

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje nivolumabum 10 mg.

Jedna 4ml lahvička obsahuje nivolumabum 40 mg.

Jedna 10ml lahvička obsahuje nivolumabum 100 mg.

Jedna 12ml lahvička obsahuje nivolumabum 120 mg.

Jedna 24ml lahvička obsahuje nivolumabum 240 mg.

Nivolumab je produkován v buňkách vaječníků čínských křečků rekombinantní DNA technologií.

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,1 mmol sodíku (odpovídá 2,5 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic. Roztok má přibližně pH 6,0 a osmolalitu přibližně 340 mosm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Melanom

Přípravek OPDIVO je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let.

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1 (viz body 4.4 a 5.1).

#### Adjuvantní léčba melanomu

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami, kteří podstoupili kompletní resekci (viz bod 5.1).

#### Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic po předchozí chemoterapii u dospělých.

### Neoadjuvantní léčba NSCLC

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1$  % (kritéria výběru viz bod 5.1).

### Maligní mezoteliom pleury (MPM)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného maligního mezoteliomu pleury u nepředlčených dospělých pacientů.

### Renální karcinom (RCC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých.

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů se středním nebo vysokým rizikem (viz bod 5.1).

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s kabozantinibem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

### Klasický Hodgkinův lymfom (cHL)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě recidivujícího nebo rezistentního klasického Hodgkina lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem.

### Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých progredujícího při nebo po léčbě založené na terapii platinovými deriváty (viz bod 5.1).

### Uroteliální karcinom (UC)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem.

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

### Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, *muscle invasive urothelial carcinoma*) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1$  %, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC (viz bod 5.1).

### Kolorektální karcinom (CRC) s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability-high)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou

mikrosatelitovou nestabilitou po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu (viz bod 5.1).

#### Skvamózní karcinom jícnu (ESCC)

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinodem jícnu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ .

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinodem jícnu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ .

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinodem jícnu po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny.

#### Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC)

Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinodem jícnu nebo gastroezofageální junkce s reziduálním onemocněním po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii (viz bod 5.1).

#### Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu

Přípravek OPDIVO je indikován v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých pacientů s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinodem žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 5$ .

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčbu musí zahájit a řídit lékař se zkušenostmi s léčbou nádorů.

#### Testování na PD-L1

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem OPDIVO vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

#### Dávkování

##### *OPDIVO v monoterapii*

Doporučená dávka přípravku OPDIVO je buď 240 mg nivolumabu každé 2 týdny **nebo** 480 mg nivolumabu každé 4 týdny v závislosti na indikaci a populaci (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze u monoterapie nivolumabem**

Indikace*	Doporučené dávky a doba trvání infuze
Melanom (pokročilý nebo adjuvantní léčba)	Dospělí a dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg): 240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut nebo po dobu 30 minut (adjuvantní léčba melanomu, viz bod 5.1)
	Dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 6 mg/kg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Renální karcinom Uroteliální karcinom postihující svalovinu ( <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i> , MIUC) (adjuvantní léčba)	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Karcinom jícnu nebo gastroezofageální junkce (adjuvantní léčba)	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 30 minut prvních 16 týdnů a následně 480 mg každé 4 týdny po dobu 30 minut
Nemalobuněčný karcinom plic Klasický Hodgkinův lymfom Skvamózní karcinom hlavy a krku Uroteliální karcinom Skvamózní karcinom jícnu	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut

\*Podle indikace v monoterapii v bodě 4.1.

Pokud je třeba pacienty s melanomem, RCC, EC, GEJC nebo MIUC (adjuvantní léčba) převést z dávkování 240 mg každé 2 týdny na 480 mg každé 4 týdny, má se první dávka 480 mg podat 2 týdny po poslední 240 mg dávce. Naopak pokud je pacienty třeba převést z dávkování 480 mg každé 4 týdny na 240 mg každé 2 týdny, má se první dávka 240 mg podat 4 týdny po poslední 480 mg dávce.

#### *OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem*

##### Melanom

U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je doporučena dávka 1 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg podávané intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je nivolumab podáván v monoterapii intravenózně buď v dávce 240 mg každé 2 týdny, **nebo** v dávce 480 mg každé 4 týdny (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 2. První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny, **nebo**
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

U dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena dávka 1 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg podávané intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je nivolumab podáván v monoterapii intravenózně buď v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny, **nebo** v dávce 6 mg/kg každé 4 týdny (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 2. První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používají 3 mg/kg každé 2 týdny, **nebo**
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 6 mg/kg každé 4 týdny.

**Tabulka 2: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u melanomu**

	Fáze kombinace, každé 3 týdny, 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
<b>Nivolumab</b>	Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: 1 mg/kg během 30 minut	Dospělí a dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg): 240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 60 minut  Dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 6 mg/kg každé 4 týdny po dobu 60 minut
<b>Ipilimumab</b>	Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: 3 mg/kg během 30 minut	-

Maligní mezoteliom pleury

Doporučená dávka 360 mg nivolumabu se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů. U pacientů bez progresse onemocnění pokračuje léčba po dobu až 24 měsíců.

Renální karcinom a kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Doporučená dávka je 3 mg/kg nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávané intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je v monoterapii podáváno intravenózně buď 240 mg nivolumabu každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu každé 4 týdny (pouze RCC), jak je uvedeno v tabulce 3. První dávka nivolumabu ve fázi monoterapie se má podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny (pouze RCC).

**Tabulka 3: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u RCC a CRC s dMMR nebo MSI-H**

	Fáze kombinace, každé 3 týdny, 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
<b>Nivolumab</b>	3 mg/kg během 30 minut	240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 60 minut (pouze RCC)
<b>Ipilimumab</b>	1 mg/kg během 30 minut	-

Skvamózní karcinom jícnu

Doporučená dávka je buď 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny nebo 360 mg nivolumabu každé 3 týdny podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů. Léčba se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

*OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem*

Renální karcinom

Doporučená dávka nivolumabu podávaného intravenózně je buď 240 mg nivolumabu každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu každé 4 týdny v kombinaci s 40 mg kabozantinibu podávaného perorálně každý den.

**Tabulka 4: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze nivolumabu v kombinaci s perorálně podávaným kabozantinibem u RCC**

	Fáze kombinace
<b>Nivolumab</b>	240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 60 minut
<b>Kabozantinib</b>	40 mg jednou denně

*OPDIVO v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií*

Nemalobunečný karcinom plic

Doporučená dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů a chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny. Po dokončení 2 cyklů chemoterapie pokračuje léčba dávkou 360 mg nivolumabu podávaného intravenózně každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů. Léčba se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

*OPDIVO v kombinaci s chemoterapií*

Neoadjuvantní léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Doporučená dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny ve 3 cyklech (viz bod 5.1)

Skvamózní karcinom jícnu

Doporučená dávka nivolumabu je 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny podávané intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu

Doporučená dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny podávaná každé 3 týdny **nebo** 240 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny podávaná každé 2 týdny (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Léčba neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu v první linii

Doporučená dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, po níž následuje monoterapie nivolumabem podávaným intravenózně buď v dávce 240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut, **nebo** v dávce 480 mg každé 4 týdny po dobu 30 minut (viz bod 5.1). Léčba nivolumabem se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců od první dávky, podle toho, co nastane dříve.

*Délka léčby*

Léčba přípravkem OPDIVO buď jako monoterapie nebo v kombinaci s ipilimumabem nebo jinými léčivými přípravky má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší (a až do maximální doby léčby, pokud je pro danou indikaci uvedena).

U adjuvantní léčby je maximální délka léčby přípravkem OPDIVO 12 měsíců.

Léčba přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem má pokračovat do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů, u kterých nedojde k progresi onemocnění. Léčba kabozantinibem má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) kabozantinibu.

Byly pozorovány atypické odpovědi (t.j. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo výskyt nových malých lézí během prvních měsíců léčby s následným zmenšením nádorové masy. U klinicky stabilních pacientů s počáteční progresí onemocnění se doporučuje v léčbě nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem pokračovat, dokud není progrese potvrzena.

