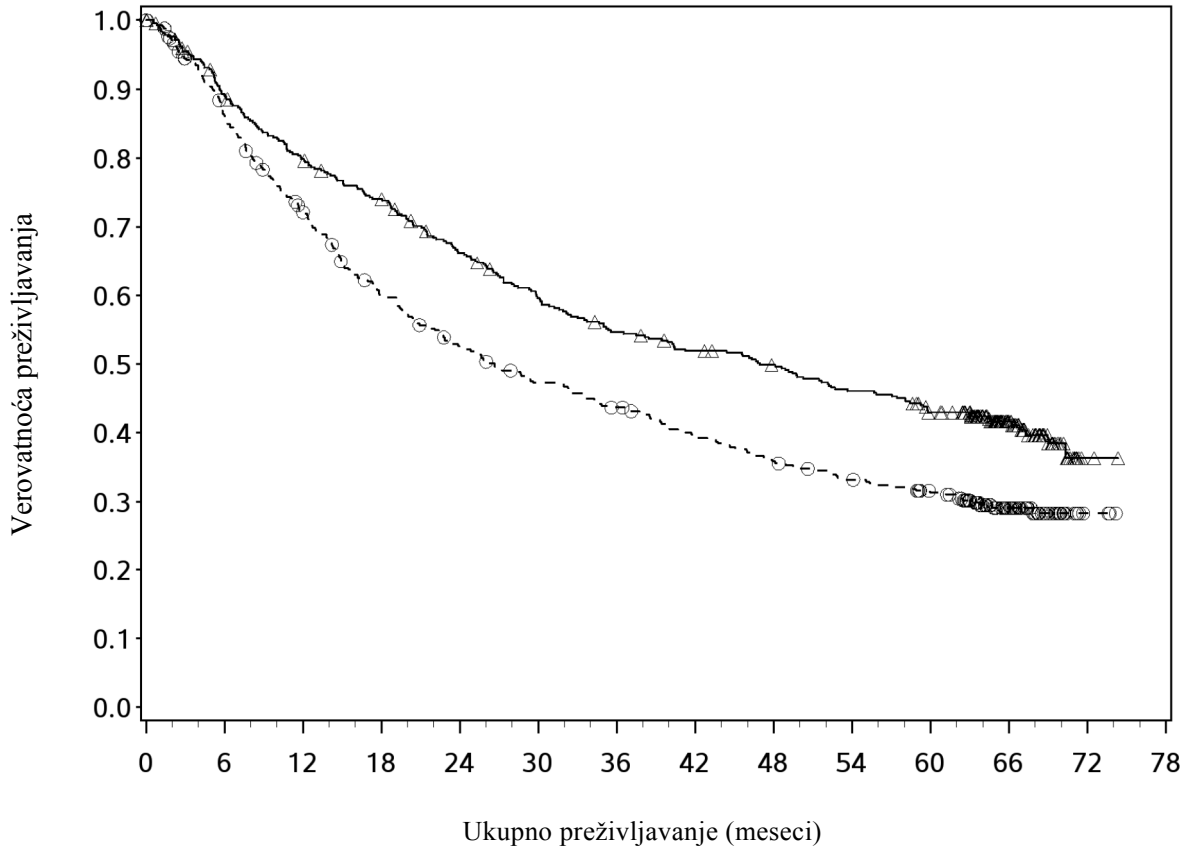
Tabela 26: **Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa umerenim/nepovoljnim rizikom (CA209214)**

	Nivolumab+ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
	Primarna analiza Minimalno praćenje: 17,5 meseci		
Ukupno preživljavanje			
Događaji	140 (33%)		188 (45%)
Hazard ratio[a]		0,63	
99,8% CI		(0,44; 0,89)	
p-vrednost[b,c]		< 0,0001	
Medijana (95% CI)	NP (28,2; NP)		25,9 (22,1; NP)
Stepen (95% CI)			
nakon 6 meseci	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
nakon 12 meseci	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Preživljavanje bez progresije bolesti			
Događaji	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Hazard ratio[a]		0,82	
95% CI		(0,64; 1,05)	
p-vrednost[b,h]		0,0331	
Medijana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potvrđen objektivan odgovor (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Razlika u ORR (95% CI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
p-vrednost[e,f]		< 0,0001	
Potpun odgovor	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Delimičan odgovor	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Stabilna bolest	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Medijana trajanja odgovora			
Meseci (raspon)	NP ($1,4^{+}$ - $25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$ - $23,6^{+}$)
Medijana vremena do odgovora			
Meseci (raspon)	2,8 (0,9 - 11,3)		3,0 (0,6 - 15,0)
	Ažurirana analiza* Minimalno praćenje: 60 meseci		
Ukupno peživljavanje			
Događaji	242 (57%)		282 (67%)
Hazard ratio[a]		0,68	
95% CI		(0.58, 0.81)	

Medijana (95% CI)	46.95 (35.35, 57.43)	26.64 (22.08, 33.54)
Stepen (95% CI)		
nakon 24 meseca	66.3 (61.5, 70.6)	52.4 (47.4, 57.1)
nakon 36 meseci	54.6 (49.7, 59.3)	43.7 (38.7, 48.5)
nakon 48 meseci	49.9 (44.9, 54.6)	35.8 (31.1, 40.5)
nakon 60 meseci	43.0 (38.1, 47.7)	31.3 (26.8, 35.9)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Događaji	245 (57.6%)	253 (60.0%)
Hazard ratio[a]	0.73	
95% CI	(0.61, 0.87)	
Median (95% CI)	11.6 (8.44, 16.63)	8.3 (7.03, 10.41)
Potvrđen objektivan odgovor (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Razlika u ORR (95% CI)[d]	16,2 (10.0, 22.5)	
Potpuni odgovor	48 (11.3%)	9 (2.1%)
Delimičan odgovor	131 (30.8%)	104 (24.6%)
Stabilna bolest	131 (30.8%)	187 (44.3%)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	NP (50.89-NP)	19.38 (15.38-25.10)
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,8 (0,9 – 35,0)	3,1 (0,6 – 23,6)

[a] Na osnovu stratificiranog modela proporcionalnih rizika.
[b] Na osnovu stratificiranog log-rang testa.
[c] p-vrijednost upoređena je s alfom od 0,002 radi postizanja statističkog značaja.
[d] Razlika prilagođena prema stratumima.
[e] Na osnovu stratificiranog DerSimonian-Lairdovog testa.
[f] p-vrijednost upoređena je s alfom od 0,001 radi postizanja statističkog značaja.
[g] Izračunato korišćenjam Kaplan-Meierove metode.
[h] p-vrijednost upoređena je s alfom od 0,009 radi postizanja statističkog značaja.
"+" označava cenzurisano opažanje.
NP = ne može se proceniti
* Opisna analiza na dan preseka: 26-Feb-2021.

Slika 18: Kaplan-Meierova kriva za OS kod pacijenata sa umerenim/nepovoljnim rizikom (CA209214) – Minimalno praćenje od 60 meseci



Broj ispitanika sa rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

——Δ—— Nivolumab + ipilimumab (događaji: 242/425), medijana i 95,0% CI: 46.95 (35.35, 57.43)

- - -❍- - - Sunitinib (događaji: 282/422), medijana i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Analiza ažuriranih opisnih podataka za OS izvršena je kada su svi pacijenti bili praćeni najmanje 24 meseca. U trenutku vršenja analize hazard ratio iznosio je 0,66 (99,8% CI: 0,48 - 0,91), sa 166/425 događaja u grupi lečenoj kombinovanom terapijom i 209/422 događaja u grupi lečenoj sunitinibom. Kod pacijenata sa umerenim/ nepovoljnim rizikom primećeno je poboljšaje OS u grupi koja je primala kombinovanu terapiju nivolumaba sa ipilimumabom u odnosu na grupu koja je primala sunitinib, bez obzira na tumor PD-L1 ekspresiju. Medijana OS kod tumor PD-L1 ekspresije ≥ 1% nije dostignuta za kombinovanu terapiju nivolumaba sa ipilimumabom, a za sunitinib je bila 19,61 meseci (HR = 0,52; 95% CI: 0,34, 0,78). Za tumorsku ekspresiju PD L1 < 1%, medijana OS je bila 34,7 meseci za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom, a bila je 32,2 meseca u kraku koji je primao sunitinib (HR = 0,70; 95% CI: 0,54, 0,92).

U studiji CA209214 je takođe randomizovano 249 pacijenata sa povoljnim rizikom prema IMDC kriterijumima, da primaju nivolumab sa ipilimumabom (n=125) ili sunitinib (n=124). Ovi pacijenti nisu razmatrani u okviru populacije za primarnu ocenu efikasnosti. Sa minimalnim praćenjem od 24 meseca, hazard ratio za OS kod pacijenata sa povoljnim rizikom koji su primali nivolumab u

kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na one koji su primali sunitinib iznosio je 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Sa minimalnim praćenjem od 60 meseci, HR za OS je bio 0,94 (95% CI: 0,65, 1,37).

Nema podataka o primeni nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom za prvu liniju lečenja RCC-a kod pacijenata koji su imali tumor histološkog tipa različitog od svetloćelijskog.

Pacijenti ≥ 75 godina činili su 8% svih pacijenata sa umjerenim/nepovoljnim rizikom u studiji CA209214, a kombinacija nivolumaba i ipilimumaba pokazala je brojčano manji efekat na OS (HR: 0,97, 95% CI: 0,48; 1,95) u toj podgrupi nego u celokupnoj populaciji, uz minimalno praćenje od 17,5 meseci. Zbog male veličine te podgrupe, iz navedenih se podataka ne mogu izvesti definitivni zaključci.

Randomizovano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom vs. sunitinib (CA2099ER)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 240 mg u kombinaciji sa kabozantinibom u dozi od 40 mg za prvu liniju lečenja uznapredovalog/metastatskog RCC-a ispitivane su u randomizovanoj, otvorenoj studiji faze 3 (CA2099ER). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (uzrasta od 18 ili više godina) koji su imali uznapredovali ili metastatski RCC sa svetloćelijskom komponentom, funkcionalni status prema Karnofskom (KPS) ≥ 70% i merljivu bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma, nezavisno od PD-L1 statusa ili grupi rizika prema IMDC kriterijumima. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa autoimunom bolešću ili drugim medicinskim stanjima koja zahtevaju lečenje sistemskim imunosupresivima, pacijenti koji su prethodno lečeni antitelima na PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 ili CTLA-4, pacijenti sa loše kontrolisanom hipertenzijom uprkos antihipertenzivnoj terapiji, aktivnim moždanim metastazama i nekontrolisanom insuficijencijom nadbubrežne žlezde. Pacijenti su bili stratifikovani prema prognostičkom rezultatu na osnovu IMDC kriterijuma, tumorskoj ekspresiji PD-L1 i regiji.

Ukupno je 651 pacijent bio randomizovan za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg (n = 323) intravenski svake 2 nedelje u kombinaciji s kabozantinibom u dozi od 40 mg jednom dnevno peroralno ili sunitiniba (n = 328) u dozi od 50 mg na dan peroralno tokom 4 nedelje, nakon čega je sledila pauza od 2 nedelje. Lečenje se nastavilo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, uz primenu nivolumaba tokom najviše 24 meseca. Lečenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma bilo je dopušteno ako je pacijent ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lek, prema oceni ispitivača. Prva procena tumora nakon početka lečenja sprovedena je 12 nedelja (± 7 dana) nakon randomizacije. Daljnje procene tumora sprovodile su se svakih 6 nedelja (± 7 dana) do 60. nedelje, a zatim svakih 12 nedelja (± 14 dana) do radiografske progresije bolesti, koju je morala da potvrdi nezavisna centralna komisija (BICR). Primarna mera ishoda za efikasnost bio je PFS prema oceni BICR-a. Dodatna merila efikasnosti uključivala su OS i ORR kao ključne sekundarne mere ishoda.

Osnovne karakteristike su uglavnom bile uravnotežene u obe grupe. Medijana uzrasta iznosila je 61 godinu (raspon: 28-90), uz 38,4% pacijenata starosti od ≥ 65 godina i 9,5% starosti od ≥ 75 godina. Većina pacijenata bili su muškarci (73,9%) i pacijenti bele rase (81,9%). Osam posto (8%) pacijenata bili su Azijati, 23,2% bolesnika imalo je početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 76,5% imalo početni KPS od 90 do 100%. Prema IMDC kriterijumima 22,6% pacijenata pripadalo je kategoriji niskog rizika, 57,6% kategoriji umerenog rizika, a 19,7% kategoriji visokog rizika. Što se tiče tumorske ekspresije PD-L1, kod 72,5% pacijenata ona je iznosila < 1% ili je bila neodređena, dok je 24,9% pacijenata imalo ekspresiju PD-L1 ≥ 1%; 11,5% pacijenata imalo je tumore sarkomatoidnih karakteristika. Medijana trajanja lečenja iznosila je 14,26 meseci (raspon: 0,2 - 27,3 meseca) kod pacijenta lečenih nivolumabom u kombinaciji sa kabozantinibom i 9,23 meseca (raspon: 0,8 - 27,6 meseci) kod pacijenata lečenih sunitinibom.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajan koristan učinak na PFS, OS i ORR kod pacijenata randomizovanih za primanje nivolumaba u kombinaciji sa kabozantinibom u poređenju sa onima koji su primali sunitinib. Rezultati za efikasnost iz primarne analize (minimalno praćenje od 10,6 meseci; medijana praćenja od 18,1 meseca) prikazani su u Tabeli 27.

Tabela 27: **Rezultati efikasnosti (CA2099ER)**

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)		**sunitinib (n = 328)**
Preživljenje bez progresije bolesti			
Događaji	144 (44,6%)		191 (58,2%)
Hazard ratio[a]		0,51	
95% CI		(0,41; 0,64)	
p-vrijednost[b,c]		< 0,0001	
Medijana (95% CI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)		8,31 (6,97; 9,69)
Ukupno preživljenje			
Događaji	67 (20,7%)		99 (30,2%)
Hazard ratio[a]		0,60	
98,89% CI		(0,40; 0,89)	
p-vrednost[b,c,e]		0,0010	
Medijana (95% CI)	NP		NP (22,6; NP)
Stepen (95% CI)			
Nakon 6 meseci	93,1 (89,7; 95,4)		86,2 (81,9; 89,5)
Potvrđen objektivan odgovor (BICR)	180 (55,7%)		89 (27,1%)
(95% CI)[f]	(50,1; 61,2)		(22,4; 32,3)
Razlika u ORR-u (95% CI)[g]		28,6 (21,7; 35,6)	
p-vrednost[h]		< 0,0001	
Potpuni odgovor	26 (8,0%)		15 (4,6%)
Delimičan odgovor	154 (47,7%)		74 (22,6%)
Stabilna bolest	104 (32,2%)		138 (42,1%)
Medijana trajanja odgovora[d]			
Meseci (raspon)	20,17 (17,31; NP)		11,47 (8,31; 18,43)
Medijana vremena do odgovora			
Meseci (raspon)	2,83 (1,0 – 19,4)		4,17 (1,7 – 12,3)

[a] Stratifikovan Coxov model proporcionalnih hazarda. Hazard ratio odnosi se na nivolumab i kabozantinib u odnosu na sunitinib.
[b] Log-rank test stratifikovan prema prognostičkom rezultatu za rizik prema IMDC kriterijumima (0, 1-2, 3-6), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (≥ 1% naspram < 1% ili neodređena) i regiji (SAD/Kanada/Zapadna Evropa/Severna Evropa, ostatak sveta) koji su uneseni u IRT (engl. *Interactive Response Technology*) sistem.
[c] Dvostrane p-vrednosti iz stratifikovanog standardnog log-rang testa.
[d] Na osnovu procena prema Kaplan-Meieru.
[e] Granična vrednost za statističku značajnost je p < 0,0111.
[f] CI prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
[g] Razlika u stopi objektivnog odgovora prilagođena za stratume (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) prema DerSimonianu i Lairdu.
[h] Dvostrana p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog(CMH) testa.
NP = ne može se proceniti

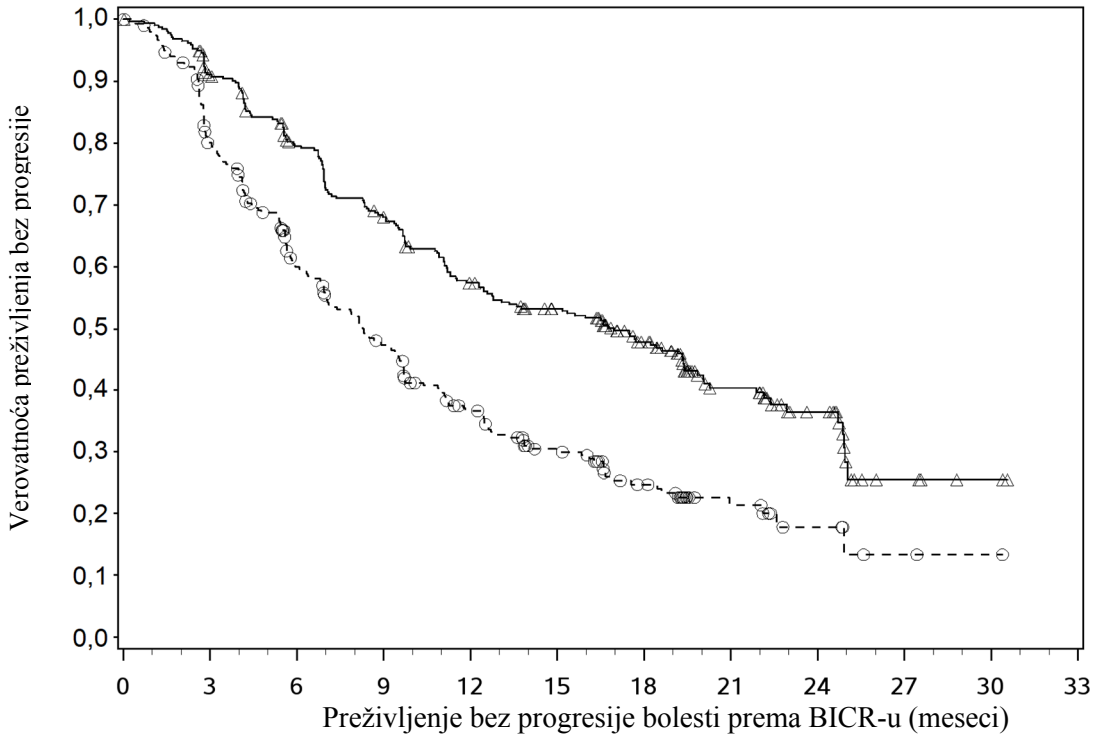
Primarna analiza PFS-a uključivala je cenzuru za novu terapiju za lečenje raka (Tabela 26). Rezultati za PFS sa i bez cenzure bili su dosledni.