Zvyšování nebo snižování dávky během léčby přípravkem OPDIVO v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušeni nebo vysazení dávky. Pokyny pro trvalé ukončení léčby nebo přerušeni dávek jsou uvedeny v tabulce 5. Podrobné pokyny pro řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4. Pokud je nivolumab podáván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, je nutné se seznámit se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) těchto dalších léčivých přípravků ohledně jejich dávkování.

**Tabulka 5: Doporučená úprava léčby přípravkem OPDIVO nebo přípravkem OPDIVO v kombinaci**

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida 3. stupně - OPDIVO v monoterapii	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	- OPDIVO + ipilimumab <sup>a</sup>	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná hepatitida	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), nebo celkového bilirubinu 2. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
<b>POZNÁMKA:</b> pacienti s RCC léčeni přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů viz pokyny pro dávkování uvedené níže za touto tabulkou.	Zvýšení AST, ALT nebo celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.



<b>Imunitně podmíněné nežádoucí účinky</b>	<b>Závažnost</b>	<b>Úprava léčby</b>
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza 2. nebo 3. stupně, hypertyreóza, hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin 2. stupně, diabetes mellitus 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu. Léčba by měla pokračovat v případě hormonální substituční léčby <sup>b</sup> do doby, dokud nejsou přítomny žádné symptomy.
	Hypotyreóza 4. stupně Hypertyreóza 4. stupně Hypofyzitida 4. stupně Adrenální insuficience 3. nebo 4. stupně Diabetes mellitus 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Vyrážka 3. stupně	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Vyrážka 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).
Imunitně podmíněná myokarditida	Myokarditida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy <sup>c</sup>
	Myokarditida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3 (první výskyt)	Vysaďte dávku(y)
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3; přetrvávající stupeň 2 nebo 3 i přes úpravu léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně	Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Pokud se během podávání druhé fáze léčby následující po kombinační léčbě (monoterapie nivolumabem) vyskytne průjem nebo kolitida stupně 3, léčbu trvale vysaďte.

<sup>b</sup> Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

<sup>c</sup> Bezpečnost opětovného zahájení terapie ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem u pacientů, kteří již prodělali imunitně podmíněnou myokarditidu, není známa.

Léčba přípravkem OPDIVO v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky má být trvale ukončena v případě výskytu:

- nežádoucích účinků 4. stupně nebo recidivujících nežádoucích účinků 3. stupně;
- nežádoucích účinků 2. nebo 3. stupně přetrvávajících navzdory léčbě.

Pacienti léčení přípravkem OPDIVO musí dostat kartu pacienta a informace o rizicích přípravku OPDIVO (viz také příbalová informace).

Je-li přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité prodlevě obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta buď léčba v kombinaci nebo monoterapie přípravkem OPDIVO.

Je-li přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií, je nutné se seznámit s SmPC ostatních složek kombinované léčby ohledně jejich dávkování. Pokud jsou některé složky vysazeny, v podávání

ostatních složek se může pokračovat. Pokud je podávání později obnoveno, je možné pokračovat v kombinované léčbě, monoterapii přípravkem OPDIVO nebo v samotné chemoterapii na základě individuálního zhodnocení stavu pacienta.

#### *OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem u RCC*

Je-li přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem, výše uvedené úpravy léčby v tabulce 5 platí také pro přípravek OPDIVO. U zvýšení jaterních enzymů navíc u pacientů s RCC léčených přípravkem OPDIVO v kombinaci s kabozantinibem platí:

- Jestliže dosahuje ALT nebo AST > 3násobek ULN ale  $\leq$  10násobek ULN bez současně se vyskytující hladiny celkového bilirubinu  $\geq$  2násobku ULN, je třeba vysadit přípravek OPDIVO i kabozantinib, dokud se tyto nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1. Může být zvážena léčba kortikosteroidy. Po uzdravení lze zvážit opětovné zahájení monoterapií nebo postupné opětovné zahájení terapie oběma přípravky v kombinaci. Pokud se znovu podává kabozantinib, je nutné se seznámit s SmPC pro kabozantinib.
- Jestliže dosahuje ALT nebo AST > 10násobek ULN nebo > 3násobek ULN se současně se vyskytující hladinou celkového bilirubinu  $\geq$  2násobku ULN, je třeba trvale vysadit přípravek OPDIVO i kabozantinib a může být zvážena léčba kortikosteroidy.

#### *Zvláštní populace*

##### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku OPDIVO u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny, kromě dospívajících ve věku od 12 let s melanomem. V současnosti dostupné údaje týkající se přípravku OPDIVO v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem jsou uvedeny v bodech 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2.

##### Starší pacienti

U starších pacientů ( $\geq$  65 let) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### Porucha funkce ledvin

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

##### Porucha funkce jater

Na základě výsledků populační farmakokinetiky (PK) není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Přípravek OPDIVO musí být podáván s opatrností pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5násobek až 3násobek horní hranice normálu [upper limit of normal - ULN] a jakékoli zvýšení AST) nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakékoli zvýšení AST).

#### Způsob podání

Přípravek OPDIVO je určen pouze k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po dobu 30 nebo 60 minut v závislosti na dávce (viz tabulky 1, 2, 3 a 4). Infuze se musí podávat přes sterilní, nepyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny a s póry o velikosti 0,2-1,2  $\mu$ m.

Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Celková požadovaná dávka přípravku OPDIVO se může podávat v infuzi přímo jako roztok s koncentrací 10 mg/ml nebo může být naředěna injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

Pokud je podáván v kombinaci s ipilimumabem a/nebo chemoterapií, má být přípravek OPDIVO podán jako první, poté má následovat podání ipilimumabu (pokud je podáván) a potom tentýž den chemoterapie. Je nutné použít samostatný infuzní vak a filtr pro každou infuzi.

Návod k přípravě a zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hodnocení statusu PD-L1

Při hodnocení statusu PD-L1 nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

#### Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci, je nutné se před zahájením léčby seznámit se SmPC ostatních složek kombinované léčby. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se objevovaly s vyšší frekvencí, pokud byl nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem než při podávání nivolumabu v monoterapii. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly s podobnou frekvencí, když byl přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání s monoterapií nivolumabem. Proto se níže uvedené pokyny týkající se imunitně podmíněných nežádoucích účinků vztahují i na další složku kombinované léčby, pokud není výslovně uvedeno jinak. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se zlepšila či zcela ustoupila po použití vhodných léčebných opatření, jako je zahájení léčby kortikosteroidy či úprava léčby (viz bod 4.2).

Mohou se vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém.

Během kombinované léčby byly také hlášeny kardiální a pulmonální nežádoucí účinky včetně plicní embolie. Pacienti mají být nepřetržitě monitorováni vzhledem ke kardiálním a pulmonálním nežádoucím účinkům, a také s ohledem na klinické známky, příznaky a laboratorní odchylky ukazující na poruchy elektrolytů a dehydrataci, a to před léčbou a pravidelně v jejím průběhu. V případě život ohrožujících nebo recidivujících závažných kardiálních nebo pulmonálních nežádoucích účinků se má nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysadit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem trvale vysazen.

### *Imunitně podmíněná pneumonitida*

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální plicní proces, včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. ohniskové opacity mléčného skla, ložiskové filtráty), dušnost a hypoxie. Infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním je třeba vyloučit.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně musíte ukončit podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně.

U (symptomatické) pneumonitidy 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně a musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem.