Koristan učinak na PFS u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom u odnosu na grupu lečenu sunitinibom uočen je nezavisno od kategorije rizika prema IMDC kriterijumima. Medijana PFS-a u grupi niskog rizika nije postignuta uz nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom, dok je u grupi lečenoj sunitinibom iznosila 12,81 mesec (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medijana PFS-a u grupi umerenog rizika iznosila je 17,71 mesec uz nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom i 8,38 meseci u grupi koja je primala sunitinib (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Medijana PFS-a u grupi visokog rizika iznosila je 12,29 meseci uz nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom i 4,21 meseci u grupi koja je primala sunitinib (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Koristan učinak na PFS u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom u odnosu na grupu lečenu sunitinibom uočen je nezavisno od tumorske ekspresije PD-L1. Medijana PFS-a kod tumorske ekspresije PD-L1 ≥ 1% iznosila je 13,08 meseci uz nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom i 4,67 meseci u grupi koja je primala sunitinib (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Medijana PFS-a za tumorsku ekspresiju PD-L1 < 1% iznosila je 19,84 meseca uz nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom i 9,26 meseci u grupi koja je primala sunitinib (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Analiza ažuriranih podataka o PFS-u i OS-u provedena je nakon što su svi pacijenti bili praćeni minimalno 16,0 meseci, a medijana praćenja iznosila je 23,5 meseci (videti Slike 19 i 20). Hazard ratio za PFS iznosio je 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Hazard ratio za OS iznosio je 0,66 (95 CI: 0,50; 0,87). Analiza ažuriranih podataka efikasnosti (PFS i OS) u podgrupama prema kategorijama rizika na osnovu IMDC kriterijuma i podgrupama prema nivou ekspresije PD-L1 potvrdila je originalne rezultate. U analizi ažuriranih podataka postignuta je medijana PFS-a u grupi niskog rizika.

Slika 19: Kaplan-Meierove krive za PFS (CA2099ER)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kabozantinib

323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0

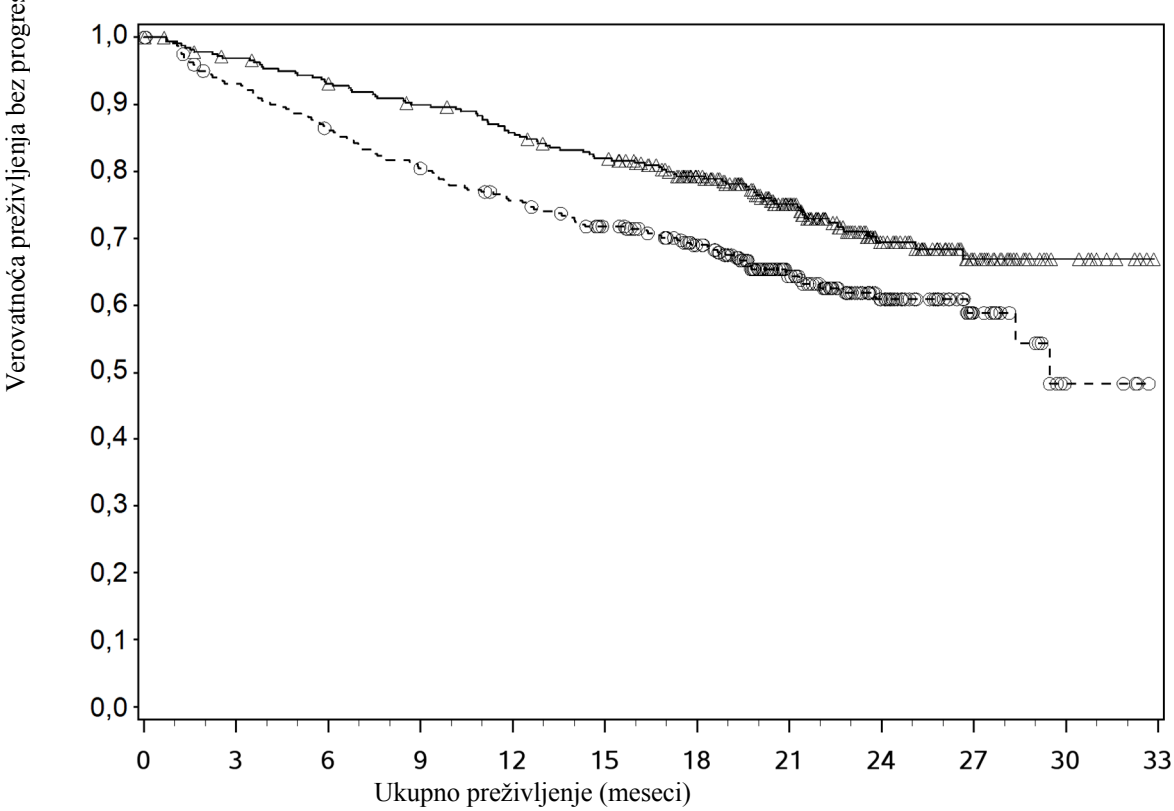
Sunitinib

328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

Nivolumab + kabozantinib (događaji: 175/323), medijana i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)

Sunitinib (događaji: 206/328), medijana i 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

ika 20: Kaplan-Meierove krive za OS (CA2099ER)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kabozantinib

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

Nivolumab + kabozantinib (događaji: 86/323), medijana i 95% CI: NP

Sunitinib (događaji: 116/328), medijana i 95% CI: 29,47 (28,35; NP)

Klasičan Hodgkinov limfom

Bezbednost i efikasnost primene monoterapije nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u terapiji relapsa ili refraktornog oblika kHL nakon ASCT i terapije brentuksimab vedotinom je procenjivana u dve multicentrične, otvorene studije kod grupe pacijenata (CA209205 i CA209039).

Studija CA209205 je otvorena, multi-kohort studija faze 2 primene nivolumaba kod jedne grupe pacijenata sa kHL. U studiju je bilo uključeno 243 pacijenta sa prethodnim ASCT: kohort A studijaje uključivala 63 (26%) pacijenata koji nisu prethodno primali brentuksimab vedotin; kohort B studija uključila je 80 (33%)

pacijenata koji su prethodno primali brentuksimab vedotin nakon neuspeha ASCT; kohort C je uključival 100 (41%) pacijenata koji su prethodno primali brentuksimab vedotin pre i/ili nakon ASCT od kojih je 33 (14%) pacijenata primalo brentuksimab vedotin jedino pre ASCT. Svi pacijenti su primali nivolumab monoterapiju, u dozi od 3 mg/kg intravenski tokom 60 minuta svake 2. nedelje. Prva procena tumora je bila 9 nedelja nakon početka terapije i sa procenom je nastavljeno sve do progresije bolesti ili prekida terapije. Primarna mera ishoda za efikasnost je bio ORR prema proceni IRRC. Dodatne mere efikasnosti su bile trajanje odgovora, PFS i OS.

Studija CA209039 je bila multicentrična, otvorena studija faze 1b kojom se ispitivao veći broj doza i postupno povećavanje doze nivolumaba kod pacijenata sa relapsom/refraktornim oblikom hematoloških malignih oboljenja, uključujući 23 pacijenta sa kHL koji su lečeni nivolumab monoterapijom u dozi od 3 mg/kg, od kojih je 15 pacijenata prethodno primalo brentuksimab vedotin kao spasonosnu terapiju nakon ASCT, slično kao kohort B studija CA209205. Prva procena tumora je bila 4 nedelje nakon početka terapije, sa procenom je nastavljeno sve do progresije bolesti ili prekida terapije. Procena efeikasnosti je uključivala procenu ORR od strane ispitivača, koju je retrospektivno procenio i IRRC, kao i trajanje odgovora.

Prikupljeni podaci od 80 pacijenata ukjlučenih u kohortu B studije CA209205, kao i od 15 pacijenata uključenih u studiju CA209039 koji su prethodno primali brentuksimab vedotin nakon ASCT -a su objedinjeni. Prikazani su i dodatni podaci za 100 pacijenata iz kohorte C studije CA209205 koji su primali brentuksimab vedotin pre i/ili posle ASCT-a.Početne karakteristike pacijenata su bile slične u obe studije i svim kohortima (videti Tabelu 28 u nastavku).

Tabela 28: **Početne karakteristike pacijenata uključenih u kohort B i kohort C studije CA209205 i pacijenata iz studije CA209039**

	kohort B CA209205 i CA209039 (n=95)	**kohort B[a] CA209205 (n=80)**	**CA209039 (n=15)**	**kohort C[b] CA209205 (n = 100)**
Medijana uzrasta, godine (raspon)	37,0 (18 – 72)	37,0 (18 – 72)	40,0 (24 – 54)	32,0 (19 - 69)
Pol	61 (64%) M 34 (36%) Ž	51 (64%) M 29 (36%) Ž	10 (67%) M 5 (33%) Ž	56 (56%) M 44 (44%) Ž
ECOG status				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 prethodnih linija sistemske terapije	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
prethodna terapija zračenjem	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
prethodna ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Broj godina od poslednje transplantacije do prve doze ispitivane terapije, medijana (min-max)	3,5 (0,2 – 19,0)	3,4 (0,2 – 19,0)	5,6 (0,5 – 15,0)	1,7 (0,2 - 17,0)

[a] 18/80 (22,5%) pacijenata uključenih u kohort B studiju CA209205 je imalo B-simptome na početku studije.
[b] 25/100 (25%) pacijenata uključenih u kohort C studiju CA209205 je imalo B-simptome na početku studije.

Rezultate efikasnosti iz obe studije procenjivao je isti IRRC. Rezultati su prikazani u Tabeli 29.

Tabela 29: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa relapsom/ refraktornim oblikom klasičnog

Hodgkinovog limfoma

	Kohort B[a] CA209205 i CA209039	Kohort B[a] CA209205	CA209039
Broj pacijenata (n) / minimum praćenja (meseci)	**(n = 95/12,0)**	**(n = 80/12,0)**	**(n = 15/12,0)**
Stepen objektivnog odgovora; (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
potpuna remisija; (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
delimična remisija; (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Stablna bolest, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Trajanje odgovora (meseci)[b]			
medijana (95% CI)	13,1 (9,5; NP)	13,1 (8,7; NP)	12,0 (1,8; NP)
raspon	$0,0^{+}$ - $23,1^{+}$	$0,0^{+}$ - $14,2^{+}$	1,8 - $23,1^{+}$
Medijana vremena do odgovora			
meseci (raspon)	2,0 (0,7 - 11,1)	2,1 (1,6 - 11,1)	0,8 (0,7 - 4,1)
Medijana trajanja praćenja (meseci)			
meseci (raspon)	15,8 (1,9 - 27,6)	15,4 (1,9 - 18,5)	21,9 (11,2 - 27,6)
Preživljavanje bez progresije bolesti			
stepen (95% CI) nakon 12 meseci	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

[+] označava cenzurisano zapažanje

[a] Praćenje je bilo u toku u vreme podnošenja podataka

[b] Podaci su nestabilni zbog ograničenog trajanja odgovora kod Kohort B usled cenzure.

NP = nije moguća procena

Ažurirani rezultati efikasnosti dobijeni dužim praćenjem kohorte B (minimum 68,7 meseci) i kohorte C (minimum 61,9 meseci) studije CA209205 su prikazani u Tabeli 30.

Tabela 30: Ažurirani rezultati efikasnosti kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog Hodgkinovog limfoma dobijeni dužim praćenjem u studiji CA209205

	kohorta B[a] studije CA209205	kohorta C[a] studije CA209205
Broj pacijenata (n)/ minimum praćenja (meseci)	**(n = 80/68,7)**	**(n = 100/61,9)[a]**
Objektivan odgovor, n (%); (95% CI)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
potpuna remisija (CR), n (%); (95% CI)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
delimična remisija (PR), n (%); (95% CI)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Stabilna bolest, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Trajanje odgovora kod svih koji su imali odgovor (meseci)[c]		
medijana (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
raspon	$0,0^{+}$-$71,0^{+}$	$0,0^{+}$-$59,8^{+}$
Trajanje odgovora kod potpune remisije (meseci)		
medijana (95% CI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
raspon	$0,7^{+}$-$50,0^{+}$	$0,0^{+}$- $55,7^{+}$
Trajanje odgovora kod delimične remisije (meseci)		
medijana (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
raspon	$0,0^{+}$-$67,9^{+}$	$0,0^{+}$-$55,9^{+}$
Medijana vremena do odgovora		
meseci (raspon)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)

Medijana trajanja praćenja		
meseci (raspon)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
medijana (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
stepen (95% CI) nakon 12 meseci	52 (39, 63)	53 (42, 64)
stepen (95% CI) nakon 24 meseca	36 (24, 48)	37 (25, 48)
stepen (95% CI) nakon 60 meseci	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Ukupno preživljavanje		
medijana	nije postignuto	nije postignuto
stepen (95% CI) nakon 12 meseci	95 (87, 98)	90 (82, 94)
stepen (95% CI) nakon 24 meseca	87 (77, 93)	86 (77, 91)
stepen (95% CI) nakon 60 meseci	72 (60, 81)	67 (56, 75)

[+] označava cenzurisano zapažanje

[a]Kod pacijenata u kohorti C (n=33) koji su primali brentuksimab vedotin jedino pre ASCT-a, vrednost ORR je bila 73% (95% CI: 55, 87), procenat potpune remisije je bio 21% (95% CI: 9, 39), procenat delimične remisije je bio 52% (95% CI: 34, 69). Medijana vremena do odgovora je iznosila 13,5 meseci (95% CI: 9,4; 30,9)

[b] Određeno za ispitanike u potpunoj remisiji ili delimičnoj remisiji

NP = nije moguća procena

Na početku studije CA209205, B-simptomi su bili prisutni kod 22% (53/243) pacijenata. Terapija nivolumabom dovela je do brzog povlačenja B-simptoma kod 88,7% (47/53) pacijenata, a medijana vremena do povlačenja iznosila je 1,9 meseci.

U *post-hoc* analizi podataka od 80 pacijenata iz kohort B studije CA209205, pronađeno je da kod 37 pacijenata nije bilo odgovora na prethodnu brentuksimab vedotin terapiju. Od tih 37 pacijenata, terapija nivolumabom je imala ORR od 62,2% (23/37). Medijana trajanja odgovora je bila 25,6 meseci (10,6; 56,5) kod 23 pacijenta sa odgovorom na nivolumab kod kojih nije postignut odgovor sa prethodnom brentuksimab vedotin terapijom.

Planocelularni karcinom glave i vrata

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za lečenje metastatskog ili rekurentnog SCCHN-a procenjivale su se u randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209141). U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (starosti od 18 ili više godina) sa histološki potvrđenim relapsirajućim ili metastatskim SCCHN (usne duplje, ždrela ili grkljana) stadijuma III/IV koji nije bio pogodan za lokalnu kurativnu terapiju (hiruršku ili radioterapiju, uz hemioterapiju ili bez nje), koji su doživeli progresiju bolesti tokom 6 meseci od lečenja terapijskim protokolom na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Prethodna terapija na bazi platine primenjivala se kao adjuvantno ili neoadjuvantno lečenje, zatim u uslovima lečenja primarne, relapsirajuće ili metastatske bolesti. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od tumorskog PD-L1 statusa i infekcije humanim papilomavirusom (HPV status). U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu imunosupresiva, relapsirajućim ili metastatskim karcinomom nazofarinksa, planocelularnim karcinomom nepoznate primarne histologije, karcinomom pljuvačnih žlezda ili karcinomom neplanocelularne histologije (npr. melanomom sluznice) ili aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama. Pacijenti sa lečenim metastazama u mozgu mogli su da učestvuju ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrednosti najmanje 2 nedelje pre uključivanja u ispitivanje i ako su ili prestali da primenjuju kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od <10 mg dnevno.

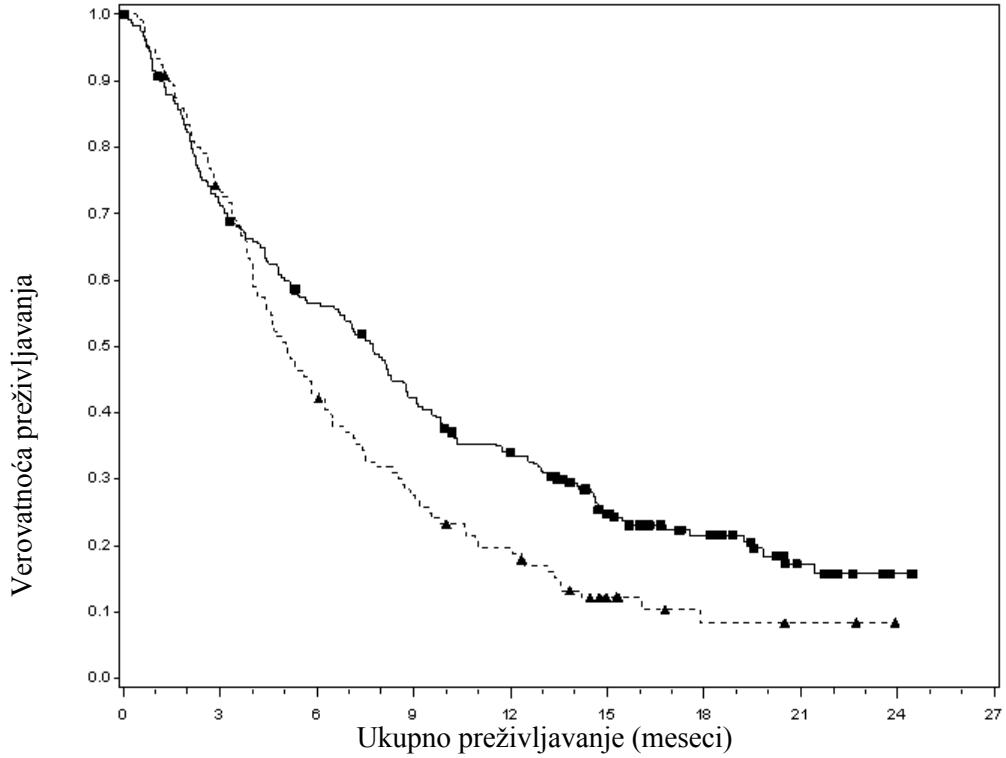
Ukupno je 361 pacijent bio randomizovan da prima nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n=240) intravenski tokom 60 minuta svake 2 nedelje ili terapije prema odabiru ispitivača: cetuksimab (n=15) u udarnoj dozi od 400 mg/m^2, a zatim u dozi od 250 mg/m^2 nedeljno, ili metotreksat (n=52) u dozi od 40 do 60 mg/m^2 nedeljno, ili docetaksel (n=54) u dozi od 30 do 40 mg/m^2 nedeljno. Randomizacija je bila stratifikovana prema prethodnom lečenju cetuksimabom. Lečenje se nastavilo sve dok je bila primetna klinička korist ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese lečenje. Procene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma sprovodile su se 9 nedelja nakon randomizacije pa svakih 6 nedelja nakon toga. Lečenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač u skladu sa verzijom 1.1 RECIST kriterijuma bilo je dopušteno kod pacijenata koji su primali nivolumab ako je pacijent ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lek, prema oceni ispitivača. Primarna mera ishoda efikasnosti bila je OS. Ključne sekundarne mere ishoda efikasnosti bile su PFS i ORR prema oceni ispitivača. Sprovedene su i dodatne unapred određene analize podgrupa radi ocenjivanja efikasnosti kod unapred utvrđenih nivoa tumorske ekspresije PD-L1 od 1%, 5% i 10%.

Pre randomizacije sistematično su prikupljani uzorci tumorskog tkiva uzeti pre početka ispitivanja radi sprovođenja unapred planiranih analiza efikasnosti na osnovu ekspresije tumora PD-L1. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa *PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx.*

Početne karakteristike su generalno bile uravnotežene kod obe grupe. Medijana starosti iznosila je 60 godina (raspon: 28 - 83), uz 31% pacijenata starosti od ≥65 godina i 5% starosti od ≥75 godina; 83% pacijenata bili su muškarci, a njih 83% belci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (20%) ili 1 (78%); 77% pacijenata bili su bivši/aktivni pušači, 90% ih je imalo bolest u IV stadijumu, 66% ih je imalo dve ili više lezija; 45% pacijenata prethodno je primilo 1 protokol, 34% pacijenata 2 protokola, a 20% pacijenata 3 ili više protokola sistemske terapije; 25% pacijenata bilo je pozitivno na HPV-16.

Uz minimalno praćenje od 11,4 meseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a kod pacijenata randomizovanih da primaju nivolumab u poređenju sa onima koji su randomizovani da primaju terapiju po izboru ispitivača. Kaplan-Meierove krive za OS prikazane su na Slici 21. Rezultati za efikasnost prikazani su u Tabeli 31.

Slika 21: Kaplan-Meierove krive za OS (CA209141)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Izbor ispitivača								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 184/240), medijana i 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)
Izbor ispitivača (događaji: 105/121), medijana i 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabela 31: Rezultati efikasnosti (CA209141)

	Nivolumab (n = 240)	Izbor ispitivača (n = 121)
Ukupno preživljavanje		
Događaji	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio[a]	0,71	
(95% CI)	(0,55; 0,90)	
p-vrednost[b]	0,0048	
Medijana (95% CI) (meseci)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Stopa (95% CI) nakon 18 meseci	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Događaji	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio	0,87	
(95% CI)	(0,69; 1,11)	
p-vrednost	0,2597	
Medijana (95% CI) (meseci)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potvrđen objektivan odgovor[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Odnos šansi (95% CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Potpun odgovor (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Delimičan odgovor (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabilna bolest (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Medijana vremena do odgovora		
Meseci (raspon)	2,1 (1,8 - 7,4)	2,0 (1,9 - 4,6)
Medijana trajanja odgovora		
Meseci (raspon)	9,7 (2,8 - 20,3+)	4,0 (1,5+ - 8,5+)

[a] Dobijeno iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika.

[b] P-vrednost dobijena je iz log-rang testa stratifikovanog prema prethodnom lečenju cetuksimabom; odgovarajući nivo značajnosti za granicu efikasnosti prema O'Brien-Flemingovoj metodi iznosi 0,0227.

[c] U grupi lečenoj nivolumabom dva pacijenta sa potpunim odgovorom i sedam pacijenata sa delimičnim odgovorom imali su tumorsku ekspresiju PD-L1 <1%.

Merljiv nivo tumorske ekspresije PD-L1 izmeren je kod 67% pacijenata u grupi lečenoj nivolumabom i 82% pacijenata u grupi lečenoj prema izboru ispitivača. Nivoi tumorske ekspresije PD-L1 bili su ujednačeni između te dve lečene grupe (nivolumab u odnosu na izbor ispitivača) kod svakog od unapred određenih nivoa tumorske ekspresije PD-L1: ≥1% (55% prema 62%), ≥5% (34% prema 43%) ili ≥10% (27% prema 34%).

Pacijenti sa tumorskom ekspresijom PD-L1 u svim unapred određenim nivoima ekspresije u grupi lečenoj nivolumabom imali su veću verovatnoću poboljšanja preživljavanja nego oni lečeni prema izboru ispitivača. Opseg korisnih efekata na OS bio je dosledan kod nivoa tumorske ekspresije PD-L1 od ≥1%, ≥5% odnosno ≥10% (videti Tabelu 32).

Tabela 32: OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA209141)

Ekspresija PD-L1	Nivolumab	Izbor ispitivača	
	OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1		
	Broj događaja (broj pacijenata)		Nestratifikovani koeficijent rizika (95% CI)
<1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

U eksploratornoj *post-hoc* analizi primenom nevalidiranog testa, analizirane su i ekspresija PD-L1 u tumorskim ćelijama i ekspresija PD-L1 u imunskim ćelijama povezanim sa tumorom (engl. *tumour-associated immune cell*, TAIC) u odnosu na opseg terapijskog efekta nivolumaba u poređenju sa terapijom prema izboru ispitivača. Ova analiza je pokazala da su korisna dejstva lečenja nivolumabom u odnosu na one kod terapije prema izboru ispitivača povezani ne samo sa tumorskom ekspresijom PD-L1 nego i sa ekspresijom TAIC PD-L1 (videti Tabelu 33). Zbog malog broja pacijenata u podgrupama i eksploratorne prirode ove analize, na osnovu tih podataka ne mogu se doneti konačni zaključci.

Tabela 33: Efikasnosti prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim ćelijama i TAIC PD-L1 (CA209141)

	Medijana OS[a] (meseci) Koeficijent rizika[b] (95% CI)		Medijana PFS[a] (meseci) Koeficijent rizika[b] (95% CI)		ORR (%) (95% CI)[c]	
	nivolumab	izbor ispitivača	nivolumab	izbor ispitivača	nivolumab	izbor ispitivača
PD-L1 ≥1%, PD-L1+ TAIC obilna[d] (61 nivolumab, 47 izbor ispitivača)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)			
PD-L1 ≥1%, PD-L1+ TAIC retka[d] (27 nivolumab, 14 izbor ispitivača)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)			
PD-L1 <1%, PD-L1+ TAIC obilna[d] (43 nivolumab, 25 izbor ispitivača)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)			
PD-L1 <1%, PD-L1+ TAIC retka[d] (27 nivolumab, 10 izbor ispitivača)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7 (<0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)
	1,09 (0,50; 2,36)		1,91 (0,84; 4,36)			

[a] OS i PFS procenjeni su uz pomoć Kaplan-Meierove metode.
[b] Hazard ratio u svakoj podgrupi dobijen je iz Coxovog modela proporcionalnih rizika, uz lečenje kao jedinu kovarijansu.
[c] Interval pouzdanosti za ORR izračunat je Clopper-Pearsonovom metodom.
[d] Ekspresija PD-L1+ TAIC u tumorskom mikrookruženju ocenjena je kvalitativno i okarakterisana kao „brojna“, „srednja“ i „retka“ na osnovu ocene patologa. Kategorije „brojna“ i „srednja“ objedinjene su u grupu „obilna“.

Pacijenti kojima je prema oceni ispitivača primarno mesto karcinoma bio orofarinks testirani su na HPV (određivan p16 imunohistohemijskim [IHC] testom). Korisno dejstvo na OS primećeno je nezavisno od HPV statusa (HPV-pozitivni: koeficijent rizika = 0,63; 95% CI: 0,38; 1,04; HPV-negativni: koeficijent rizika = 0,64; 95% CI: 0,40; 1,03; i HPV status nepoznat: koeficijent rizika = 0,78; 95% CI: 0,55; 1,10).

Ishodi koje su prijavili pacijenti ocenjeni su uz pomoć upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 i EQ-5D verzije sa 3 nivoa. Tokom 15 nedelja praćenja, ishodi koje prijavljuju pacijenti bili su stabilni kod pacijenata lečenih nivolumabom, dok su

oni kojima je dodeljena terapija po izboru ispitivača pokazivali značajan pad funkcionisanja (npr. telesne funkcije, obavljanja svakodnevnih aktivnosti, društvene funkcije) i zdravstvenog statusa, kao i izraženije simptome (npr. umor, dispneju, gubitak apetita, bol, senzorne tegobe, probleme sa društvenim kontaktima). Podatke o ishodima koje prijavljuju pacijenti treba interpretirati u kontekstu otvorenog dizajna ispitivanja i zbog toga uzimati sa oprezom.

Uznapredovali urotelijalni karcinom

Randomizovana otvorena studija faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na hemioterapiju (CA209901)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom, nakon čega sledi monoterapija nivolumabom, procenjene su u randomizovanoj, otvorenoj studiji CA209901 kod pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom koji su bili podobni za terapiju cisplatinom. U studiju su bili uključeni pacijenti (18 godina ili stariji) sa histološkim ili citološkim znacima metastatskog ili hirurški neresektabilnog karcinoma prelaznih ćelija (engl. *transitional cell carcinoma*, TCC) urotela sa zahvaćenom bubrežnom karlicom, ureterom, bešikom ili uretrom, koji su bili podobni za terapiju cisciplatinom i gemcitabinom. Manje histološke varijante (ukupno < 50%) bile su prihvatljive (TCC je morao biti dominantna histologija). Svi pacijenti su morali da imaju bolest merljivu kompjuterskom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancom (MRI) prema kriterijumima RECIST 1.1. Nije bila dozvoljena prethodna sistemska antitumorska terapija za metastatski ili hirurški neresektabilni urotelijalni karcinom. Prethodna neoadjuvantna hemioterapija ili prethodna adjuvantna hemioterapija na bazi platine nakon radikalne cistektomije je bila dozvoljena ukoliko je došlo do recidiva bolesti ≥ 12 meseci nakon završetka terapije. Prethodna intravezikalna terapija bila je dozvoljena ako je završena najmanje 4 nedelje pre početka ispitivanog lečenja. Radioterapija (sa ili bez hemioterapije) sa namerom izlečenja bila je dozvoljena ako je lečenje završeno ≥ 12 meseci pre uključivanja u studiju. Palijativna radioterapija je bila dozvoljena ako je završena najmanje 2 nedelje pre terapije.

Ukupno 608 pacijenata bilo je randomizovano za primanje nivolumaba u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom (n = 304) ili cisplatina i gemcitabina (n = 304). Randomizacija je bila stratifikovana prema PD-L1 statusu (≥ 1% naspram < 1% ili neodređeno) i metastazama u jetri (da naspram ne). Medijana uzrasta iznosila je 65 godina (raspon: 32 - 86), pri čemu je 51% pacijenata imalo ≥ 65 godina, dok je 12% pacijenata imalo ≥ 75 godina, 23% pacijenata bili su Azijati, njih 72% bili su bele rase, a 0,3% su bili crne rase; 77% pacijenata bili su muškarci, 23% žene. Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (53%) ili 1 (46%). Pacijenti u grupi lečenoj nivolumabom u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom primali su nivolumab u dozi od 360 mg svake 3 nedelje, u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom do najviše 6 ciklusa, nakon čega su pacijenti primali monoterapiju nivolumabom u dozi od 480 mg svake 4 nedelje, do ukupno 24 meseca. Pacijenti su primali gemcitabin u dozi od 1000 mg/m2 intravenski tokom 30 minuta 1. i 8. dana tronedeljnog ciklusa lečenja i cisplatin u dozi od 70 mg/m2 intravenski tokom 30 do 120 minuta 1. dana tronedeljnog ciklusa lečenja. Ukupno 92 pacijenta (49 u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom i 43 u grupi koja je primala cisplatin i gemcitabin) su prešla sa cisplatina na karboplatin nakon najmanje jednog ciklusa lečenja cisplatinom.

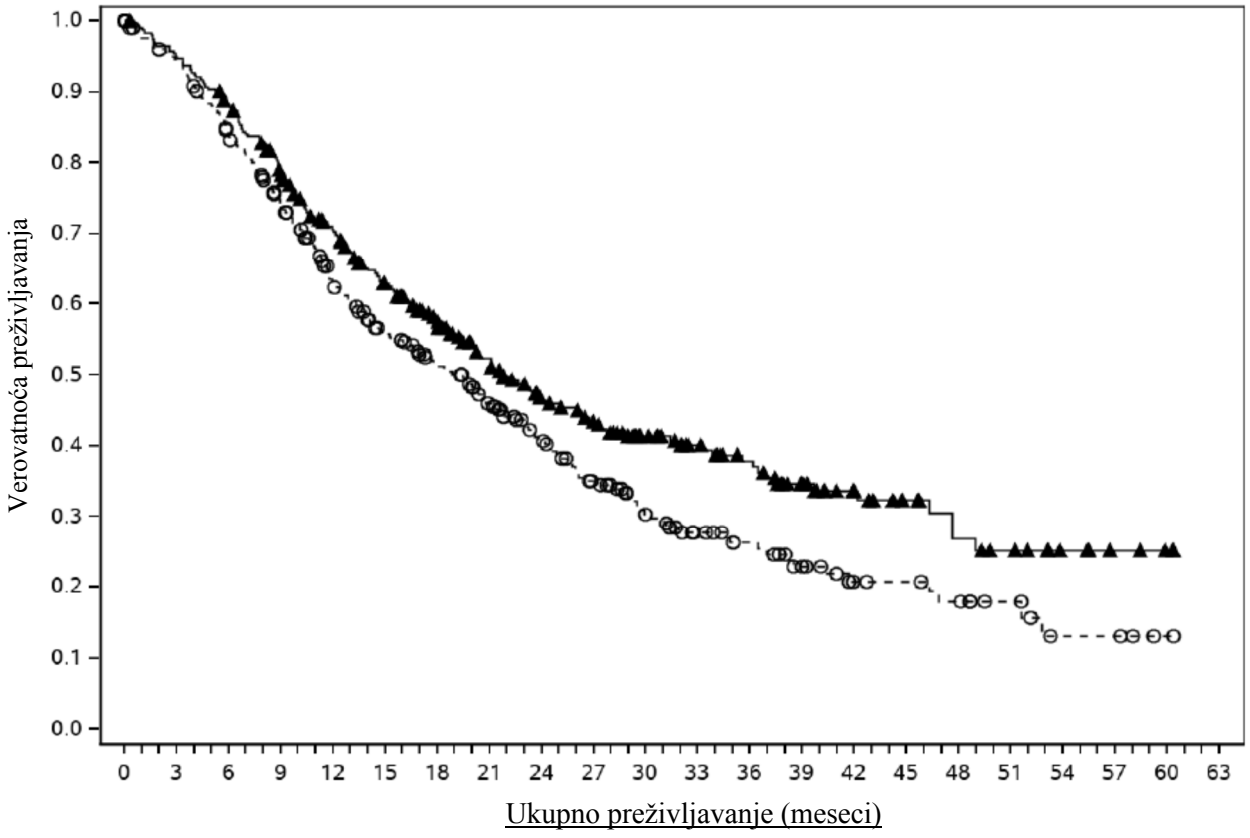
Ispitivanje je pokazalo statistički značajan koristan učinak na OS i PFS kod pacijenata randomizovanih za primanje nivolumaba u kombinaciji sa cisplatinom i gemcitabinom u poređenju sa onima koji su primali samo cisplatin i gemcitabin. Rezultati za efikasnost prikazani su u Tabeli 34 i na Slikama 22 i 23.

Tabela 34: Rezultati efikasnosti (CA209901)

	Nivolumab i hemioterapija cisplatinom i gemcitabinom (n = 304)	Hemioterapija cisplatinom i gemcitabinom (n = 304)
Ukupno preživljavanje[a]		
Događaji	172 (56,6)	193 (63,5)
Medijana (meseci) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0,78 (0,63; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0171	
Preživljavanje bez progresije bolesti[a]		
Događaji	211 (69,4)	191 (62,8)
Medijana (meseci) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0,72 (0,59; 0,88)	
p-vrednost[c]	0,0012	
Stopa objektivnog odgovora		
Pacijenti sa odgovorom	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% CI)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

[a] Procena prema Kaplan-Meier-u.
[b] Stratifikovan Coxov model proporcionalnih hazarda.
[c] Dvostrana p-vrednost iz stratifikovanog log-rank testa.