### *Imunitně podmíněná kolitida*

Při léčbě monoterapií nivolumabu nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány závažné průjemy nebo kolitida (viz bod 4.8). Pacienti s průjmem a dalšími symptomy kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. U pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy byla hlášena cytomegalovirová (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru. Infekční a jiné možné etiologie je třeba vyloučit; musí se tedy provést laboratorní testy a další vyšetření. Pokud je diagnóza imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na léčbu kortikosteroidy potvrzena, je třeba zvážit přidání jiného imunosupresiva k terapii kortikosteroidy nebo náhradu této terapie.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být monoterapie nivolumabem vysazena a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit monoterapii nivolumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání monoterapie nivolumabem musí být trvale ukončeno. Průjem nebo kolitida 3. stupně pozorované u léčby nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyžadují také trvalé ukončení léčby a nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, řešte je kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

### *Imunitně podmíněná hepatitida*

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná hepatitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům hepatitidy, jako je zvýšení transamináz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. a 4. stupně musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

#### *Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce*

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byla pozorována závažná nefritida a renální dysfunkce (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům nefritidy nebo renální dysfunkce. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být dávka kortikosteroidů zvýšena na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno.

#### *Imunitně podmíněná endokrinopatie*

Při léčbě monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly pozorovány vážné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu), diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykemie a kvůli změnám funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). Pacienti mohou trpět únavou, bolestmi hlavy, změnami duševního stavu, bolestmi břicha, neobvyklými střevními projevy a hypotenzí, nebo nespecifickými symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozkovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U symptomatické hypotyreózy má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena antityreoidální léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba. U život ohrožující hypertyreózy nebo hypotyreózy musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno.

U symptomatické adrenální insuficience 2. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba kortikosteroidy. U závažné (3. stupeň)

nebo život ohrožující (4. stupeň) adrenální insuficience musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající léčba kortikosteroidy.

U symptomatické hypofyzitidy 2. nebo 3. stupně má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů, je-li třeba. U život ohrožující (4. stupeň) hypofyzitidy musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem. U život ohrožujícího diabetu musí být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem trvale ukončeno.

#### *Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky*

Při léčbě nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a méně často při monoterapii nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka. (viz bod 4.8). Podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem má být přerušeno při vyrážce 3. stupně a ukončeno při stupni 4. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu.

Vzácně byly pozorovány případy SJS a TEN, některé z nich s fatálními následky. Pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN, má být léčba nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem přerušena a pacient má být vyšetřen a léčen na specializovaném oddělení. Pokud se během užívání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u pacienta SJS nebo TEN vyvine, doporučuje se trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2).

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití nivolumabu u pacientů, kteří prodělali závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

#### *Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky*

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených monoterapií nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem v klinických studiích napříč různými dávkováním a typy nádorů: pankreatitida, uveitida, demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), syndrom Guillainův-Barrého, *myasthenia gravis*, myastenický syndrom, aseptická meningitida, encefalitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, myozitida, myokarditida, rabdomyolýza a myelitida. Po uvedení na trh byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu, hypoparathyroidismu a neinfekční cystitidy (viz body 4.2 a 4.8).

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen a má být zahájena léčba kortikosteroidy. Po zlepšení lze znovu nasadit nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem po postupném utlumení kortikosteroidů. Podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem musí být trvale ukončeno v případě výskytu jakéhokoliv opakujícího se závažného imunitně podmíněného nežádoucího účinku nebo jakéhokoliv život ohrožujícího imunitně podmíněného nežádoucího účinku.

Během léčby nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly hlášeny případy myotoxicity (myozitida, myokarditida a rabdomyolýza), některé z nich s fatálními následky. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky myotoxicity, má být prováděno pečlivé sledování a pacient

má být neodkladně poslán na vyšetření ke specialistovi k posouzení závažnosti onemocnění a na to navazující léčby. Dle závažnosti dané mytoxicity má být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem přerušeno či trvale ukončeno (viz bod 4.2) a zahájena vhodná léčba. Diagnóza myokarditidy vyžaduje vysokou míru obezřetnosti. Pacienti s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky mají být posouzeni s ohledem na potenciální myokarditidu. Pokud podezření na myokarditidu existuje, má být zahájeno podávání vysokých dávek kortikosteroidů (prednison 1-2 mg/kg/den nebo methylprednisolon 1-2 mg/kg/den) a urychleně konzultován kardiolog spolu se zahájením diagnostického vyšetření podle aktuálně platných standardních postupů. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, má být nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vysazen nebo jeho podávání trvale ukončeno (viz bod 4.2).

U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla po uvedení na trh hlášena rejekce transplantátu solidního orgánu. Léčba nivolumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby nivolumabem oproti riziku možné orgánové rejekce.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) byla pozorována při použití nivolumabu v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem. Pokud je nivolumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud je HLH potvrzena, má být podávání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena léčba HLH.

#### Reakce související s infuzí

V klinických studiích nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě těžké nebo život ohrožující infuzní reakce musí být podání nivolumabu nebo nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s lehkou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem za současného důkladného sledování a používání premedikace podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.

#### Opatření u jednotlivých onemocnění

##### *Pokročilý melanom*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, autoimunitním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z pivotního klinického hodnocení s nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyloučeni (viz bod 4.5 a 5.1). Pacienti s okulárním/uveálním melanomem byli vyloučeni z pivotních klinických studií s melanomem. Kromě toho byli ze studie CA209037 vyloučeni pacienti, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti-CTLA-4 terapií (viz bod 5.1). Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity 2, léčenými leptomeningeálními metastázami, okulárním/uveálním melanomem, autoimunitním onemocněním a pacienti s nežádoucím účinkem 3.-4. stupně souvisejícím s předchozí léčbou anti-CTLA-4 byli zahrnuti do studie CA209172 (viz bod 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů u pacientů, kteří užívali před vstupem do studie systémová imunosupresiva, a u pacientů s aktivními mozgovými a leptomeningeálními metastázami je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1. Zlepšení celkového přežití (OS) bylo u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a nivolumabu v monoterapii u pacientů s vysokou úrovní nádorové exprese PD-L1 (PD-L1  $\geq 1$  %) podobné. Před zahájením kombinované léčby je nutné provést pečlivé posouzení individuálních charakteristik pacienta a nádoru a vzít v úvahu zjištěný přínos a toxicitu kombinované léčby ve srovnání s monoterapií nivolumabem (viz body 4.8 a 5.1).

##### *Použití nivolumabu u pacientů s melanomem, u kterých onemocnění rychle progreduje*

Lékaři mají zvážit před zahájením léčby pacientů s rychle progredujícím onemocněním opožděný nástup účinku nivolumabu (viz bod 5.1).

### *Adjuvantní léčba melanomu*

Neexistují žádné údaje o adjuvantní léčbě pacientů s melanomem s následujícími rizikovými faktory (viz body 4.5 a 5.1):

- pacienti s předchozím autoimunitním onemocněním nebo jiným onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu buď kortikosteroidy (v dávce odpovídající  $\geq 10$  mg prednisonu denně) nebo jinou imunosupresivní léčbu,
- pacienti s předchozí léčbou melanomu (kromě chirurgického zákroku, adjuvantní radioterapie po neurochirurgické resekci lézí centrálního nervového systému a předchozí adjuvantní léčby interferonem ukončené  $\geq 6$  měsíců před randomizací),
- pacienti léčení předchozí léčbou protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti CTLA-4 (včetně ipilimumabu nebo jiné protilátky nebo léku cíleného specificky na kostimulaci T-buněk nebo dráhy kontrolních bodů),
- pacienti mladší 18 let.

Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

### *Nemalobuněčný karcinom plic*

#### Léčba NSCLC v první linii

Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem, zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, aktivními (neléčenými) mozkovými metastázami, kteří dostávali předchozí systémovou léčbu pokročilého onemocnění nebo kteří měli senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK, byli z pivotní studie s léčbou NSCLC v první linii vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). U starších pacientů ( $\geq 75$  let) jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů má být nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií používán s opatrností po pečlivém individuálním zvážení možného přínosu a rizika.