Slika 22: Kaplan-Meierove krive za OS (CA209901)

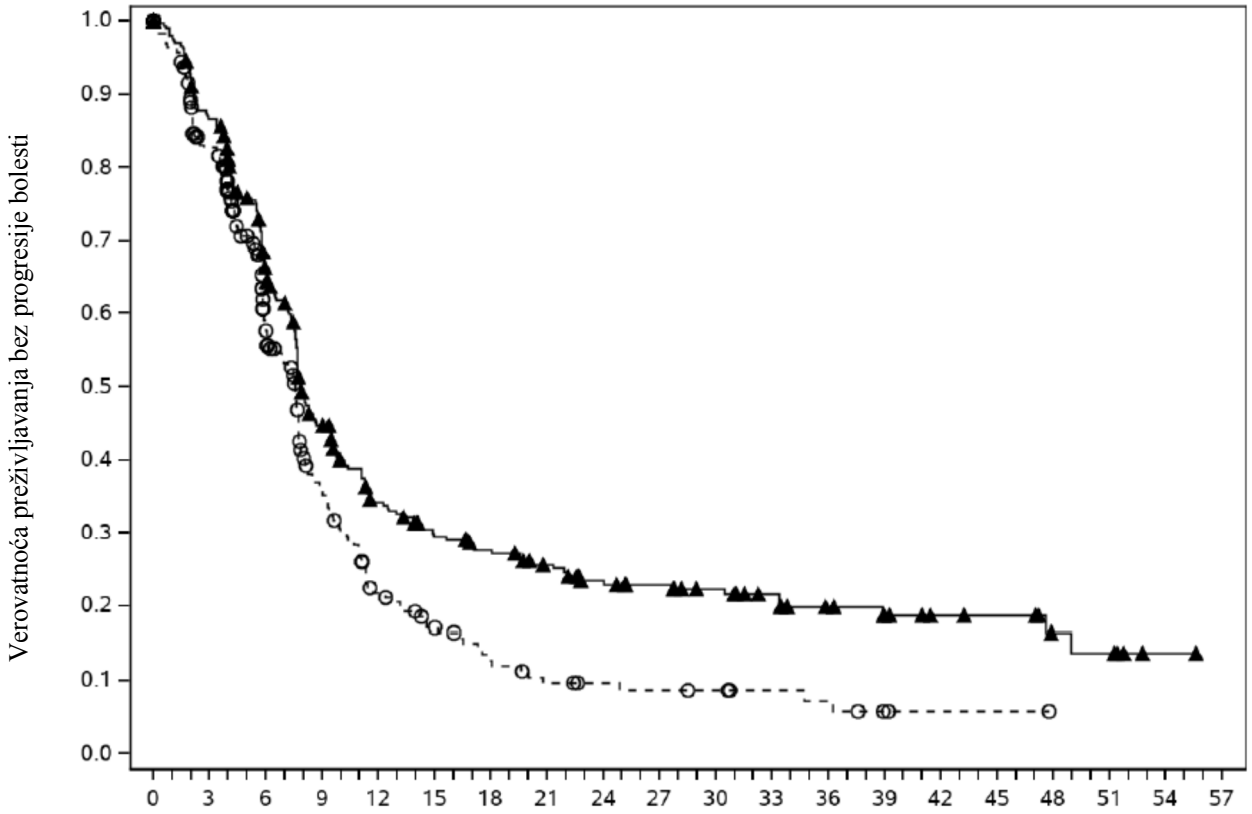


Broj ispitanika pod rizikom
Nivolumab + hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom
304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0
Hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

- - -▲- - - Nivolumab + hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom (događaji: 172/304), medijana i 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)
- - -❍- - - Hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom (događaji: 193/304), medijana i 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Na osnovu kliničkih podataka prikupljenih do 09.05.2023., minimalno praćenje 7,4 meseca

Slika 23: Kaplan-Meierove krive za PFS (CA209901)



Broj ispitanika pod rizikom
Nivolumab + hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom
304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0
Hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom
304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- - -□- - - Nivolumab + hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom (događaji: 211/304), medijana i 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)
- - -□- - - Hemioterapija gemcitabinom i cisplatinom (događaji: 191/304), medijana i 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Na osnovu kliničkih podataka prikupljenih do 09.05.2023., minimalno praćenje 7,4 meseca

Primarna analiza PFS je uključivala cenzurisanje za novu antitumorsku terapiju pre progresije bolesti (Tabela 34). Rezultati za PFS bili su dosledni uz cenzuriranje za novu antitumorsku terapiju pre progresije bolesti i bez takvog cenzuriranja.

Otvoreno ispitivanje faze 2 (CA209275)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom procenjivane su u multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2 sa jednom grupom pacijenata (CA209275).
U ispitivanje su bili uključeni pacijenti (starosti od 18 ili više godina) koji su doživeli progresiju bolesti tokom ili nakon primene hemioterapije na bazi platine za lečenje uznapredovale ili metastatske bolesti, ili pacijenti koji su doživeli progresiju bolesti tokom 12 meseci od neoadjuvantnog ili adjuvantnog lečenja hemioterapijom koja je uključivala platinu. Pacijenti su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, a u ispitivanje su uključeni nezavisno od PD-L1 statusa tumora. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva. Nisu bili uključeni ni pacijenti sa metastazama na jetri koji su prethodno primili više od 2 linije hemioterapije.

Efikasnost leka mogla se oceniti kod ukupno 270 pacijenata koji su primali nivolumab u dozi od 3 mg/kg, primenjen intravenski tokom 60 minuta svake 2 nedelje, i koji su praćeni najmanje 8,3 meseca. Lečenje se nastavilo sve dok je bila primetna klinička korist ili do trenutka kada pacijent više nije mogao da podnese lečenje. Prva procena tumora sprovedena je 8 nedelja nakon početka lečenja, a nakon toga se sprovodila svakih 8 nedelja do 48. nedelje, a zatim svakih 12 nedelja do progresije bolesti ili prestanka lečenja, zavisno od toga šta je nastupilo kasnije. Procene tumora sprovodile su se i nakon prestanka lečenja kod pacijenata koji su prekinuli lečenje zbog nekog drugog razloga osim progresije. Lečenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač u skladu sa verzijom 1.1 RECIST kriterijuma bilo je dopušteno ako je pacijent prema oceni ispitivača ostvarivao kliničku korist, nije doživeo brzu progresiju bolesti i ako je dobro podnosio ispitivani lek. Primarna mera ishoda efikasnosti bila je ORR prema oceni *Blinded Independent Central Review* (BICR). Dodatne mere efikasnosti uključivale su trajanje odgovora, PFS i OS.

Medijana starosti iznosila je 66 godina (raspon: 38 - 90), uz 55% pacijenata starosti od ≥65 godina i 14% u dobi od ≥75 godina. Većina pacijenata bili su belci (86%) i muškarci (78%). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (54%) ili 1 (46%).

Tabela 35: Rezultati efikasnosti (CA209275)[a]

	Nivolumab (n = 270)
Potvrđen objektivan odgovor	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Potpun odgovor	8 (3,0%)
Delimičan odgovor	46 (17,0%)
Stabilna bolest	60 (22,2%)

Medijana trajanja odgovora [b]	
Meseci (raspon)	10,4 (1,9^{+}-12,0^{+})
Medijana vremena do odgovora	
Meseci (raspon)	1,9 (1,6; 7,2)
Preživljavanje bez progresije bolesti	
Događaji (%)	216 (80%)
Medijana (95% CI) (meseci)	2,0 (1,9; 2,6)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	26,1 (20,9; 31,5)
Ukupno preživljenje[c]	
Događaji (%)	154 (57%)
Medijana (95% CI) (meseci)	8,6 (6,05; 11,27)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	41,0 (34,8; 47,1)

	Nivo tumorske ekspresije PD-L1	
	<1%	**≥1%**
Potvrđen objektivan odgovor (95% CI)	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Medijana trajanja odgovora meseci (raspon)	10,4 (3,7; 12,0^{+})	Nije postignut (1,9^{+}; 12,0^{+})
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijana (95% CI) (meseci)	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Ukupno preživljavanje		
Medijana (95% CI) (meseci)	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NP)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"+" označava cenzurirano opažanje.
[a] Medijana praćenja 11,5 meseci.
[b] Podaci nestabilni zbog ograničenog trajanja odgovora.
[c] Uključena su 4 smrtna slučaja povezana sa lekom: 1 pneumonitis, 1 akutna respiratorna insuficijencija, 1 respiratorna insuficijencija, 1 kardiovaskularna insuficijencija.
NP = nije moguća procena

Rezultati *post-hoc* eksploratorne analize ukazuju na to da kod pacijenata sa niskim (npr. <1%) do nepostojećim noivoom ekspresije tumora PD-L1 na klinički ishod mogu uticati druge karakteristike pacijenata (npr. metastaze na jetri, visceralne metastaze, početna koncentracija hemoglobina <10 g/dL i funkcionalni ECOG status 1).

Otvoreno ispitivanje faze 1/2 (CA209032)
Ispitivanje CA209032 bilo je otvoreno ispitivanje faze 1/2 sa većim brojem kohorta, koje je uključivalo kohort od 78 pacijenata (uključujući 18 ispitanika koji su prema planu prešli na lečenje kombinacijom nivolumaba u dozi od 3 mg/kg i ipilimumaba u dozi od 1 mg/kg), čiji su kriterijumi uključivanja bili slični onima u ispitivanju CA209275, i koji su zbog urotelijalnog karcinoma lečeni monoterapijom nivolumabom u dozi od 3 mg/kg. Nakon praćenja od najmanje 9 meseci potvrđeni ORR prema oceni ispitivača iznosio je 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Medijana trajanja odgovora nije postignuta (raspon: 4,4 - 16,6^{+} meseci).

Medijana OS-a iznosila je 9,7 meseci (95% CI: 7,26; 16,16), dok su procenjene stope OS-a iznosile 69,2% (CI: 57,7; 78,2) nakon 6 meseci i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) nakon 12 meseci.

Adjuvantna terapija urotelijalnog karcinoma

Randomizovana studija faze 3 adjuvantne primene nivolumaba u odnosu na placebo (CA209274)
Bezbednost i efikasnost monoterapije nivolumabom kao adjuvantne terapije urotelijalnog karcinoma ispitivane su u multicentričnoj, randomizovanoj, placebom kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji faze 3 (CA209274). U studiju su bili uključeni pacijenti (uzrasta od 18 ili više godina) koji su bili podvrgnuti radikalnoj resekciji mišićnoinvazivnog urotelijalnog karcinoma (MIUC) koji potiče iz mokraćne bešike ili gornjeg urinarnog trakta (bubrežna karlica ili ureter) i koji su imali visok rizik od recidiva bolesti. Patološki kriterijumi MIUC prema kojima su se definisali visokorizični pacijenti bili su ypT2-ypT4a ili ypN^+ za odrasle pacijente koji su primili neoadjuvantnu hemioterapiju cisplatinom, odnosno pT3-pT4a ili pN^+ za odrasle pacijente koji nisu primili neoadjuvantnu hemioterapiju cisplatinom i koji nisu bili pogodni za adjuvantnu hemioterapiju cisplatinom ili su je odbili. Pacijenti su se uključivali u ispitivanje nezavisno od tumorskog PD-L1 statusa, a imali su funkcionalni ECOG status 0 ili 1 (funkcionalni ECOG status 2 bio je dopušten kod pacijenata koji su bili nepogodni za neoadjuvantnu hemioterapiju cisplatinom). Ekspresija PD-L1 u tumorskim ćelijama određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnom, potvrđenom ili suspektnom autoimunom bolešću, pacijenti koji su primili bilo kakvu hemioterapiju, radioterapiju, biološke lekove za rak, intravezikalnu terapiju ili eksperimentalnu terapiju u okviru 28 dana od prve primene ispitivane terapije

Ukupno je 709 pacijenata bilo randomizovano da prima nivolumab u dozi od 240 mg (n = 353) svake 2 nedelje ili placebo (n = 356) svake 2 nedelje do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti tokom perioda lečenja od najviše 1 godine. Od tih pacijenata njih 282 imalo je ekspresiju PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%: 140 u grupi koja je primala nivolumab i 142 u grupi koja je primala placebo. Randomizacija je bila stratifikovana prema patološkom statusu limfnih čvorova (N+ prema N0/x uz < 10 odstranjenih limfnih čvorova prema N0 uz ≥ 10 odstranjenih limfnih čvorova), ekspresiji PD-L1 u tumorskim ćelijama (≥ 1% prema < 1% / neodređeno) i primeni neoadjuvantne hemioterapije cisplatinom. Oslikavanje tumora moralo se sprovoditi svakih 12 nedelja od datuma primene prve doze do 96. nedelje, zatim svakih 16 nedelja od 96. do 160. nedelje i nakon toga svake 24 nedelje do recidiva bolesti izvan urinarnog trakta ili prekida lečenja (zavisno o tome što je nastupilo kasnije), odnosno maksimalno 5 godina. Primarne mere rezultata za efikasnost je bilo preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) kod svih randomizovanih pacijenata i DFS kod randomizovanih pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%. DFS se definisao kao vreme od datuma randomizacije do datuma prvog dokumentovanog recidiva bolesti prema oceni ispitivača (lokalni u urotelijalnom traktu, lokalni izvan urotelijalnog trakta ili udaljen) ili smrti (zbog bilo kojeg uzroka), zavisno od toga šta je prvo nastupilo. Sekundarne mere ishoda za efikasnost uključivale su ukupno preživljenje (OS).

Početne vrednosti su uglavnom bile ravnomerno raspoređene između lečenih grupa. Kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% medijana uzrasta iznosila je 66 godina (raspon: 34 – 92 godine), 76% pacijenata bili su muškarci, a njih 76% je bilo bele rase. Osamdeset dva posto (82%) imalo je mišićnoinvazivni karcinom mokraćne bešike (MIBC), 18% je imalo urotelijalni karcinom gornjeg dela urotelijalnog trakta (engl. *upper tract urothelial carcinoma*, UTUC) (bubrežna karlica i ureter), 42% pacijenata primilo je prethodno neoadjuvantnu terapiju cisplatinom, 45% pacijenata imalo je zahvaćene limfne čvorove (N+) pri radikalnoj resekciji, pacijenti su imali funkcionalni ECOG status 0 (61%), 1 (37%) ili 2 (2%), a 7% pacijenata imalo je vrednost hemoglobina < 10 g/dL.

U trenutku izvođenja primarne unapred određene interim analize kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 tumorskih ćelija ≥ 1% (uz minimalno praćenje od 6,3 meseca i medijanu praćenja od 22,1 meseca u grupi koja je primala nivolumab) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS kod pacijenata randomizovanih za terapiju nivolumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Medijana DFS, prema proceni ispitivača, za nivolumab nije dostignuta (95% CI: 21,19; ND), dok je za placebo iznosila 8,41 mesec

(95% CI: 5,59; 21,19), HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-vrednost = 0,0005. Primarna analiza DFS uključivala je cenzuru za novu terapiju tumora. Rezultati DFS bili su dosledni za cenzuru za novu terapiju tumora i bez takve cenzure.

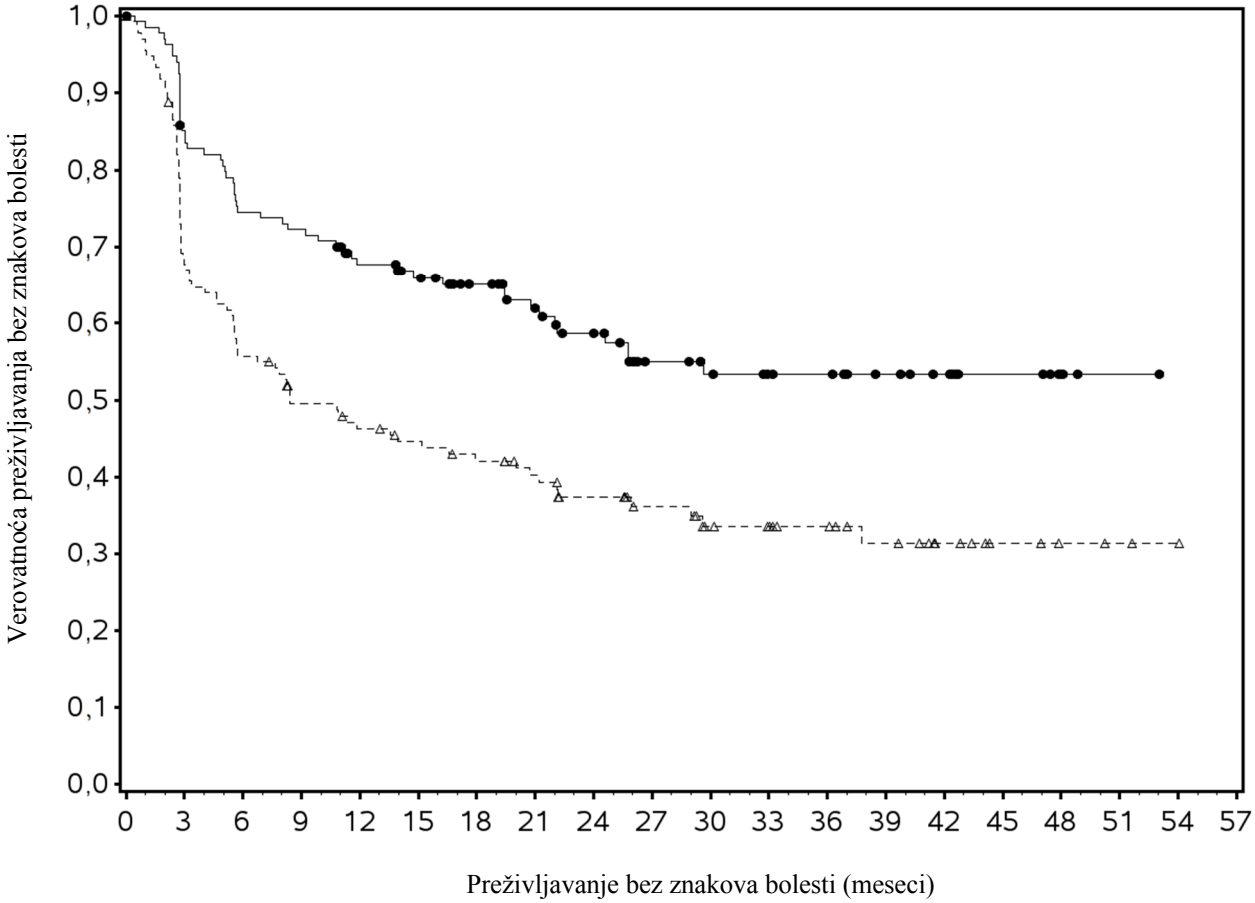
Poboljšanje DFS potvrđeno je u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka DFS sprovedenoj kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 tumorskih ćelija ≥ 1% (uz minimalno praćenje od 11,4 meseca i medijanom praćenja od 25,5 meseci u grupi koja je primala nivolumab).
Rezultati efikasnosti iz te deskriptivne analize ažuriranih podataka prikazani su u Tabeli 36 i na Slici 24.

Tabela 36: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥ 1% (CA209274)

	nivolumab (n = 140)	**placebo** (n = 142)
Preživljenje bez znakova bolesti	Minimalno praćenje od 11,4 meseca	
Događaji (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0,53 (0,38; 0,75)	
Medijana (95% CI) (meseci)[b]	ND (22,11; NP)	8,41 (5,59; 20,04)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

ND: nije dostignuto, NP: ne može se proceniti.
[a] Stratifikovan Coxov model proporcionalnih hazarda. Hazard ratio odnosi se na nivolumab u odnosu na placebo.
[b] Na osnovu procena prema Kaplan Meieru.

Slika 24: Kaplan-Meierova kriva za DFS kod pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥ 1% (CA209274)



Broj ispitanika pod rizikom

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

Placebo (događaji: 85/142), medijana i 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

Nivolumab (događaji: 56/140), medijana i 95% CI: ND (22,11; NP)

Minimalno praćenje od 11,4 meseca

Eksploratorne unapred određene deskriptivne analize podgrupe sprovedene su kod pacijenata na osnovu prethodnog neoadjuvantnog lečenja cisplatinom.
U podgrupi pacijenata sa ekspresijom tumorskih ćelija PD-L1 ≥ 1% koji su prethodno primili neoadjuvantnu terapiju cisplatina (n = 118), DFS HR iznosio je 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64), pri čemu medijana DFS u grupi koja je primala nivolumab nije dostignuta, dok je u grupi koja je primala placebo iznosio 8,41 mesec. U podgrupi pacijenata sa tumorskom ekspresijom PD-L1 ≥ 1% koji prethodno nisu primili neoadjuvantnu terapiju cisplatina (n = 164) DFS HR iznosio je 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08), pri čemu je medijana DFS u grupi koja je primala nivolumab iznosila 29,67 meseci, dok je u grupi koja je primala placebo iznosila 11,37 meseci.

Kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg u terapiji pacijenata sa metastatskim CRC pozitivnim na dMMR ili MSI-H ispitivale su se u multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 2 sa jednom grupom pacijenata (CA209142).
U studiju su bili uključeni pacijenti (uzrasta od 18 godina ili više) sa lokalno utvrđenim statusom dMMR ili MSI-H kojima je bolest uznapredovala tokom ili nakon prethodne terapije fluoropirimidinom i oksaliplatinom ili irinotekanom, odnosno koji nisu podnosili takvu terapiju. Pacijentima koji su poslednju prethodnu terapiju primili u adjuvantnim uslovima bolest je morala uznapredovati tokom ili u toku 6 meseci od završetka adjuvantne hemioterapije. Pacijenti su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, a uključivali su se u ispitivanje nezavisno od statusa tumorske ekspresije PD-L1. U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa aktivnim metastazama u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva.

Ukupno je 119 pacijenata bilo lečeno nivolumabom u dozi od 3 mg/kg primenjenim intravenski tokom 60 minuta u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primenjenim intravenski tokom 90 minuta svake 3. nedelje za prve 4 doze, nakon čega je sledila monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svake 2. nedelje. Lečenje se nastavilo sve dok je bila prisutna klinička korist ili do trenutka kad pacijent više nije mogao podnositi lečenje. Tumorske ocene prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma sprovodile su se svakih 6 nedelja tokom prve 24 nedelje, a zatim svakih 12 nedelja. Primarna mera ishoda bio je ORR prema oceni ispitivača. Sekundarne mere ishoda bile su ORR i stopa kontrole bolesti prema oceni BICR. Analiza ORR-a uključivala je trajanje odgovora i vreme do odgovora. Eksploracijske mere ishoda uključivale su PFS i OS.

Medijana uzrasta iznosila je 58 godina (raspon: 21 - 88), uz 32% pacijenata uzrasta od ≥ 65 godina i 9% uzrasta od ≥ 75 godina; 59% ispitanika bili su muškarci, a 92% pacijenti bele rase. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45%) ili 1 (55%), 25% pacijenata imalo je mutaciju gena *BRAF*, 37% mutaciju gena *KRAS*, dok kod njih 12% mutacijski status nije bio poznat. Od 119 lečenih pacijenata, njih 109 prethodno je primalo hemioterapiju na bazi fluoropirimidina za metastatsku bolest, a njih 9 u adjuvantnim uslovima. Pre uključivanja u ispitivanje, 118 od 119 (99%) lečenih pacijenata primalo je fluorouracil, njih 111 (93%) primalo je oksaliplatin, a 87 (73%) pacijenata primalo je irinotekan u okviru prethodnih terapija; 82 (69%) pacijenta prethodno je lečeno fluoropirimidinom, oksaliplatinom i irinotekanom. Dvadeset tri posto (23%) pacijenata prethodno je primilo 1 terapiju, njih 36% prethodno je primilo 2 terapije, 24% pacijenata prethodno je primilo 3 terapije, dok je 16% pacijenata prethodno primilo 4 ili više terapija; 29% pacijenata prethodno je lečeno inhibitorom EGFR-a.

Rezultati efikasnosti (minimalno praćenje od 46,9 meseci; medijana praćenja od 51,1 meseca) prikazani su u Tabeli 37.

Tabela 37: Rezultati efikasnosti (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potvrđen objektivan odgovor, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Potpuni odgovor, n (%)	15 (12,6)
Delimičan odgovor, n (%)	62 (52,1)
Stabilna bolest, n (%)	25 (21,0)
Trajanje odgovora	
Medijana (raspon) u mesecima	ND (1,4; 58,0+)
Medijana vremena do odgovora	
Meseci (raspon)	2,8 (1,1; 37,1)

* prema oceni ispitivača
"+" označava cenzurirano posmatranje
ND = nije dostignuto

ORR prema oceni BICR iznosio je 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), uključujući stopu potpunog odgovora od 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), stopu delimičnog odgovora od 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) i stabilnu bolest prijavljenu kod 22,7% pacijenata. Ocene BICR načelno su bile u skladu sa ocenom ispitivača. Potvrđeni odgovori posmatrani su nezavisno od statusa mutacije gena *BRAF* ili *KRAS* i nivoa tumorske ekspresije PD-L1.

Od 119 pacijenata, njih 11 (9,2%) bilo je uzrasta ≥ 75 godina. ORR prema oceni ispitivača među pacijentima uzrasta ≥ 75 godina iznosio je 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Planocelularni karcinom jednjaka
Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u monoterapiji kod prethodno lečenih pacijenata (ONO-4538-24/ CA209473)
Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 240 mg kao monoterapije za lečenje pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka (OSCC) procenjivane su u otvorenoj kliničkoj studiji faze 3, randomizovanoj, sa aktivnim lekom-komparatorom (ONO-4538-24/CA209473). U studiju su bili uključeni odrasli pacijenti (starosti od 20 ili više godina) koji su bili refraktorni na najmanje jedan kombinovani protokol na bazi fluoropirimidina i platine ili koji takav protokol nisu podnosili, a uključivali su se nezavisno od stepena tumorske ekspresije PD-L1. U studiju nisu bili uključeni pacijenti refraktorni na terapiju taksanima ili oni koji takvo lečenje nisu podnosili, pacijenti sa metastazama u mozgu koje su bile simptomatske ili su zahtevale lečenje, pacijenti sa aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva, kao ni pacijenti sa primetnom invazijom tumora u organe susedne jednjaku (npr. aortu ili respiratorni trakt).

Ukupno 419 pacijenata je bilo randomizovano u odnosu 1:1 za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg intravenski tokom 30 minuta svake 2. nedelje (n=210) ili hemioterapije na bazi taksana prema izboru ispitivača: docetaksela (n=65) u dozi od 75 mg/m^2 intravenski svake 3. nedelje ili paklitaksela (n=144) u dozi od 100 mg/m^2 intravenski jednom nedeljno tokom 6 nedelja, nakon čega je usledila pauza od nedelju dana. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj lokaciji (Japan vs. ostatak sveta), broju organa zahvaćenih metastazama (≤ 1 vs. ≥ 2) i tumorskoj ekspresiji PD-L1 (≥ 1% vs. < 1% ili neutvrđeno). Terapija se nastavljala do progresije bolesti prema proceni ispitivača u skladu sa verzijom 1.1 RECIST kriterijuma ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Procena tumora vršila se svakih 6 nedelja tokom prvih godinu dana, a zatim svakih 12 nedelja. Lečenje nakon prvobitne progresije bolesti prema proceni ispitivača bilo je dopušteno kod pacijenata koji su primali nivolumab kod kojih nije došlo do rapidne progresije oboljenja, koji su prema proceni ispitivača ostvarivali korist, koji su podnosili lečenje, imali stabilan funkcionalni status, odnosno kod kojih lečenje nakon progresije ne bi odložilo neminovnu intervenciju radi sprečavanja

ozbiljnih komplikacija povezanih s progresijom bolesti (npr. metastaze u mozgu). Primarna mera ishoda za efikasnost je bio OS. Ključne sekundarne mere ishoda za efikasnost su bile ORR i PFS prema oceni ispitivača. Vršene su dodatne analize unapred određenih podgrupa radi ocene efikasnosti prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, uz unapred definisan nivo od 1%. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Početne karakteristike su generalno bile uravnotežene kod obe grupe. Medijana starosti iznosila je 65 godina (raspon: 33 - 87), 53% pacijenata imalo je ≥ 65 godina, dok je njih 10% imalo ≥ 75 godina, 87% ispitanika činili su muškarci, 96% bili su Azijci, a 4% su bili bele rase. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (50%) ili 1 (50%).

Uz minimalno praćenje od 17,6 meseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a kod pacijenata randomizovanih za lečenje nivolumabom u odnosu na one koji su primali hemioterapiju na bazi taksana prema izboru ispitivača. Rezultati za efikasnost su prikazani u Tabeli 38 i na Slici 25.

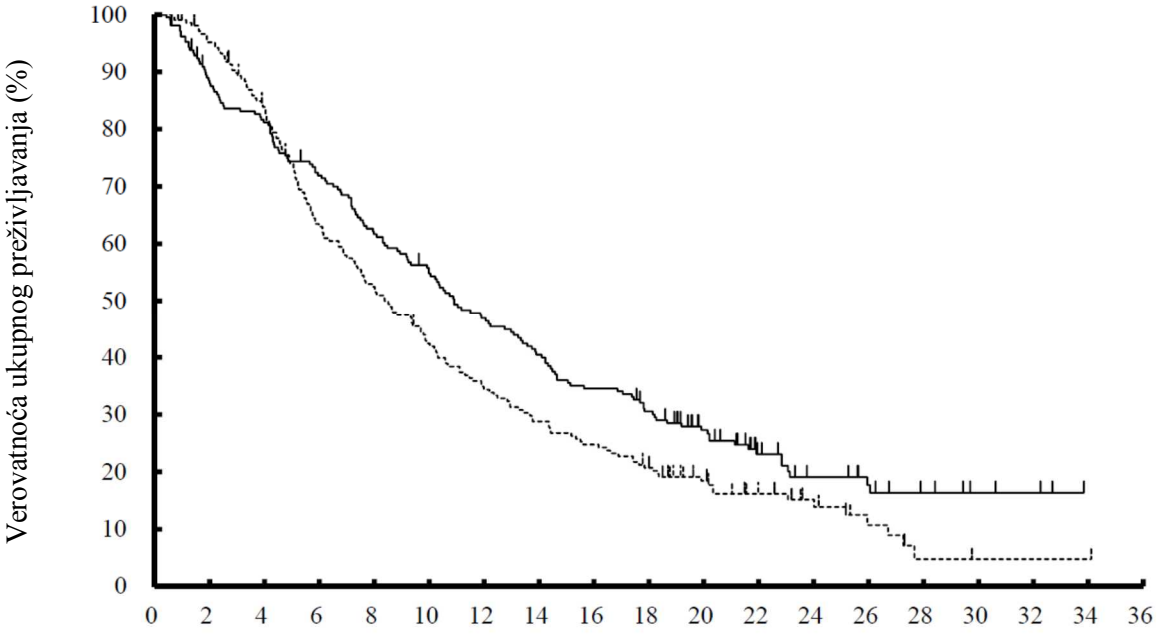
Smrt tokom prva 2,5 meseci zabeležena je u većem stepenu kod pacijenata u grupi lečenoj nivolumabom (32/210, 15,2%) nego u onoj koja je primala hemioterapiju (15/209, 7,2%). Nisu utvrđeni specifični faktori povezani s ranim nastupom smrti.

Tabela 38: Rezultati za efikasnost (ONO-4538-24/CA209473)

	Nivolumab (n = 210)	**Hemioterapija prema izboru ispitivača (n = 209)**
Ukupno preživljavanje[a]		
Događaji	160 (76%)	173 (83%)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost[c]	0,0189	
Medijana (95% CI) (meseci)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Stepen objektivnog odgovora[d,e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Potpun odgovor	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Delimičan odgovor	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilna bolest	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Medijana trajanja odgovora (95% CI) (meseci)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Preživljavanje bez progresije bolesti[a]		
Događaji	187 (89%)	176 (84%)
Medijana (95% CI) (meseci)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (95% CI)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Na osnovu analize podataka prikupljenih u populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *intent-to-treat*, ITT).
[b] Na osnovu stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.
[c] Na osnovu stratificiranog log-rang testa.
[d] Na osnovu analize podataka prikupljenih kod pacijenata kod kojih se mogao oceniti odgovor (engl. *response evaluable set*, RES), n=171 u grupi lečenoj nivolumabom i n=158 u grupi lečenoj hemioterapijom prema izboru ispitivača.
[e] Nije značajno, p-vrednost: 0,6323.

Slika 25: Kaplan-Meierove krive za OS (ONO-4538-24/CA209473)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab

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

Hemioterapija prema izboru ispitivača

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

——— Nivolumab - - - - - - Hemioterapija prema izboru ispitivača

Od 419 pacijenata, njih 48% imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 ≥ 1%. Preostalih 52% pacijenata imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 < 1%. Hazard ratio za OS u podgrupi sa tumorom pozitivnim na PD-L1 iznosio je 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94), uz medijanu preživljenja od 10,9 meseci u skupini liječenoj nivolumabom i 8,1 mesec u onoj koja je primala hemioterapiju na bazi taksana prema izboru ispitivača. U podgrupii pacijenata sa OSCC čiji je tumor bio negativan na PD-L1, koeficijent rizika za OS iznosio je 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14), uz medijanu preživljavanja od 10,9 meseci u grupi lečenoj nivolumabom i 9,3 meseci u onoj koja je primala hemioterapiju.

Randomizovana studija faze 3 nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na hemioterapiju i nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom prema hemioterapiji u prvoj liniji lečenja (CA209648)

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom i nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom procenjene su u randomizovanoj, aktivno kontrolisanoj, otvorenoj studiji (CA209648). U studiju su bili uključeni odrasli pacijenti (uzrasta od 18 ili više godina) sa prethodno nelečenim, neresektabilnim, uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim OSCC. Pacijenti su bili uključeni u studiju nezavisno od njihovog tumorskog statusa PD-L1, a ekspresija PD-L1 tumorskih ćelija je određena korišćenjem PD-L1 IHC 28-8pharmDx. Uslov je bio da pacijenti imaju potvrđen planocelularni ili adenoplanocelularni karcinom jednjaka koji nije pogodan za hemioradioterapiju i/ili hirurški zahvat. Prethodna adjuvantna, neoadjuvantna ili definitivna hemioterapija, radioterapija ili hemioradioterapija bile su dopuštene ako su primenjene u sklopu protokola sa ciljem izlečenja pre uključivanja u studiju. Pacijenti sa

početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, anamnezom postojećih metastaza u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću, pacijenti koji su primali sistemske kortikosteroide ili imunosupresive ili pacijenti sa visokim rizikom od krvarenja ili fistule zbog vidljive invazije tumora u organe u neposrednoj blizini tumora jednjaka nisu bili uključeni u ispitivanje. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu tumorske ekspresije PD-L1 (≥ 1% naspram < 1% ili neodređeno), geografskoj regiji (Istočna Azija naspram ostatka Azije naspram ostatka svijeta), funkcionalnom ECOG statusu (0 naspram 1) i broju organa zahvaćenih metastazama (≤ 1 naspram ≥ 2).

Ukupno je 970 pacijenata bilo randomizovano za primenu nivolumaba u kombinaciji sa ipilimumabom (n = 325), nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom (n = 321) ili hemioterapije (n = 324). Od tih pacijenata njih 473 je imalo ekspresiju PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%: 158 u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom, 158 u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 157 u grupi koja je primala hemioterapiju. Pacijenti u grupi koja je primala nivolumab i ipilimumab primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg svake 2 nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 nedelja, a pacijenti u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom primali su nivolumab u dozi od 240 mg svake 2 nedelje 1. i 15. dana, fluorouracil u dozi od 800 mg/m^2 na dan intravenski od 1. do 5. dana (tokom 5 dana) i cisplatin u dozi od 80 mg/m^2 intravenski 1. dana (4-nedeljnog ciklusa). Pacijenti u grupi koja je primala hemioterapiju primali su fluorouracil u dozi od 800 mg/m^2 na dan intravenski od 1. do 5. dana (tokom 5 dana) i cisplatin u dozi od 80 mg/m^2 intravenski 1. dana (4-nedeljnog ciklusa). Lečenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca. Pacijenti u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom koji su prekinuli lečenje kombinovanom terapijom zbog neželjene reakcije pripisane ipilimumabu mogli su nastaviti da primaju nivolumab u monoterapiji. Pacijenti u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom kod kojih je prekinuto lečenje fluorouracilom i/ili cisplatinom mogli su nastaviti da primaju druge sastojke protokola lečenja.

Osnovne karakteristike između lečenih grupa su generalno bile ujednačene. Kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 tumorskih ćelija ≥ 1%, medijana uzrasta je bila 63 godine (raspon: 26 - 85 godina), 8,2% pacijenata bilo je ≥ 75 godina, 81,8% bili su muškarci, 73,1% Azijati, a 23,3% su bili pacijenti bele rase. Pacijenti su imali histološki potvrđen planocelularni karcinom (98,9%) ili adenoplanocelularni karcinom (1,1%) jednjaka. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45,2%) ili 1 (54,8%).

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na hemioterapiju

Primarne mere ishoda efikasnosti bile su PFS (prema oceni BICR-a) i OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%. Sekundarne mere ishoda prema unapred utvrđenom hijerarhijskom testiranju bile su OS, PFS (prema oceni BICR-a) i ORR (prema oceni BICR-a) kod svih randomizovanih pacijenata. Procene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma sprovodile su se svakih 6 nedelja do 48. nedelje, uključujući i tu nedelju, a nakon toga svakih 12 nedelja.

U trenutku izvođenja primarne unapred utvrđene analize, uz minimalno praćenje od 13,1 meseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 39.