#### Léčba NSCLC po předchozí chemoterapii

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , s aktivními mozkovými metastázami nebo autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z pivotních klinických hodnocení NSCLC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity 2 byli zahrnuti do studie CA209171 (viz bod 5.1). Vzhledem k absenci údajů u pacientů s autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem, aktivními mozkovými metastázami a pacientů, kteří před vstupem do studie užívali systémová imunosupresiva, je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika. Lékaři mají zvážit opožděný nástup účinku nivolumabu před zahájením léčby pacientů s horší prognózou a/nebo s agresivním onemocněním. U neskvamózního NSCLC byl po dobu 3 měsíců pozorován zvýšený počet úmrtí ve srovnání s docetaxelem. Faktory, souvisejícími s časnými úmrtími, byly horší prognostické faktory a/nebo agresivnější onemocnění kombinované s nízkou nebo žádnou expresí PD-L1 na nádorových buňkách (viz bod 5.1).

#### Neoadjuvantní léčba NSCLC

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem, zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, neresekovatelným nebo metastazujícím onemocněním, kteří dostávali předchozí protinádorovou léčbu pro resekovatelné onemocnění nebo kteří měli známé mutace EGFR nebo translokace ALK, byli z pivotní studie neoadjuvantní léčby resekovatelného NSCLC vyloučeni (viz bod 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s chemoterapií u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

### *Maligní mezoteliom pleury*

Pacienti s primitivním mezoteliomem peritonea, perikardu nebo obalu varlete (tunica vaginalis), pacienti s intersticiálním plicním procesem, aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi a mozkovými metastázami (pokud nejsou po chirurgické resekci nebo léčeny stereotaxickou radioterapií a do 3 měsíců před zařazením do studie nedošlo k jejich dalšímu vývoji) byli vyloučeni z pivotní studie léčby MPM v první linii (viz body 4.5



a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

#### *Renální karcinom*

##### *Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem*

Pacienti s anamnézou výskytu mozkových metastáz, s aktivním autoimunitním onemocněním či se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s nivolumabem nebo nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

##### *Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem*

Pacienti s jakýmkoliv aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k chybějícím údajům má být nivolumab v kombinaci s kabozantinibem používán u těchto populací s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

Pokud je nivolumab podáván s kabozantinibem, byla u pacientů s pokročilým RCC hlášena vyšší frekvence zvýšení ALT a AST 3. a 4. stupně v porovnání s monoterapií nivolumabem (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu je třeba sledovat hladinu jaterních enzymů. Je třeba dodržovat pokyny pro léčbu oběma léčivými přípravky (viz bod 4.2 a viz SmPC pro kabozantinib).

#### *Klasický Hodgkinův lymfom*

Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním či se symptomatickým intersticiálním plicním procesem byli z klinických studií cHL vyloučeni (viz bod 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

##### *Komplikace alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) u klasického Hodgkinova lymfomu*

Případy akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) a úmrtnosti související s transplantací (TRM) byly pozorovány během následného sledování pacientů s cHL podstupujících alogenní HSCT po předchozí expozici nivolumabu. V jednotlivých případech je třeba pečlivě zvažovat potenciální přínos HSCT a možné zvýšené riziko komplikací spojených s transplantací (viz bod 4.8).

U pacientů léčených nivolumabem po alogenní HSCT byla v postmarketinkovém sledování hlášena rychle nastupující a těžká reakce štěpu proti hostiteli, někdy s fatálními následky. Léčba nivolumabem může zvýšit riziko těžké GVHD a úmrtí u pacientů, kteří před tím podstoupili alogenní HSCT, a to zvláště u těch s předchozí GVHD v anamnéze. U těchto pacientů je třeba zvážit prospěch z léčby nivolumabem proti tomuto možnému riziku (viz bod 4.8).

#### *Karcinom hlavy a krku*

Z klinických studií se SCCHN byli vyloučeni pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním, klinickými stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi a ti, u nichž byl primárním nádorem karcinom nosohltanu nebo slinných žláz (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu a rizika.

U pacientů s horší prognózou nebo agresivním onemocněním mají lékaři před zahájením léčby vzít v úvahu opožděný nástup účinku nivolumabu. U karcinomu hlavy a krku byl po dobu 3 měsíců pozorován vyšší počet úmrtí než u docetaxelu. Mezi faktory spojené s časnými umrtími patřily ECOG skóre fyzické aktivity, rychlá progresse onemocnění při předchozí terapii platinovými deriváty a vyšší nádorová zátěž.

### *Uroteliální karcinom*

#### *Léčba pokročilého uroteliálního karcinomu*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s uroteliálním karcinomem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

#### *Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$  (s výjimkou pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity 2, kteří neobdrželi neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatiny a adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny pro ně není vhodná), s reziduálním onemocněním po chirurgickém zákroku, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli z klinické studie adjuvantní léčby uroteliálního karcinomu vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

### *Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity dle ECOG  $\geq 2$ , aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli z klinické studie s metastazujícím CRC s dMMR nebo MSI-H vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů se nivolumab má používat v kombinaci s ipilimumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

### *Skvamózní karcinom jícnu*

#### *Léčba ESCC v první linii*

Pacienti s výchozím skóre fyzické výkonosti  $\geq 2$ , pacienti s mozgovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi nebo s vysokým rizikem krvácení nebo píštěle v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí karcinomu jícnu byli z klinické studie u ESCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

V klinické studii s ESCC v první linii byl u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s chemoterapií zjištěn vyšší počet úmrtí během prvních 4 měsíců. Lékaři mají vzít v úvahu opožděný nástup účinku nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem před zahájením léčby pacientů s horší prognózou a/nebo agresivním onemocněním (viz bod 5.1).

#### *Léčba ESCC po selhání chemoterapie v první linii*

Většina klinických údajů, které jsou u skvamózního karcinomu jícnu k dispozici, pochází od pacientů asijského původu (viz bod 5.1).

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , mozgovými metastázami, které byly symptomatické nebo vyžadovaly léčbu, zjevnou invazí nádoru do orgánů umístěných v sousedství jícnu (např. aorty nebo dýchacích cest), aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s ESCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

Lékaři mají u pacientů s ESCC vzít před zahájením léčby v úvahu opožděný nástup účinku nivolumabu. Ve srovnání s chemoterapií byl u nivolumabu pozorován vyšší počet úmrtí během prvních 2,5 měsíců po randomizaci. Žádné specifické faktory související s časnými úmrtími identifikovány nebyly (viz bod 5.1).

#### *Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , kteří před operací neobdrželi souběžnou chemoradioterapii (CRT), s resekovatelným onemocněním stadia IV, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální jankce vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

#### *Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jankce nebo jícnu*

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , neléčenými metastázami centrálního nervového systému, aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat nivolumab v kombinaci s chemoterapií u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního prospěchu a rizika.

Ze studie CA209649 byli vyloučeni pacienti s pozitivním statutem HER2. Pacienti s neurčeným statutem byli do studie zařazeni a představovali 40,3 % pacientů (viz bod 5.1).

#### Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,1 mmol (nebo 2,5 mg) sodíku. Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku ve 4ml lahvičce, 25 mg sodíku v 10ml lahvičce, 30 mg sodíku ve 12ml lahvičce nebo 60 mg sodíku ve 24ml lahvičce, což odpovídá 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % nebo 3 % maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek OPDIVO se musí seznámit s edukačním materiálem pro lékaře. Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem OPDIVO. Pacientovi bude poskytnuta karta pacienta vždy, když mu bude přípravek předepsán.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, studie farmakokinetických interakcí tedy nebyly provedeny. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky, nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu.

#### Jiné formy interakce

##### *Systémová imunosuprese*

Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv na počátku, před zahájením léčby nivolumabem, je třeba se vyhnout, protože může existovat jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použita po spuštění léčby nivolumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Předběžné výsledky nenaznačují, že by systémová imunosuprese po zahájení léčby nivolumabem vylučovala odpověď na nivolumab.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

O použití nivolumabu u těhotných žen nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). O humánním IgG4 je známo, že prochází placentární bariérou; nivolumab je IgG4, proto je možné, že nivolumab přechází z matky na vyvíjející se plod. Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Účinnou antikoncepci je třeba používat nejméně po dobu 5 měsíců od poslední dávky nivolumabu.

## Kojení

Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků včetně protilátek může být vylučováno do mateřského mléka, riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem.

## Fertilita

Studie hodnotící vliv nivolumabu na fertilitu nebyly provedeny. Proto není účinek nivolumabu na fertilitu mužů a žen znám.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumbem má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že by kvůli možným nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), měli řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností, dokud si nebudou jisti, že na ně nivolumab nemá nežádoucí vliv.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Nivolumab v monoterapii (viz bod 4.2)

#### *Shrnutí bezpečnostního profilu*

V datovém souboru sloučeném ze studií zkoumajících nivolumab v monoterapii napříč typy nádorů (n = 4 646) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 2,3 až 28 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) únava (44 %), muskuloskeletální bolest (28 %), průjem (26 %), vyrážka (24 %), kašel (22 %), nauzea (22 %), svědění (19 %), snížená chuť k jídlu (17 %), artralgie (17 %), zácpa (16 %), dyspnoe (16 %), bolest břicha (15 %), infekce horních cest dýchacích (15 %), pyrexie (13 %), bolest hlavy (13 %), anemie (13 %) a zvracení (12 %). Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně těžká (stupeň závažnosti 1 nebo 2). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 44 %, z toho 0,3 % fatálních nežádoucích účinků byla přisouzena studovanému léku. Během minimálně 63měsíčního následného sledování pacientů s NSCLC nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

#### *Seznam nežádoucích účinků v tabulce*

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru pacientů léčených nivolumabem v monoterapii (n = 4 646) jsou prezentovány v tabulce 6. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 6: Nežádoucí účinky nivolumabu v monoterapii**

	Nivolumab v monoterapii
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie <sup>a</sup> , bronchitida
Vzácné	aseptická meningitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Vzácné	histiocytární nekrotizující lymfadenitida (Kikuchiho lymfadenitida)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	lymfopenie <sup>b</sup> , anemie <sup>b,i</sup> , leukopenie <sup>b</sup> , neutropenie <sup>a,b</sup> , trombocytopenie <sup>b</sup>
Méně časté	eozinofilie
Není známo	hemofagocytující lymfohistiocytóza

<b>Nivolumab v monoterapii</b>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Časté	reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů), hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce)
Méně časté	sarkoidóza
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu <sup>f</sup>
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Časté	hypotyreóza, hypertyreóza, tyroiditida
Méně časté	adrenální insuficience <sup>l</sup> , hypopituitarismus, hypofyzitida, diabetes mellitus
Vzácné	diabetická ketoacidóza, hypoparathyroidismus
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie <sup>b</sup>
Časté	dehydratace, snížení tělesné hmotnosti, hypoglykemie <sup>b</sup>
Méně časté	metabolická acidóza
Není známo	syndrom nádorového rozpadu <sup>g</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie, závratě
Méně časté	polyneuropatie, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens)
Vzácné	syndrom Guillainův-Barrého, demyelinizace, myastenický syndrom, encefalitida <sup>a,k</sup>
Není známo	myelitida (včetně transverzální myelitidy)
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	rozmazané vidění, suché oko
Méně časté	uveitida
Není známo	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom <sup>f</sup>
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	tachykardie, fibrilace síní
Méně časté	myokarditida <sup>a</sup> , onemocnění perikardu <sup>h</sup> , arytmie (včetně ventrikulární arytmie)
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	hypertenze
Vzácné	vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	dyspnoe <sup>a</sup> , kašel
Časté	pneumonitida <sup>a</sup> , pleurální výpotek
Méně časté	infiltrace plic
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa
Časté	kolitida <sup>a</sup> , stomatitida, sucho v ústech
Méně časté	pankreatitida, gastritida
Vzácné	duodenální vřed, exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté	hepatitida, cholestáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	vyrážka <sup>c</sup> , svědění
Časté	vítligo, suchá kůže, erytém, alopecie
Méně časté	psoriáza, rosacea, erythema multiforme, kopřivka
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza <sup>a,d</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>a</sup>
Není známo	lichen sclerosus <sup>e</sup> , jiná lichenoidní onemocnění

<b>Nivolumab v monoterapii</b>	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	muskuloskeletální bolest <sup>c</sup> , artralgie
Časté	artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica
Vzácné	Sjogrenův syndrom, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) <sup>a</sup> , rabdomyolýza <sup>a,d</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) <sup>a</sup>
Vzácné	tubulointersticiální nefritida, neinfekční cystitida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	únava, horečka
Časté	bolest, bolest na hrudi, edém <sup>l</sup>
<b>Vyšetření<sup>b</sup></b>	
Velmi časté	zvýšená hladina AST, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšený kreatinin, zvýšená hladina ALT, zvýšená lipáza, hyperkalemie, zvýšená amyláza, hypokalcemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hyperkalcemie
Časté	zvýšení celkového bilirubinu, hypernatremie, hypermagnezemie

Frekvence nežádoucích účinků uvedené v tabulce 6 nelze zcela připsat samotnému nivolumabu, ale může se na nich podílet i základní onemocnění.

<sup>a</sup> Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

<sup>b</sup> Frekvence laboratorních údajů odrážejí procento pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality“ níže.

<sup>c</sup> Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriaziformní dermatitidu, polékový kožní výsev a pemfigoid.

<sup>d</sup> Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.

<sup>e</sup> Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, mezižeberní myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.

<sup>f</sup> Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).

<sup>g</sup> Zaznamenáno v klinických studiích a během postmarketingového použití.

<sup>h</sup> Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

<sup>i</sup> Anemie je souhrnný pojem zahrnující kromě dalších příčin anemie anemii hemolytickou a autoimunní, snížení hemoglobinu, anemii z nedostatku železa a snížení počtu červených krvinek.

<sup>j</sup> Zahrnuje adrenální insuficienci, akutní adrenokortikální insuficienci a sekundární adrenokortikální insuficienci.

<sup>k</sup> Zahrnuje encefalitidu a limbickou encefalitidu.

<sup>l</sup> Edém je souhrnný pojem zahrnující generalizovaný edém, periferní edém, periferní otok a otok.

## Nivolumab v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (viz bod 4.2)

### *Shrnutí bezpečnostního profilu*

Pokud je nivolumab podáván v kombinaci, je nutné se kvůli dalším informacím o bezpečnostním profilu seznámit před zahájením léčby s SmPC léčivých přípravků.

### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)

Ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab podávaný v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) napříč typy nádorů (n = 2 094) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 47 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) únava (50 %), vyrážka (38 %), průjem (37 %), nauzea (31 %), svědění (29 %), muskuloskeletální bolest (28 %), pyrexie (25 %), kašel (24 %), snížená chuť k jídlu (23 %), zvracení (20 %), dyspnoe (19 %), zácpa (19 %), artralgie (19 %), bolest břicha (18 %), hypotyreóza (16 %), bolest hlavy (16 %), infekce horních cest dýchacích (15 %), edém (13 %) a závratě (11 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 67 % pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní), z toho 0,7 % fatálních nežádoucích účinků bylo přisouzeno studovanému léku. Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byly únava (62 %), vyrážka (57 %), průjem (52 %), nauzea (42 %), svědění (40 %), pyrexie (36 %) a bolest hlavy (26 %) hlášeny s incidencí o  $\geq 10\%$  vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru

zkoumajícím nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 360 mg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg a chemoterapií byly anémie (32 %) a neutropenie (15 %) hlášeny s incidencí o  $\geq 10$  % vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní).