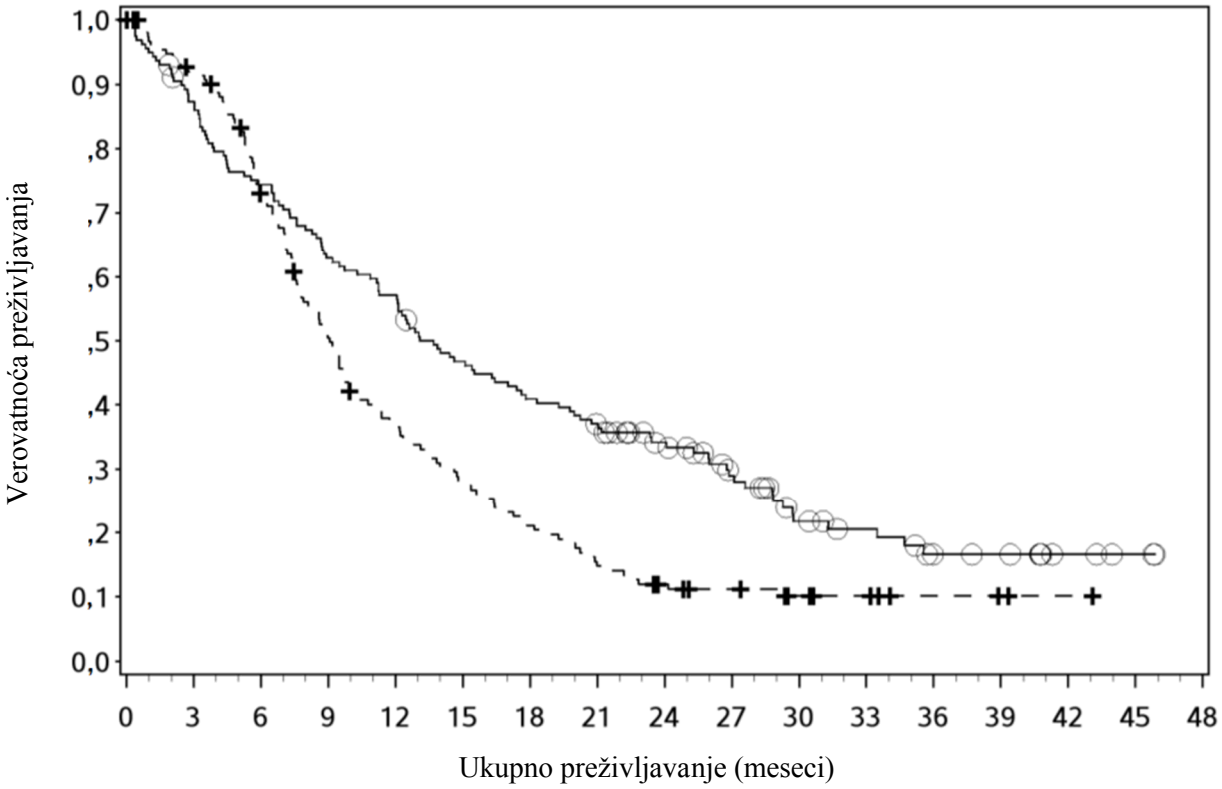
Tabela 39: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	hemioterapija[a] (n = 157)
Ukupno preživljenje		
Događaji	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (98,6% CI)[b]	0,64 (0,46; 0,90)	
p-vrednost[c]	0,0010	
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci[d]	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživljenje bez progresije bolesti[e]		
Događaji	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (98,5% CI)[b]	1,02 (0,73; 1,43)	
p-vrednost[c]	0,8958	
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci[d]	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Stopa ukupnog odgovora, n (%)[e]	56 (35,4)	31 (19,7)
(95% CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Potpun odgovor	28 (17,7)	8 (5,1)
Delimičan odgovor	28 (17,7)	23 (14,6)
Trajanje odgovora[e]		
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Raspon	$1,4^{+}$; $34,5^{+}$	$1,4^{+}$; $31,8^{+}$

[a] Fluorouracil i cisplatin.
[b] Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[c] Na osnovu stratifikovanog dvostranog log-rang testa.
[d] Na osnovu procene prema Kaplan-Meieru.
[e] Prema oceni BICR-a.

Poboljšanja OS zapažena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 20 meseci bila su u skladu sa onim zabeleženim u primarnoj analizi. Medijana OS iznosila je 13,70 meseci (95% CI: 11,24; 17,41) za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom naspram 9,07 meseci (95% CI: 7,69; 10,02) za hemioterapiju (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Medijana PFS iznosila je 4,04 meseca (95% CI: 2,40; 4,93) za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na 4,44 meseca (95% CI: 2,89; 5,82) za hemioterapiju (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). ORR je iznosio 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) uz nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom u odnosu na 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) za hemioterapiju.
Kaplan-Meierove krive za OS nakon minimalnog praćenja od 20 meseci prikazane su na Slici 26.

Slika 26: Kaplan-Meierove krive za OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% (CA209648)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Hemioterapija

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

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

– – + – – Hemioterapija (događaji: 130/157), medijana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Zasnovano na podacima prikupljenim do: 23. avgusta 2021., minimalno praćenje od 20 meseci

Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na hemioterapiju

Primarne mere ishoda efikasnosti bile su PFS (prema oceni BICR-a) i OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%. Sekundarne mere ishoda prema unapred utvrđenom hijerarhijskom testiranju bile su OS, PFS (prema oceni BICR-a) i ORR (prema oceni BICR-a) kod svih randomizovanih pacijenata. Procene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma sprovodile su se svakih 6 nedelja do 48. nedelja (uključujući i tu nedelju), a nakon toga svakih 12 nedelja.

U trenutku izvođenja primarne unapred utvrđene analize, uz minimalno praćenje od 12,9 meseci, studija je pokazala statistički značajno poboljšanje OS i PFS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1%. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 40.

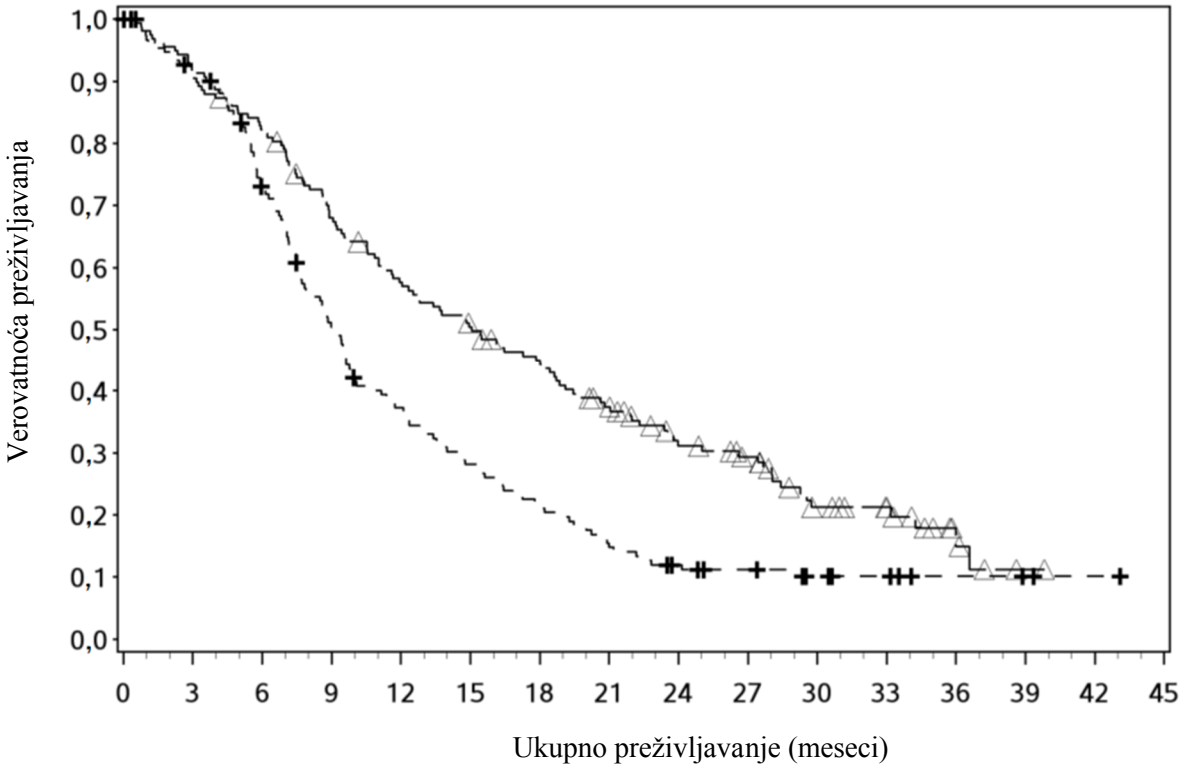
Tabela 40: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% (CA209648)

	nivolumab + kemoterapija (n = 158)		kemoterapija[a] (n = 157)
Ukupno preživljenje			
Događaji	98 (62,0%)		121 (77,1%)
Hazard ratio (99,5% CI)[b]		0,54 (0,37; 0,80)	
p-vrednost[c]		< 0,0001	
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	15,44 (11,93; 19,52)		9,07 (7,69; 9,95)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci[d]	58,0 (49,8; 65,3)		37,1 (29,2; 44,9)
Preživljenje bez progresije bolesti[e]			
Događaji	117 (74,1%)		100 (63,7%)
Hazard ratio (98,5% CI)[b]		0,65 (0,46; 0,92)	
p-vrednost[c]		0,0023	
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	6,93 (5,68; 8,34)		4,44 (2,89; 5,82)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci[d]	25,4 (18,2; 33,2)		10,5 (4,7; 18,8)
Stopa ukupnog odgovora, n (%)[e]	84 (53,2)		31 (19,7)
(95% CI)	(45,1; 61,1)		(13,8; 26,8)
Potpun odgovor	26 (16,5)		8 (5,1)
Delimičan odgovor	58 (36,7)		23 (14,6)
Trajanje odgovora[e]			
Medijana (95% CI) (meseci)[d]	8,38 (6,90; 12,35)		5,68 (4,40; 8,67)
Raspon	1,4+; 34,6		1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracil i cisplatin.
[b] Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[c] Na osnovu stratifikovanog dvostranog log-rang testa.
[d] Na osnovu procene prema Kaplan-Meieru.
[e] Prema oceni BICR-a.

Poboljšanja OS zapažena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 20 meseci bila su u skladu s onima zabeleženima u primarnoj analizi. Medijana OS iznosila je 15,05 meseci (95% CI: 11,93; 18,63) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom prema 9,07 meseci (95% CI: 7,69; 10,02) za hemioterapiju (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Medijana PFS iznosila je 6,93 meseca (95% CI: 5,68; 8,35) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom naspram 4,44 meseca (95% CI: 2,89; 5,82) za hemioterapiju (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR je iznosio 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) za nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom naspram 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) za hemioterapiju.
Kaplan-Meierove krivje za OS i PFS uz minimalno praćenje od 20 meseci prikazane su na Slikama 27 i 28.

Slika 27: Kaplan-Meierove krive za OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% (CA209648)

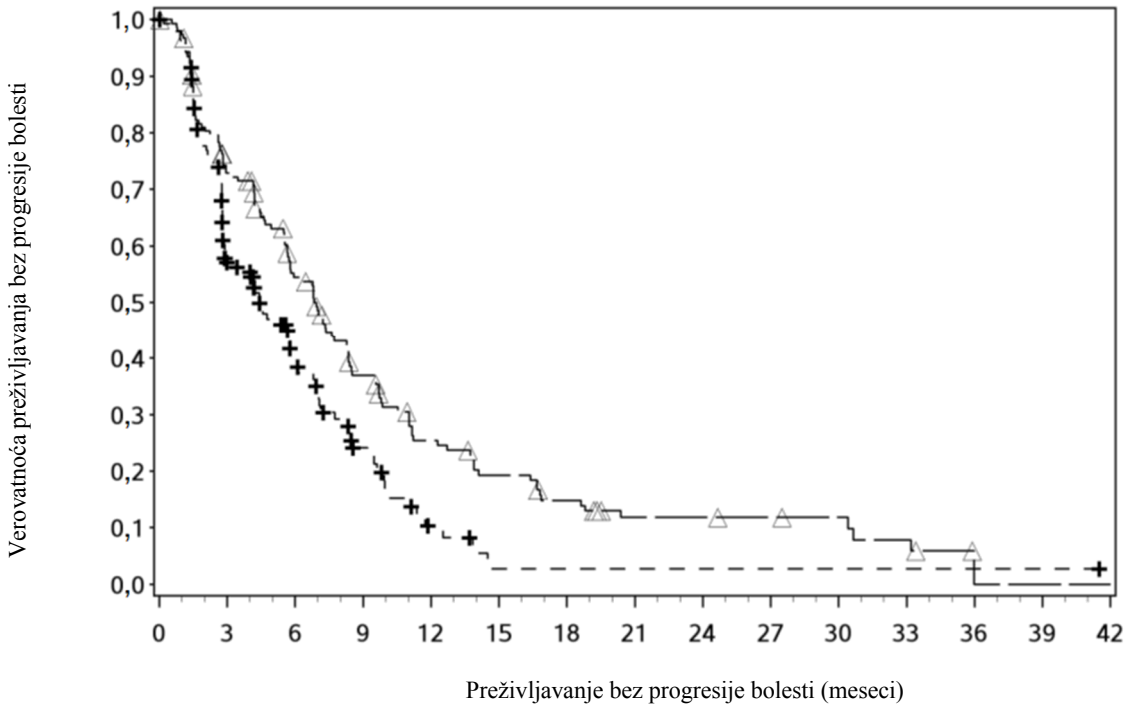


Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija															
158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Hemioterapija															
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

—Δ— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 118/158), medijana i 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)
– –+– – Hemioterapija (događaji: 130/157), medijana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)
Zasnovano na podacima prikupljenima do: 23. avgusta 2021., minimalno praćenje od 20 meseci

Slika 28: Kaplan-Meierove krive za PFS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 u tumorskim ćelijama ≥ 1% (CA209648)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Hemioterapija														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

—Δ— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 123/158), medijana i 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)
– – + – – Hemioterapija (događaji: 101/157), medijana i 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)
Zasnovano na podacima prikupljenim do: 23. avgusta 2021., minimalno praćenje od 20 meseci

Adjuvantna terapija karcinoma jednjaka ili gastroezofagealnog spoja

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u monoterapiji za adjuvantnu terapiju karcinoma jednjaka ili gastroezofagealnog spoja procenjivale su se u multicentričnoj, randomizovanoj, placebom kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji faze 3 (CA209577).
U ispitivanje su bili uključeni odrasli pacijenti koji su prethodno primili hemioradioterapiju, nakon koje su bili podvrgnuti potpunoj hirurškoj resekciji karcinoma unutar 16 nedelja pre randomizacije i koji su imali rezidualnu patološku bolest koju je potvrdio ispitivač, uz najmanje ypN1 ili ypT1. U studiju nisu bili uključeni pacijenti s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2, kao ni oni koji pre hirurškog zahvata nisu istovremeno primili hemoradioterapiju i oni koji su imali resektabilnu bolest stadijuma IV, aktivnu autoimunu bolest ili medicinska stanja koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva. Pacijenti su bili uključeni u studiju nezavisno od nivoa tumorske ekspresije PD L1.

Ukupno je 794 pacijenta bilo randomizirano u odnosu 2:1 za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg (n=532) ili placeba (n=262). Pacijenti su prvih 16 nedelja nivolumab primali intravenski tokom 30 minuta svake 2 nedelje, a od 17. nedelje nadalje primali su dozu od 480 mg u obliku infuzije tokom 30 minuta svake 4 nedelje. Placebo se pacijentima primenjivao tokom 30 minuta prema istom rasporedu primene kao i za

nivolumab. Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu tumorske ekspresije PD L1 (≥ 1% naspram < 1% ili neodređeno ili se ne može proceniti), statusu patoloških limfnih čvorova (pozitivan ≥ ypN1 ili negativan ypN0) i histološkim vrednostima (planocelularni ili adenokarcinom). Lečenje se nastavilo do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tokom ukupnog vremena od najviše godinu dana. Primarna mera ishoda za efikasnost bilo je preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) prema oceni ispitivača, koje se definisalo kao vreme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalnog, regionalnog ili udaljenog od mesta resekcije primarnog tumora) ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo. Lečeni pacijenti podvrgavali su se snimanju radi utvrđivanja recidiva tumora svakih 12 nedelja tokom prve 2 godine, a zatim najmanje jednom svakih 6 - 12 meseci od 3. do 5. godine.

Početne karakteristike u načelu su bile ujednačene između dve lečene grupe. Medijana uzrasta iznosila je 62 godine (raspon: 26-86), pri čemu je 36% pacijenata imalo ≥ 65 godina, a njih 5% ≥ 75 godina. Većina pacijenata bili su pacijenti bele rase (82%) i muškarci (85%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (58%) ili 1 (42%).
U trenutku sprovođenja primarne unapred specificirane interim analize (uz minimalno praćenje od 6,2 meseca i medijana praćenja od 24,4 meseca) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS a kod pacijenata randomizovanih za lečenje nivolumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Medijana DFS a prema proceni ispitivača iznosila je 22,41 mesec (95% CI: 16,62; 34,00) uz nivolumab naspram 11,04 meseca (95% CI: 8,34; 14,32) uz placebo, uz HR od 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86) i p vrednost < 0,0003. Primarna analiza DFS a uključivala je cenzurisanje za novu antitumorsku terapiju. Rezultati za DFS bili su dosledni uz cenzurisanje za novu antitumorsku terapiju i bez takvog cenzurisanja. Poboljšanje DFS a potvrđeno je u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka za DFS, uz minimalno praćenje od 14 meseci i medijani praćenja od 32,2 meseca. Rezultati za efikasnost iz te deskriptivne sekundarne analize prikazani su u Tabeli 41 i na Slici 29.