#### Nivolumab v kombinaci s chemoterapií

Ve sloučeném datovém souboru nivolumabu v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií napříč typy nádorů ( $n = 1\,572$ ) s minimální dobou sledování v rozmezí 7,4 až 20 měsíců pro adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu, ESCC nebo uroteliální karcinom nebo po 3 cyklech léčby resekovatelného NSCLC byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10$  %) nauzea (51 %), únava (41 %), periferní neuropatie (34 %), snížená chuť k jídlu (32 %), zácpa (31 %), průjem (30 %), zvracení (26 %), stomatitida (19 %), bolest břicha (19 %), vyrážka (19 %), muskuloskeletální bolest (18 %), horečka (17 %), edém (včetně periferního edému) (13 %), kašel (12 %), svědění (11 %) a hypoalbuminemie (10 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně závažnosti 3–5 byl 72 % u nivolumabu v kombinaci s chemoterapií, s 1,3 % nežádoucích účinků s fatálními důsledky připisovaných nivolumabu v kombinaci s chemoterapií. Medián trvání léčby byl 6,44 měsíce (95% CI: 5,95; 6,80) u nivolumabu v kombinaci s chemoterapií, 4,34 měsíce (95% CI: 4,04; 4,70) u chemoterapie pro adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu nebo ESCC a 7,39 měsíce (95% CI: 7,06; 8,38) pro uroteliální karcinom. Při léčbě resekovatelného NSCLC dostalo devadesát tři procent (93 %) pacientů 3 cykly nivolumabu v kombinaci s chemoterapií.

#### Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem

V souboru dat z podávání nivolumabu v dávce 240 mg každé 2 týdny v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg jednou denně u RCC ( $n = 320$ ), byly při minimálním sledování v délce 16,0 měsíce nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10$  %) průjem (64,7 %), únava (51,3 %), syndrom palmoplantární erythrodysestezie (40,0 %), stomatitida (38,8 %), muskuloskeletální bolest (37,5 %), hypertenze (37,2 %), vyrážka (36,3 %), hypotyreóza (35,6 %), snížená chuť k jídlu (30,3 %), nauzea (28,8 %), bolest břicha (25,0 %), dysgeuzie (23,8 %), infekce horních cest dýchacích (20,6 %), kašel (20,6 %), svědění (20,6 %), artralgie (19,4 %), zvracení (18,4 %), dysfonie (17,8 %), bolest hlavy (16,3 %), dyspepsie (15,9 %), závratě (14,1 %), zácpa (14,1 %), horečka (14,1 %), edém (13,4 %), svalové spasmy (12,2 %), dušnost (11,6 %), proteinurie (10,9 %) a hypertyreóza (10,0 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–5 byl 78 %, z toho 0,3 % fatálních nežádoucích účinků bylo přisouzeno studovanému léku.

#### *Souhrn nežádoucích účinků v tabulce*

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) ( $n = 2\,094$ ), nivolumabem v kombinaci s chemoterapií ( $n = 1\,572$ ) a nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem ( $n = 320$ ) jsou uvedeny v tabulce 7. Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 7: Nežádoucí účinky nivolumabu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky**

	<b>Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)</b>	<b>Kombinace s chemoterapií</b>	<b>Kombinace s kabozantinibem</b>
<b>Infekce a infestace</b>			
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích		infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie, bronchitida, konjunktivitida	zánět horních cest dýchacích, pneumonie <sup>a</sup>	pneumonie
Vzácné	aseptická meningitida		

	<b>Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)</b>	<b>Kombinace s chemoterapií</b>	<b>Kombinace s kabozantinibem</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Velmi časté	anémie <sup>b,i</sup> , trombocytopenie <sup>b</sup> , leukopenie <sup>b</sup> , lymfopenie <sup>b</sup> , neutropenie <sup>b</sup>	neutropenie <sup>b</sup> , anémie <sup>b,i</sup> , leukopenie <sup>b</sup> , lymfopenie <sup>b</sup> , trombocytopenie <sup>b</sup>	anémie <sup>b</sup> , trombocytopenie <sup>b</sup> , leukopenie <sup>b</sup> , lymfopenie <sup>b</sup> , neutropenie <sup>b</sup>
Časté	eozinofilie	febrilní neutropenie <sup>a</sup>	eozinofilie
Méně časté	febrilní neutropenie	eozinofilie	
Není známo	hemofagocytující lymfohistiocytóza		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Časté	reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů), hypersensitivita	hypersensitivita, reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů)	hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce)
Méně časté			hypersensitivita související s infuzí
Vzácné	sarkoidóza		
Není známo	rejekce transplantovaného solidního orgánu <sup>f</sup>		
<b>Endokrinní poruchy</b>			
Velmi časté	hypotyreóza		hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	hypertyreóza, tyroiditida, adrenální insuficience, hypofyzitida, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypotyreóza, hypertyreóza, diabetes mellitus	adrenální insuficience
Méně časté	diabetická ketoacidóza	adrenální insuficience, tyroiditida, hypopituitarismus, hypofyzitida	hypofyzitida, tyroiditida
Vzácné	hypoparatyreóza		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie <sup>b</sup> , hypoglykemie <sup>b</sup>	snížená chuť k jídlu, hypoalbuminemie, hyperglykemie <sup>b</sup> , hypoglykemie <sup>b</sup>	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie <sup>b</sup> , hypoglykemie <sup>b</sup> , snížení tělesné hmotnosti
Časté	dehydratace, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, snížení tělesné hmotnosti	hypofosfatemie	dehydratace
Méně časté	metabolická acidóza		
Vzácné		syndrom nádorového rozpadu	
Není známo	syndrom nádorového rozpadu <sup>g</sup>		



	<b>Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)</b>	<b>Kombinace s chemoterapií</b>	<b>Kombinace s kabozantinibem</b>
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Velmi časté	bolest hlavy, závratě	periferní neuropatie	dysgeuzie, závrať, bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie	parestezie, závrať, bolest hlavy	periferní neuropatie
Méně časté	polyneuropatie, obrna nervus peroneus, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), encefalitida, <i>myasthenia gravis</i>		autoimunitní encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, myastenický syndrom
Vzácné	Guillainův-Barrého syndrom, neuritida, myelitida (včetně transverzální myelitidy)	Guillainův-Barrého syndrom, encefalitida	
Není známo		myelitida (včetně transverzální myelitidy)	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
Časté			tinitus
<b>Poruchy oka</b>			
Časté	rozmazané vidění, suché oko	suché oko, rozmazané vidění	suché oko, rozmazané vidění
Méně časté	uveitida, episkleritida	uveitida	uveitida
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom		
<b>Srdeční poruchy</b>			
Časté	tachykardie, fibrilace síní	tachykardie, fibrilace síní	fibrilace síní, tachykardie
Méně časté	myokarditida <sup>a</sup> , arytmie (včetně ventrikulární arytmie) <sup>a</sup> , bradykardie	myokarditida	myokarditida
Není známo	perikardiální poruchy <sup>h</sup>		
<b>Cévní poruchy</b>			
Velmi časté			hypertenze
Časté	hypertenze	trombóza <sup>a, j</sup> , hypertenze, vaskulitida	trombóza <sup>i</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Velmi časté	kašel, dyspnoe	kašel	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida <sup>a</sup> , plicní embolie <sup>a</sup> , pleurální výpotek	pneumonitida <sup>a</sup> , dyspnoe	pneumonitida, plicní embolie, pleurální výpotek, epistaxe

	<b>Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)</b>	<b>Kombinace s chemoterapií</b>	<b>Kombinace s kabozantinibem</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa	průjem <sup>a</sup> , stomatitida, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa	průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida, bolest břicha, dyspepsie
Časté	kolitida <sup>a</sup> , pankreatitida, stomatitida, gastritida, sucho v ústech	kolitida, sucho v ústech	kolitida, gastritida, bolest v ústech, sucho v ústech, hemoroidy
Méně časté	duodenitida	pankreatitida	pankreatitida, perforace tenkého střeva <sup>a</sup> , glosodynie
Vzácné	perforace střeva <sup>a</sup> , exokrinní pankreatická insuficience, celiakie		
Není známo		exokrinní pankreatická insuficience, celiakie	exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Časté	hepatitida		hepatitida
Méně časté		hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
Velmi časté	vyrážka <sup>c</sup> , svědění	vyrážka <sup>c</sup> , svědění	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka <sup>c</sup> , svědění
Časté	alopecie, vitiligo, kopřivka, suchá kůže, erytém	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, kožní hyperpigmentace, alopecie, suchá kůže, erytém	alopecie, suchá kůže, erytém, změny barvy vlasů
Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, psoriáza		psoriáza, kopřivka
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza <sup>a,d</sup> , lichen sclerosus, jiná lichenoidní onemocnění		
Není známo			lichen sclerosus, jiná lichenoidní onemocnění
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Velmi časté	muskuloskeletální bolest <sup>e</sup> , artralgie	muskuloskeletální bolest <sup>e</sup>	muskuloskeletální bolest <sup>e</sup> , artralgie, svalové spazmy
Časté	svalové spazmy, svalová slabost, artritida	artralgie, svalová slabost	artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) <sup>a</sup>		myopatie, osteonekróza čelisti, píštěl
Vzácné	spondylartropatie, Sjögrenův syndrom, rabdomyolýza <sup>a</sup>		

	<b>Kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)</b>	<b>Kombinace s chemoterapií</b>	<b>Kombinace s kabozantinibem</b>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Velmi časté			proteinurie
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) <sup>a</sup>	selhání ledvin <sup>a</sup>	selhání ledvin, akutní porucha funkce ledvin
Méně časté	tubulointersticiální nefritida, nefritida	neinfekční cystitida, nefritida	nefritida
Vzácné	neinfekční cystitida		neinfekční cystitida <sup>g</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Velmi časté	únava, pyrexie, edém (včetně periferního edému)	únava, pyrexie, edém (včetně periferního edému)	únava, horečka, edém
Časté	bolest na hrudi, bolest, zimnice	malátnost	bolest, bolest na hrudi
<b>Vyšetření</b>			
Velmi časté	zvýšená alkalická fosfatáza <sup>b</sup> , zvýšená hladina AST <sup>b</sup> , zvýšená hladina ALT <sup>b</sup> , zvýšení celkového bilirubinu <sup>b</sup> , zvýšený kreatinin <sup>b</sup> , zvýšená amyláza <sup>b</sup> , zvýšená lipáza <sup>b</sup> , hyponatremie <sup>b</sup> , hyperkalemie <sup>b</sup> , hypokalemie <sup>b</sup> , hyperkalemie <sup>b</sup> , hypokalemie <sup>b</sup>	hypokalcemie <sup>b</sup> , zvýšené AST <sup>b</sup> , zvýšené ALT <sup>b</sup> , zvýšená amyláza <sup>b</sup> , hypomagnezemie <sup>b</sup> , zvýšená alkalická fosfatáza <sup>b</sup> , hypokalemie <sup>b</sup> , zvýšený kreatinin <sup>b</sup> , zvýšená lipáza <sup>b</sup> , hyperkalemie <sup>b</sup> , zvýšení celkového bilirubinu <sup>b</sup>	zvýšená alkalická fosfatáza <sup>b</sup> , zvýšená hladina ALT <sup>b</sup> , zvýšená hladina AST <sup>b</sup> , zvýšení celkového bilirubinu <sup>b</sup> , zvýšený kreatinin <sup>b</sup> , zvýšená amyláza <sup>b</sup> , zvýšená lipáza <sup>b</sup> , hypokalemie <sup>b</sup> , hypomagnezemie <sup>b</sup> , hyponatremie <sup>b</sup> , hypokalcemie <sup>b</sup> , hyperkalcemie <sup>b</sup> , hypofosfatemie <sup>b</sup> , hyperkalemie <sup>b</sup> , hypermagnezemie <sup>b</sup> , hypernatremie <sup>b</sup>
Časté	hypernatremie <sup>b</sup> , hypermagnezemie <sup>b</sup> , zvýšený tyreostimulační hormon, zvýšená gamaglutamyltransferáza	hypernatremie <sup>b</sup> , hyperkalcemie <sup>b</sup> , hypermagnezemie <sup>b</sup>	zvýšená hladina cholesterolu v krvi, hypertriglyceridemie

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 7 nelze zcela připsat nivolumabu samotnému nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, ale může se na nich podílet i základní onemocnění nebo léčivé přípravky používané v kombinaci.

<sup>a</sup> Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

<sup>b</sup> Frekvence laboratorních údajů odrážejí podíl pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality“ níže.

<sup>c</sup> Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulózní vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, papuloskvamózní vyrážku, vezikulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriziformní dermatitidu, polékový kožní výsev, nodulární vyrážku a pemfigoid.

<sup>d</sup> Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.

<sup>e</sup> Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgii, interkostální myalgii, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.

<sup>f</sup> Příklad z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).

<sup>g</sup> Zaznamenáno v klinických studiích a během postmarketingového použití.

<sup>h</sup> Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

<sup>i</sup> Anémie je souhrnný pojem zahrnující kromě dalších příčin anémii hemolytickou a autoimunní, snížení hemoglobinu, anémii z nedostatku železa a snížení počtu erytrocytů.

<sup>j</sup> Trombóza je souhrnný pojem, který zahrnuje trombózu portální žíly, trombózu plicních žil, trombózu plic, trombózu aorty, trombózu tepen, hlubokou žilní trombózu, trombózu pánevních žil, trombózu duté žíly, žilní trombózu, trombózu žil končetin.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nivolumab nebo nivolumab v kombinaci s dalšími léčivými přípravky je spojován s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pokud byla zvolena vhodná léčba, ve většině případů došlo k vyléčení těchto imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Trvalé ukončení léčby si tyto účinky vyžádaly obecně u více pacientů léčených kombinací nivolumabu s dalšími přípravky než u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii. V tabulce 8 je podle léčebných režimů uveden procentuální výskyt pacientů s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby. Dále je v tabulce 8 podle léčebných režimů uveden procentuální výskyt pacientů, kteří vyžadovali z důvodu nežádoucího účinku podání vysokých dávek kortikosteroidů (odpovídajících alespoň 40 mg prednisonu denně). Pokyny pro řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

**Tabulka 8: Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby nebo vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů podle dávkovacího režimu (monoterapie nivolumabem, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní), nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo nivolumab v kombinaci s kabozantinibem)**

	Monoterapie nivolumabem %	Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) %	Nivolumab v kombinaci s chemoterapií %	Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem %
<b>Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby</b>				
Pneumonitida	1,4	2,5	1,8	2,5
Kolitida	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitida	1,1	5	0,8	4,1
Nefritida a renální dysfunkce	0,3	1,2	3,3	0,6
Endokrinopatie	0,5	2,0	0,6	1,3
Kožní	0,8	1,0	1,0	2,2
Hypersenzitivita / Reakce na infuzi	0,1	0,3	1,8	0
<b>Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů<sup>a,b</sup></b>				
Pneumonitida	65	59	58	56
Kolitida	14	32	8	8
Hepatitida	21	37	8	23
Nefritida a renální dysfunkce	22	27	7	9
Endokrinopatie	5	20	5	4,2
Kožní	3,3	8	6	8
Hypersenzitivita / Reakce na infuzi	18	16	22	0

<sup>a</sup> odpovídající alespoň 40 mg prednisonu denně

<sup>b</sup> frekvence vychází z počtu pacientů, u kterých se vyskytl imunitně podmíněný nežádoucí účinek

### *Imunitně podmíněná pneumonitida*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt pneumonitidy, včetně intersticiálního plicního procesu a infiltrace plic, hlášen u 3,3 % pacientů (155/4 646). Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně závažnosti, hlášeny u 0,9 % (42/4 646), resp. 1,7 % (77/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 0,7 % (33/4 646) a stupně 4 u < 0,1 % (1/4 646) pacientů. Šest pacientů (0,1 %) mělo fatální následky. Střední čas do nástupu byl 15,1 týdne (rozpětí: 0,7–85,1). K vyléčení došlo u 107 pacientů (69,0 %) se střední dobou do vyléčení 6,7 týdne (rozpětí: 0,1<sup>+</sup>–109,1<sup>+</sup>); <sup>+</sup> vyjadřuje cenzorované sledování.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 6,9 % (145/2 094). Případy

stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 3,5 % (73/2 094), 1,1 % (24/2 094), resp. 0,4 % (8/2 094) pacientů. Čtyři pacienti (0,2 %) měli fatální následky. Střední čas do nástupu byl 2,7 měsíce (rozpětí: 0,1–56,8). K vyléčení došlo u 119 pacientů (82,1 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozpětí: 0,3–149,3<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 4,3 % (67/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,1 % (33/1 572), 0,9 % (14/1 572) a 0,2 % (3/1 572) pacientů. Dva pacienti (0,1 %) měli fatální následky. Střední čas do nástupu byl 25 týdnů (rozpětí: 1,6–96,9). K vyléčení došlo u 48 pacientů (71,6 %) se střední dobou do vyléčení 10,4 týdne (rozpětí: 0,3<sup>+</sup>–121,3<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního procesu 5,6 % (18/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 1,9 % (6/320) pacientů a 1,6 % (5/320) pacientů. Střední čas do nástupu byl 26,9 týdne (rozmezí: 12,3–74,3 týdne). K vyléčení došlo u 14 pacientů (77,8 %) se střední dobou do vyléčení 7,5 týdne (rozmezí: 2,1–60,7<sup>+</sup> týdne).