Tabela 41: Rezultati efikasnosti (CA209577)

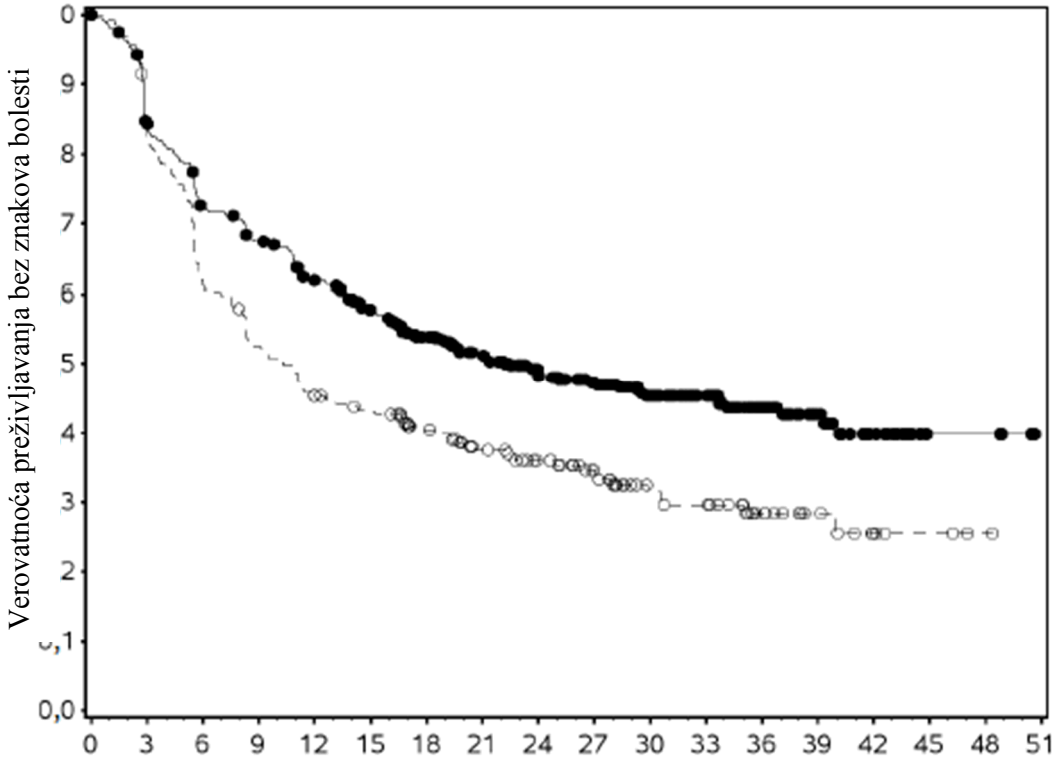
	nivolumab (n = 532)	**placebo (n = 262)**
Preživljavanje bez znakova bolesti[a] uz minimalno praćenje od 14 meseci[c]		
Događaji (%)	268 (50)	171(65)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0,67 (0,55; 0,81)	
Medijana (95% CI) (meseci)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Stopa (95% CI) nakon 6 meseci	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Stopa (95% CI) nakon 24 meseca	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

[a] Na osnovu podataka za sve randomizovane pacijente.

[b] Na osnovu stratifikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

[c] Deskriptivna analiza utemeljena na podacima prikupljenima do 18. februara 2021

Slika 29: Kaplan-Meierove krive za DFS (CA209577)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab																	
532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo																	
262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

Nivolumab (događaji: 268/532), medijana i 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)
Placebo (događaji: 171/262), medijan i 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Na osnovu podataka prikupljenih do 18. februara 2021; minimalno praćenje 14 meseci
Korisni učinci na DFS primećeni su nezavisno od histoloških karakteristika bolesti i ekspresiji PD L1.

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

Bezbednost i efikasnost nivolumaba u dozi od 240 mg svake 2 nedelje ili 360 mg svake 3 nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom (doza i raspored primene nivolumaba zavisili su od hemoterapijskog protokola koji se primenjivao; videti u nastavku) ocenjivali su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209649). U istudiju su bili uključeni odrasli pacijenti (18 ili više godina) sa prethodno nelečenim uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju (uključujući inhibitore HER2) i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Pacijenti su bili uključeni u ispitivanje nezavisno od PD-L1 statusa tumorskih ćelija, a ekspresija PD-L1 na tumorskim ćelijama određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Sprovedena je retrospektivna ponovna procena tumorskog PD-L1 statusa pacijenta na osnovu CPS-a, za koju su upotrijebljeni tumorski uzorci sa obojenjem PD-L1 korišteni za randomizaciju. U studiju nisu bili uključeni pacijenti sa potvrđenim HER2-pozitivnim tumorima, početnim funkcionalnim ECOG statusom ≥ 2, nelečenim metastazama u centralnom nervnom sistemu, aktivnom, potvrđenom ili suspektnom autoimunom

bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtevala primenu sistemskih imunosupresiva. U studiju su bila uključena ukupno 643 pacijenta sa neutvrđenim HER2 statusom (40,3% ispitivane populacije). Randomizacija je bila stratifikovana prema PD-L1 statusu tumorskih ćelija (≥ 1% prema < 1% ili neodređeno), regiji (Azija prema SAD prema ostatku sveta), funkcionalnom ECOG statusu (0 prema 1) i primenjenom hemoterapijskom protokolu. Hemioterapija se sastojala od protokola FOLFOX (fluorouracil, leukovorin i oksaliplatin) ili CapeOX (kapecitabin i oksaliplatin).

Ukupno je 1581 pacijent bio randomizovan za primanje nivolumaba u kombinaciji sa hemioterapijom ili samo hemioterapije. Od tih pacijenata, njih 955 imalo je ekspresiju PD-L1 uz CPS ≥ 5 (473 u grupi koja je primala nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 482 u grupi koja je primala hemioterapiju). Pacijenti lečeni nivolumabom u kombinaciji sa hemioterapijom primali su ili nivolumab u dozi od 240 mg intravenskom infuzijom tokom 30 minuta u kombinaciji sa protokolom FOLFOX (oksaliplatin 85 mg/m^2, leukovorin 400 mg/m^2 i fluorouracil 400 mg/m^2 intravenski 1. dana i fluorouracil 1200 mg/m^2 intravenski kontinuiranom infuzijom tokom 24 sata na dan ili u skladu s lokalnom standardnom praksom 1. i 2. dana) svake 2 nedelje ili nivolumab u dozi od 360 mg intravenskom infuzijom tokom 30 minuta u kombinaciji sa protokolom CapeOX (oksaliplatin 130 mg/m^2 intravenski 1. dana i kapecitabin 1000 mg/m^2 peroralno dva puta dnevno od 1. do 14. dana) svake 3 nedelje. Lečenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 meseca za monoterapiju nivolumabom. Pacijenti koji su primali nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i kojima je prekinuta primena hemioterapije mogli su nastaviti da primaju monoterapiju nivolumabom u dozi od 240 mg svake 2 nedelje, 360 mg svake 3 nedelje ili 480 mg svake 4 nedelje do najviše 24 meseca nakon početka lečenja. Procena tumora sprovodila se svakih 6 nedelja do 48. nedelje (uključujući i tu nedelju), a nakon toga svakih 12 nedelja.

Osnovne karakteristike su generalno bile uravnotežene među lečenim grupama. Kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 medijana uzrasta iznosila je 62 godine (raspon: 18 – 90), pri čemu je 11% pacijenata imalo ≥ 75 godina, 71% pacijenta bili su muškarci, 25% Azijci, a 69% bele rase. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (42%) ili 1 (58%). Lokacije tumora bile su distribuirane na želudac (70%), gastroezofagealni spoj (18%) i jednjak (12%).

Primarne mere ishoda efikasnosti bile su PFS (prema oceni BICR-a) i OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 na osnovu testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundarne mere ishoda prema unapred utvrđenom hijerarhijskom testiranju bile su OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 1 i kod svih randomizovanih pacijenata; dodatne mere ishoda uključivale su ORR (prema oceni BICR-a) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 i kod svih randomizirovanih pacijenata. U trenutku sprovođenja primarne unapred utvrđene analize, uz minimalno praćenje od 12,1 meseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a kod pacijenata as ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5. Medijana OS-a iznosila je 14,4 meseca (95% CI: 13,1; 16,2) uz nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 11,1 mesec (95% CI: 10,0; 12,1) uz hemioterapiju (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p-vrednost < 0,0001). Medijana PFS-a iznosila je 7,69 meseci (95% CI: 7,03; 9,17) uz nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 6,05 meseci (95% CI: 5,55; 6,90) uz hemioterapiju (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p-vrednost < 0,0001). ORR je iznosio 60% (95% CI: 55; 65) uz nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom i 45% (95% CI: 40; 50) uz hemioterapiju.

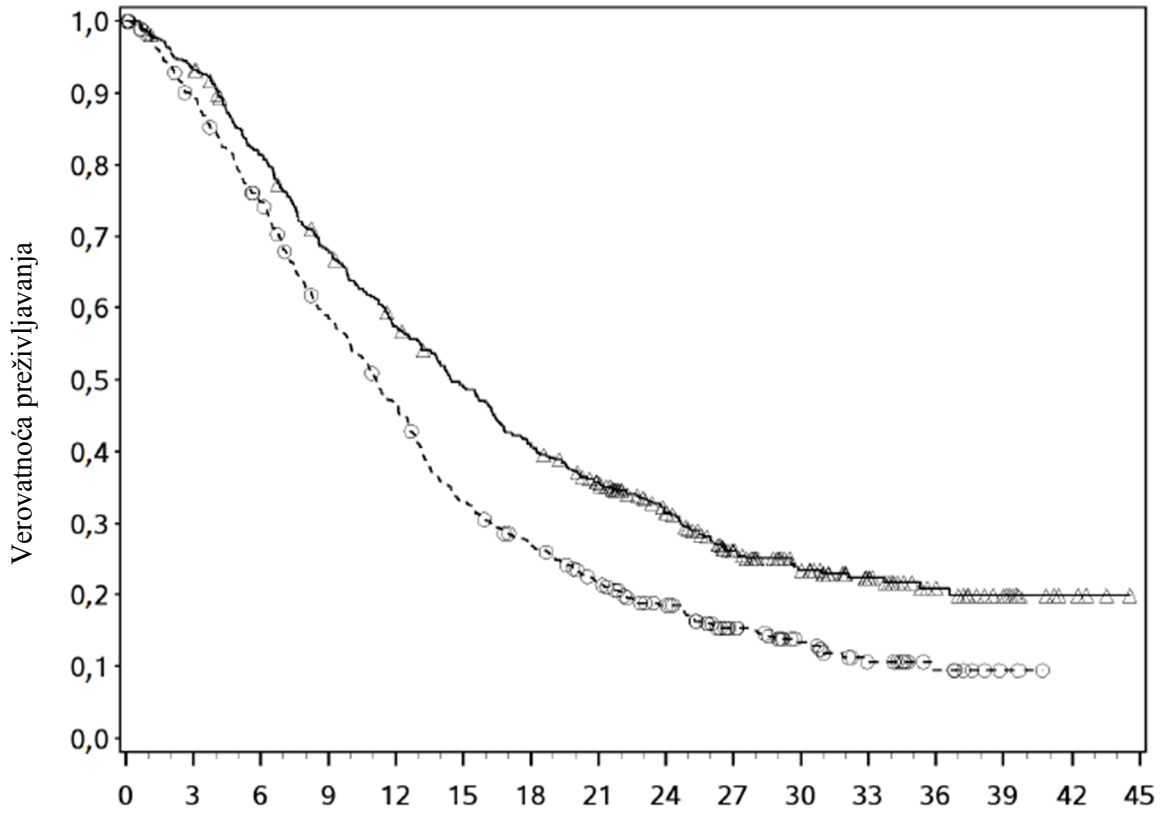
Poboljšanja OS-a primećena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 19,4 meseca odgovarala su onima zabeleženima u primarnoj analizi. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 42 i na Slikama 30 i 31.

Tabela 42: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + hemioterapija (n = 473)		hemioterapija (n = 482)
Minimalno praćenje od 19,4 meseca[a]			
Ukupno preživljenje			
Događaji	344 (73%)		397 (82%)
Hazard ratio (95% CI)[b]		0,69 (0,60; 0,81)	
Medijana (95% CI) (meseci)[c]	14,4 (13,1; 16,3)		11,1 (10,0; 12,1)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	57,3 (52,6; 61,6)		46,4 (41,8; 50,8)
Preživljenje bez progresije bolesti[d]			
Događaji	342 (72,3%)		366 (75,9%)
Hazard ratio (95% CI)[b]		0,68 (0,59; 0,79)	
Medijana (95% CI) (meseci)[c]	8,31 (7,03; 9,26)		6,05 (5,55; 6,90)
Stopa (95% CI) nakon 12 meseci	36,3 (31,7; 41,0)		21,9 (17,8; 26,1)
Stopa objektivnog odgovora, n[d,e]	227/378 (60%)		176/390 (45%)
(95% CI)	(54,9; 65,0)		(40,1; 50,2)
Potpun odgovor	12,2%		6,7%
Delimičan odgovor	47,9%		38,5%
Trajanje odgovora[d,e]			
Medijana (95% CI) (meseci)[c]	9,69 (8,25; 12,22)		6,97 (5,62; 7,85)

[a] Deskriptivna analiza zasnovana na podacima prikupljenim do 4. januara 2021.
[b] Na osnovu stratificikovanog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[c] Procena prema Kaplan-Meieru.
[d] Potvrdio BICR.
[e] Na osnovu podataka o pacijentima sa merljivom bolešću na početku ispitivanja.

Slika 30: Kaplan-Meierove krive za OS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 (CA209649)



Ukupno preživljavanje (meseci)

Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija

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

Hemioterapija

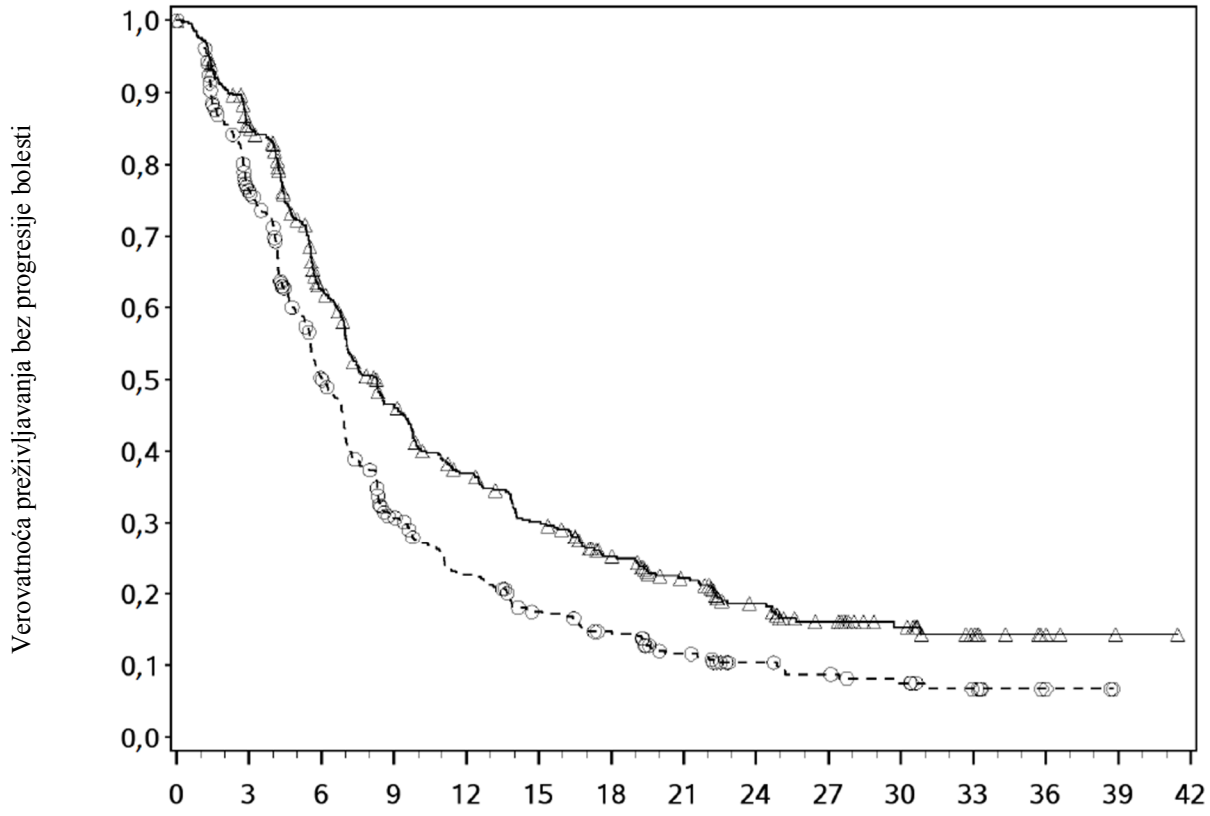
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 344/473), medijana i 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

- -⊖- - Hemioterapija (događaji: 397/482), medijana i 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimalno praćenje od 19,4 meseca.

Slika 31:Kaplan-Meierove krive za PFS kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 (CA209649)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + hemioterapija

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

Hemioterapija

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

—△— Nivolumab + hemioterapija (događaji: 342/473), medijana i 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

- -⊖- - Hemioterapija (događaji: 397/482), medijana i 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimalno praćenje od 19,4 meseca

Pedijatrijska populacija

Otvorena studija faze 1/2 (CA209070)
Studija CA209070 je bila otvorena, jednostruka, potvrda doze i proširenja doze, faza 1/2 studija nivolumaba kao monoterapije i u kombinaciji sa ipilimumabom kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata sa rekurentnim ili refraktornim solidnim ili hematološkim tumorima, uključujući neuroblastom, osteosarkom, rabdomiosarkom, Juingov sarkom, uznapredovali melanom, cHL i ne-Hodgkin limfom (NHL). Među 126 lečenih pacijenata, 97 su bili pedijatrijski pacijenti uzrasta od 12 meseci do < 18 godina. Od 97 pedijatrijskih pacijenata, 64 je lečeno monoterapijom nivolumabom (3 mg/kg primenjeno intravenozno tokom 60 minuta svake 2 nedelje), a 33 je lečeno nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (nivolumab 1 mg/kg ili 3 mg/kg primenjen intravenski tokom 60 minuta u kombinaciji sa ipilimumabom 1 mg/kg primenjenim intravenski tokom 90 minuta svake 3 nedelje tokom prve 4 doze, nakon čega sledi nivolumab u dozi od 3 mg/kg kao monoterapija svake 2 nedelje). Pacijenti su primali nivolumab kao monoterapiju u proseku od 2 doze (opseg: 1, 89) ili nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom za medijanu od 2 doze (opseg: 1, 24). Glavne primarne mere ishoda bile su bezbednost, podnošljivost i antitumorska aktivnost procenjena deskriptivnim ORR i OS.

Među 64 pedijatrijska pacijenta lečena monoterapijom nivolumabom, 60 su bili pacijenti čiji odgovor se mogao proceniti (melanom n = 1, solidni tumori n = 47 i hematološki tumori n = 12). Kod 48 pedijatrijskih pacijenata sa melanomom ili solidnim tumorima čiji odgovor se mogao proceniti, nisu primećeni objektivni odgovori. Kod 12 pedijatrijskih pacijenata sa hematološkim tumorima čiji se odgovor mogao proceniti, ORR je bio 25,0% (95% CI: 5,5, 57,2), uključujući 1 potpuni odgovor u cHL i 2 delimična odgovora, jedan u cHL i drugi u NHL. U deskriptivnim analizama za 64 pedijatrijska pacijenta lečena monoterapijom nivolumabom, medijana OS je bila 6,67 meseci (95% CI: 5,98, NA); 6,14 meseci (95% CI: 5,39, 24,67) za pacijente sa melanomom ili solidnim tumorima, a nije postignut za pacijente sa hematološkim tumorima.

Među 30 pedijatrijskih pacijenata čiji odgovor je mogao da se proceni koji su lečeni nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (solidni tumori koji nisu samo melanom), nisu primećeni objektivni odgovori. Za 33 pedijatrijska pacijenta lečena nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom, medijana OS je bila 8,25 meseci (95% CI: 5,45, 16,95) u deskriptivnoj analizi.

Otvorena studija faze 1b/2 (CA209908)
Studija CA209908 bila je otvorena, sekvencijalna, klinička studija faze 1b/2 u kojoj su se ispitivali nivolumab kao monoterapija i nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata sa primarnim malignitetima CNS-a visokog stepena, uključujući difuzni intrinzični pontinski gliom (DIPG), gliom visokog stepena nediferenciranosti, meduloblastom, ependimom i druge rekurentne podtipove CNS maligniteta visokog stepena nediferenciranosti (npr. pineoblastom, atipični teratoidni/rabdoidni tumor i embrionalne tumore CNS-a). Od 151 pedijatrijskog pacijenta (uzrasta od ≥ 6 meseci do < 18 godina) uključenih u studiju, njih 77 je lečeno nivolumabom u monoterapiji (3 mg/kg svake 2 nedelje), dok je njih 74 lečeno nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom (nivolumab u dozi od 3 mg/ kg, zatim ipilimumab u dozi od 1 mg/kg, svake 3 nedelje za 4 doze, nakon čega sledi monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svake 2 nedelje). Primarne mere ishoda efikasnosti bile su OS u kohorti pacijenata sa DIPG i PFS koju su procenili ispitivači, na osnovu kriterijuma za procenu odgovora u neuroonkologiji (engl. *Response Assessment in Neuro-oncology*), za sve ostale tipove tumora. Medijana OS u kohorti pacijenata sa DIPG bila je 10,97 meseci (80% CI: 9,92, 12,16) kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom i 10,50 meseci (80% CI: 9,10, 12,32) kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom. Kod svih ostalih ispitivanih tipova tumora CNS-a kod pedijatrijskih pacijenata, medijana PFS se kretala u rasponu od 1,23 do 2,35 meseci kod pacijenata lečenih monoterapijom nivolumabom i u rasponu od 1,45 do 3,09 meseci kod pacijenata lečenih nivolumabom u kombinaciji sa ipilimumabom. U studiji nisu utvrđeni objektivni odgovori, osim kod jednog pacijenta sa ependimomom lečenog monoterapijom nivolumabom koji je imao delimičan odgovor. Rezultati za OS, PFS i ORR primećeni u studiji CA209908 ne ukazuju na klinički značajnu korist u odnosu na ono što se može očekivati u ovim populacijama pacijenata.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja nivolumaba u svim podgrupama pedijatrijske populacije za terapiju malignih solidnih tumora i malignih neoplazmi limfnog tkiva (videti odeljak 4.2 za informacije primeni kod pedijatrijske populacije).

Bezbednost i efikasnost kod starijih pacijenata
Nisu prijavljene razlike u bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata starije životne dobi (≥65 godina) u odnosu na pacijente mlađe životne dobi (<65 godina). Podaci o pacijentima sa NSCLC, SCCHN ili adjuvantno lečenim melanomom i adjuvantno lečenim pacijentima s OC ili GEJC, starosne dobi od 75 godina i starijima su ograničeni, da bi se mogli doneti zaključci o primeni u toj populaciji. Podaci o pacijentima sa kHL starosne dobi od 65 godina i starijima su veoma ograničeni da bi mogli da se donesu zaključci o primeni leka u toj populaciji. Podaci prikupljeni od pacijenata sa MPM pokazali su višu stopu ozbiljnih neželjenih reakcija i prekida lečenja zbog neželjenih reakcija kod osobama starosti od 75 ili više godina (68% odnosno 35%) u odnosu na sve pacijente koji su primali nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom (54% odnosno 28%).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nivolumab monoterapija
Farmakokinetika (PK) nivolumaba je linearna u rasponu doza od 0,1 do 10 mg/kg. Na osnovu populacione PK analize, utvrđeno je da je geometrijska srednja vrednost klirensa (CL) nivolumaba 7,9 mL/h, poluvreme eliminacije 25,0 dana, a prosečna izloženost u stanju ravnoteže (*steady-state*) nakon primene doze od 3 mg/kg svake druge nedelje je 86,6 mikrograma/mL.

Klirens nivolumaba kod pacijenata sa kHL-om bio je približno 32% manji nego kod pacijenata sa NSCLC-om. Početni klirens nivolumaba kod adjuvantno lečenih pacijenata sa melanomom bio je približno 40% manji, a u stanju dinamičke ravnoteže približno 20% manji nego kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom. S obzirom na dostupne podatke o bezbednosti primene leka, navedena smanjenja klirensa nisu bila klinički značajna.

Metabolizam nivolumaba nema posebne karakteristike. Očekuje se da se nivolumab razgrađuje na manje peptide i aminokiseline istim kataboličkim procesima kao i endogeni IgG.

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom
Kada je primenjivan nivolumab u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, klirens nivolumaba povećavo se za 29% a klirens ipilimimaba se povećavao za 9%, što se nije smatralo klinički značajnim. Kada je primenjivan nivolumab u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg, klirens nivo lumaba povećavo se za 1%, a klirens ipilimimaba se smanjivao za 1,5%, što se nije smatralo klinički značajnim.

Kod primene kombinovane terapije, klirens nivolumaba povećao se za 20% u prisustvu antitela na nivolumab, a klirens ipilimumaba povećao se za 5,7% u prisustvu antitela na ipilimumab. Navedene izmene se nisu smatrale klinički značajnim.

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom
Prilikom primene nivolumaba u dozi od 360 mg svake 3. nedelje u kombinaciji sa ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svake 6. nedelje i 2 ciklusa hemioterapije, klirens nivolumaba smanjio se za približno 10%, dok se klirens ipilimumaba povećao se za približno 22%, što se nije smatralo klinički značajnim.

Posebne populacije
Populaciona PK analiza nije ukazala na razlike u klirensu nivolumaba zbog uzrasta, pola, rase, vrste solidnog tumora, veličine tumora i oštećenja funkcije jetre. Iako su ECOG status, početna brzina glomerularne filtracije (GFR), nivo albumina, telesna masa i blago oštećenje funkcije jetre uticali na klirens nivolumaba, taj efekat nije bio klinički značajan.

Pedijatrijska populacija
Za monoterapiju nivolumabom, očekuje se da će izloženost nivolumabu kod adolescenata od 12 godina i starijih čija je telesna masa najmanje 50 kg biti uporediva sa onima kod odraslih pacijenata u preporučenoj dozi. Doziranje zasnovano na telesnoj masi preporučuje se za adolescente od 12 godina i starije koji imaju manje od 50 kg.

Za nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom, očekuje se da će izloženost nivolumabu i ipilimumabu kod adolescenata od 12 godina i starijih biti uporediva sa onima kod odraslih pacijenata pri preporučenoj dozi.

Oštećenje funkcije bubrega
Efekat oštećenja funkcije bubrega na klirens nivolumaba ocenjivao se kod pacijenata sa blagim (GFR <90 i ≥60 mL/min/1,73 m^2; n=379), umerenim (GFR <60 i ≥30 mL/min/1,73 m^2; n=179) ili teškim (GFR <30 i ≥15 mL/min/1,73 m^2; n=2) oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (GFR ≥90 mL/min/1,73 m^2; n=342) u populacionim PK analizama. Nisu primećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega i onih sa normalnom funkcijom bubrega. Podaci o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu dovoljni da bi se mogli doneti zaključci o primeni u toj populaciji (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Efekat oštećenja funkcije jetre na klirens nivolumaba ocenjivao se kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin 1,0× do 1,5× od GGN ili AST >GGN, prema kriterijumima za disfunkciju jetre Nacionalnog instituta za rak; n=92) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcije jetre (ukupni bilirubin i AST ≤GGN; n=804) u populacionim PK analizama. Nisu primećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre i onih sa normalnom funkcije jetre. Nivolumab se nije ispitivao kod pacijenata sa umerenim (ukupni bilirubin >1,5× do 3× GGN i bilo koja vrednost AST-a) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin >3× GGN i bilo koja vrednost AST-a) (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Modeli sa skotnim miševima pokazali su da blokiranje PD-L1 signalizacije smanjuje toleranciju na plod i povećava gubitak ploda. Efekti nivolumaba na prenatalni i postnatalni razvoj razmatrani su kod ženki majmuna koje su primale nivolumab dva puta nedeljno od početka organogeneze u prvom tromesečju do okota, uz nivoe izloženosti koji su bili 8 ili 35 puta veće od onih primećenih nakon primene kliničke doze nivolumaba od 3 mg/kg (na osnovu AUC-a). Primećeno je dozno zavisno povećanje gubitka ploda i povećana neonatalna smrtnost na početku trećeg trimestra.

Preostali mladunci ženki lečenih nivolumabom preživeli su do planirane eutanazije, bez primećenih kliničkih znakova, promena u normalnom razvoju, efekata na težinu organa ili makroskopskih i mikroskopskih patoloških promena. Rezultati indeksa rasta kao i teratogeni, neurobihevioralni, imunski i klinički patološki parametri tokom šestomesečnog postnatalnog razdoblja su bili uporedivi sa kontrolnom grupom. Međutim, s obzirom na mehanizam delovanja nivolumaba, izloženost ploda ovom leku može povećati rizik od razvoja imunski posredovanih poremećaja ili izmene normalnog imunog odgovora, pa su kod miševa kojima je inaktiviran PD-1 prijavljeni imunski posredovani poremećaji.

Nisu sprovedena ispitivanja efekta nivolumaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

natrijum-citrat, dihidrat
natrijum-hlorid
manitol (E 421)
dietilentriaminopentasirćetna kiselina
polisorbat 80
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lek ne sme da se meša sa drugim lekovima. Lek Opdivo ne sme da se daje infunzijom istovremeno sa drugim lekovima kroz isti infuzioni sistem.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica
3 godine

Rok upotrebe i uslovi čuvanja nakon pripreme infuzije:
Hemijska i fizička stabilnost leka Opdivo od trenutka pripreme infuzije dokazana je kao što je opisano u sledećoj tabeli (dato vreme podrazumeva i vreme potrebno za davanje infuzije):

Priprema infuzije	**Hemijska i fizička stabilnost za vreme primene**	
	Čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićeno od svetlosti	**Čuvanje na sobnoj temperaturi (≤ 25°C) i sobnoj svetlosti**
Nerazblažen lek ili razblažen sa 0,9% (9 mg/mL) rastvorom natrijum-hlorida za infuziju	30 dana	24 sata (od ukupnih 30 dana čuvanja)
Razblažen lek sa 5% (50 mg/mL) rastvorom glukoze za infuziju	7 dana	8 sati (od ukupnih 7 dana čuvanja)

Sa mikrobiološkog stanovišta, pripremljen rastvor za infuziju, bez obzira koji je od gore navedenih rastvora za infuziju korišćen za razblaživanje, mora se upotrebiti odmah nakon razblaživanja.

Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja do primene predstavljaju odgovornost korisnika i obično ne smeju biti duži od 7 dana na temperaturi od 2°C do 8°C ili 8 sati (od ukupno 7 dana čuvanja) na sobnoj temperaturi (≤ 25°C),. Tokom pripreme infuzije treba obezbediti aseptičko rukovanje lekom (videti odeljak 6.6).

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Neotvorena bočica može se čuvati na kontrolisanoj sobnoj temperaturi do 25˚C i pri sobnom osvetljenju tokom najviše 48 sati.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Opdivo, 10mg/mL, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x4mL:
Unutrašnje pakovanje leka je bočica zapremine 10 mL (staklo tipa I) sa čepom (obloženim butil gumom) i tamnoplavim flip-off zatvaračem (aluminijum) u kojoj se nalazi 4 mL koncentrata.

Opdivo, 10mg/mL, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x10mL:
Unutrašnje pakovanje leka je bočica zapremine 10 mL (staklo tipa I) sa čepom (obloženim butil gumom) i sivim flip-off zatvaračem (aluminijum) u kojoj se nalazi 10 mL koncentrata.

Opdivo, 10mg/mL, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x12mL:
Unutrašnje pakovanje leka je bočica zapremine 25 mL (staklo tipa I) sa čepom (obloženim butil gumom) i plavim flip-off zatvaračem (aluminijum) u kojoj se nalazi 12 mL koncentrata.

Opdivo, 10mg/mL, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x24mL:
Unutrašnje pakovanje leka je bočica zapremine 25 mL (staklo tipa I) sa čepom (obloženim butil gumom) i mat crvenim flip-off zatvaračem (aluminijum) u kojoj se nalazi 24 mL koncentrata.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa lekom i Uputstvo za lek.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pripremu leka sprovode za to obučeni zdravstveni radnici u skladu sa pravilima dobre prakse, posebno u pogledu aseptičnih uslova.

Priprema i primena

Izračunavanje doze

Možda je potrebno dati više od jedne bočice leka Opdivo, koncentrat za infuziju, da bi pacijent primio ukupnu dozu leka.

Nivolumab monoterapija:
Preporučena doza kod odraslih pacijenata iznosi 240 mg ili 480 mg, nezavisno od telesne mase pacijenta, a u zavisnosti od indikacije (videti odeljak 4.2).
Melanom (uznapredovali ili adjuvantna terapija) kod adolescenata. Propisana doza za adolescente uzrasta 12 godina i starije čija je telesna masa najmanje 50 kg je 240 mg ili 480 mg. Za adolescente uzrasta 12 godina i starije čija je telesna masa manje od 50 kg, propisana doza se izražava u mg/kg. Na osnovu ove propisane doze, potrebno je izračunati ukupnu dozu koju treba dati.

- Ukupna doza nivolumaba u mg = pacijentova telesna masa u kg × propisana doza u mg/kg.
- Volumen koncentrata leka Opdivo za pripremu doze (mL) = ukupna doza u mg, podeljena sa 10 (jačina koncentrata leka Opdivo iznosi 10 mg/mL).

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom:
Propisana doza za pacijenta izražava se u mg/kg. Na osnovu te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primeniti (molimo videti u tekstu iznad).

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom kod MPM
Propisana doza za pacijenta iznosi 360 mg, nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom kod OSCC
Propisana doza se zasniva na telesnoj masi pacijenta (3 mg/kg) ili iznosi 360 mg nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom kod resektabilnog NSCLC
Propisana doza za pacijenta iznosi 360 mg, nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom kod OSCC-a
Propisana doza za pacijenta iznosi 240 mg ili 480 mg, nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa hemioterapijom kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka
Propisana doza za pacijenta iznosi 360 mg ili 240 mg, nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa ipilimumabom i hemioterapijom
Propisana doza za pacijenta iznosi 360 mg, nezavisno od telesne mase.

Nivolumab u kombinaciji sa kabozantinibom
Propisana doza za pacijenta iznosi 240 mg ili 480 mg, nezavisno od telesne mase.

Priprema infuzije
Vodite računa da obezbedite aseptični postupak prilikom pripreme infuzije.

Lek Opdivo se može upotrebiti za intravensku primenu:
- bez razblaživanja, nakon prenosa u bocu za infuziju uz pomoć odgovarajućeg sterilnog šprica; ili
- nakon razblaživanja u skladu sa sledećim uputstvom:
- konačna koncentracija infuzije mora biti u rasponu od 1 do 10 mg/mL
- ukupan volumen infuzije ne sme preći 160 mL. Kod pacijenata telesne mase manje od 40 kg, ukupan volumen infuzije ne sme biti veći od 4 mL po kilogramu telesne mase.

Lek Opdivo, koncentrat za infuziju se može razblažiti:
- rastvorom za infuziju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%); ili
- rastvorom za infuziju glukoze 50 mg/mL (5%)

1. KORAK
- Proverite da li Opdivo koncentrat za infuziju sadrži čestice i da li je promenio boju. Nemojte da tresete bočicu. Opdivo koncentrat za infuziju je bistra do opalescentna, bezbojna do bledožuta tečnost. Odbacite bočicu ako je rastvor zamućen, ako je promenio boju, ili sadrži druge čestice osim nekoliko providnih do beličastih čestica.
- Izvucite potrebnu zapreminu Opdivo koncentrata za infuziju odgovarajućim sterilnim špricem.

2. KORAK
- Koncentrat prebacite u sterilnu praznu staklenu bocu ili posudu za intravensku primenu (PVC ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razblažite ga sa odgovarajućom zapreminom 0,9% (9 mg/mL) rastvora natrijum-hlorida za infuziju ili 5% (50 mg/mL) rastvora glukoze za infuziju. Da bi se olakšala priprema, koncentrat za infuziju se može direktno prebaciti u posudu sa odgovarajućom količinom 0,9% (9 mg/mL) rastvora natrijum-hlorida za infuziju ili 5% (50 mg/mL) rastvora glukoze za infuziju.
- Nežno promešajte infuziju okrećući posudu u rukama. Nemojte je tresti.

Primena
Infuzija leka Opdivo ne sme da se primeni kao brza intravenska ili bolus injekcija.
Infuzija leka Opdivo se primenjuje intravenski tokom perioda od 30 ili 60 minuta, zavisno od doze.
Lek Opdivo ne sme da se daje infuzijom istovremeno sa drugim lekovima kroz istu vensku liniju. Za infuziju upotrebite poseban infuzioni sistem.

Upotrebite infuzioni set, sterilan i apirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 mikrometra do 1,2 mikrometra).

Infuzija leka Opdivo je kompatibilna sa bocama od PVC-a i poliolefina, staklenim bocama, infuzionim kompletima od PVC-a i *in-line* filterima koji imaju polietersulfonske membrane sa veličinom pora od 0,2 mikrometra do 1,2 mikrometra.

Nakon primene doze nivolumaba isperite liniju 0,9% (9 mg/mL) rastvorom natrijum-hlorida za infuziju ili 5% (50 mg/mL) rastvorom glukoze za infuziju.

Odlaganje
Neupotrebljeni rastvor za infuziju ne sme se čuvati za kasniju ponovnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x4 mL: 002037444 2024
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x10 mL: 002037650 2024
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x12 mL: 002037739 2024
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x24 mL: 002037804 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x4 mL: 27.06.2016.
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x10 mL: 27.06.2016.
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x12 mL: 19.06.2023.
Opdivo, koncentrat za ratsvor za infuziju, 1x24 mL: 06.01.2020.

Datum obnove dozvole:.
07.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.