#### *Imunitně podmíněná kolitida*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt průjmu, kolitidy či častého vyprazdňování stolice hlášen u 15,4 % pacientů (716/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti, 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 9,9 % (462/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 4,0 % (186/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,4 % (67/4 646) a < 0,1 % (1/4 646) pacientů. Střední čas do nástupu byl 8,3 týdne (rozpětí: 0,1–115,6). K vyléčení došlo u 639 pacientů (90,3 %) se střední dobou do vyléčení 2,9 týdne (rozpětí: 0,1–124,4<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt průjmu nebo kolitidy 27,7 % (580/2 094). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 8,8 % (184/2 094), 6,8 % (142/2 094), resp. 0,1 % (3/2 094) pacientů. Jeden pacient (< 0,1 %) měl fatální následky. Střední čas do nástupu byl 1,4 měsíce (rozpětí: 0,0–48,9). K vyléčení došlo u 577 pacientů (90,8 %) se střední dobou do vyléčení 2,7 týdnů (rozpětí: 0,1–159,4<sup>+</sup>). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt průjmu nebo kolitidy 46,7 %, včetně případů stupně 2 (13,6 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (0,4 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt průjmu nebo kolitidy 24,0 % (377/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 7,3 % (115/1 572), 3,2 % (51/1 572) a 0,4 % (6/1 572) pacientů. Jeden pacient (< 0,1 %) měl fatální následky. Střední čas do nástupu byl 4,4 týdne (rozpětí: 0,1–93,6). K vyléčení došlo u 329 pacientů (87,7 %) se střední dobou do vyléčení 1,6 týdne (rozpětí: 0,1–212,3<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt průjmu, kolitidy, častých stolic nebo enteritidy 59,1 % (189/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 25,6 % (82/320) pacientů a 6,3 % (20/320) pacientů. Stupeň 4 byl hlášen u 0,6 % (2/320). Střední čas do nástupu byl 12,9 týdne (rozpětí: 0,3–110,9 týdne). K vyléčení došlo u 143 pacientů (76,1 %) se střední dobou do vyléčení 12,9 týdne (rozmezí: 0,1–139,7<sup>+</sup> týdne).

#### *Imunitně podmíněná hepatitida*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt abnormálních testů funkce jater hlášen u 8,0 % pacientů (371/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 4,3 % (200/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 1,8 % (82/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 1,6 % (74/4 646) a 0,3 % (15/4 646) pacientů. Střední čas do nástupu byl 10,6 týdne (rozpětí: 0,1–132,0). K vyléčení došlo u 298 pacientů (81,4 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozpětí: 0,1–126,4<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů hlášen u 19,2 % pacientů (402/2 094). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,2 % (88/2 094), 7,8 % (163/2 094), resp. 1,2 % (25/2 094) pacientů. Střední čas do nástupu byl 1,9 měsíce (rozpětí: 0,0–36,6). K vyléčení došlo u 351 pacientů (87,8 %) se střední dobou do vyléčení 5,3 týdne (rozpětí: 0,1–175,9<sup>+</sup>). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem

v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 30,1 % včetně případů stupně 2 (6,9 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (1,8 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 18,6 % (293/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 5,6 % (88/1 572), 2,9 % (45/1 572) a < 0,1 % (1/1 572) pacientů. Střední čas do nástupu byl 7,7 týdne (rozpětí: 0,1-99,0). K vyléčení došlo u 231 pacientů (79,9 %) se střední dobou do vyléčení 7,4 týdnů (rozpětí: 0,4-240,0<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt abnormalit jaterních testů 41,6 % (133/320). Případy 2., 3. a 4. stupně byly hlášeny u 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) a 0,6 % (2/320) pacientů. Střední čas do nástupu byl 8,3 týdne (rozpětí: 0,1-107,9 týdne). K vyléčení došlo u 101 pacientů (75,9 %) se střední dobou do vyléčení 9,6 týdne (rozpětí: 0,1-89,3<sup>+</sup> týdne).

#### *Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt nefritidy a renální dysfunkce hlášen u 2,6 % pacientů (121/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 1,5 % (69/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 0,7 % (32/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 0,4 % (18/4 646) a < 0,1 % (2/4 646) pacientů. Střední čas do nástupu byl 12,1 týdne (rozpětí: 0,1–79,1). K vyléčení došlo u 80 pacientů (69,0 %) se střední dobou do vyléčení 8,0 týdne (rozpětí: 0,3–79,1<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce 6,1 % (128/2 094). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,3 % (49/2 094), 1,0 % (20/2 094), resp. 0,5 % (10/2 094) pacientů. Dva pacienti (< 0,1 %) měli fatální následky. Střední čas do nástupu byl 2,5 měsíce (rozpětí: 0,0–34,8). K vyléčení došlo u 97 pacientů (75,8 %) se střední dobou do vyléčení 6,3 týdne (rozpětí: 0,1–172,1<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce 10,8 % (170/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,1 % (64/1 572), 1,5 % (24/1 572) a 0,1 % (2/1 572) pacientů. Dva pacienti (0,1 %) měli fatální následky. Střední čas do nástupu byl 6,9 týdne (rozpětí: 0,1-60,7). K vyléčení došlo u 111 pacientů (65,3 %) se střední dobou do vyléčení 11,6 týdne (rozpětí: 0,1-226,0<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt nefritidy, imunitně zprostředkované nefritidy, selhání ledvin, akutního poškození ledvin, zvýšení kreatininu v krvi nebo zvýšení močoviny v krvi 10,0 % (32/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 3,4 % (11/320), resp. 1,3 % (4/320) pacientů. Střední čas do nástupu byl 14,2 týdne (rozpětí: 2,1-87,1 týdne). K vyléčení došlo u 18 pacientů (58,1 %) se střední dobou do vyléčení 10,1 týdne (rozpětí: 0,6-90,9<sup>+</sup> týdne).

#### *Imunitně podmíněná endokrinopatie*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt poruch štítné žlázy, včetně hypotyreózy a hypertyreózy, hlášen u 13,0 % pacientů (603/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. či 2. stupně závažnosti: 1. stupeň závažnosti byl hlášen u 6,6 % (305/4 646) a 2. stupeň byl hlášen u 6,2 % (290/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 3. stupně závažnosti poruch štítné žlázy byly hlášeny u 0,2 % (8/4 646) pacientů. Byla hlášena hypofyzitida (3 stupně 1, 7 stupně 2, 9 stupně 3 a 1 stupně 4), hypopituitarismus (6 stupně 2 a 1 stupně 3), adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience, akutní adrenokortikální insuficience a snížení adrenokortikotropinu v krvi) (2 stupně 1, 23 stupně 2 a 11 stupně 3), diabetes mellitus (včetně diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy) (1 stupně 1, 3 stupně 2, 8 stupně 3 a 2 stupně 4). Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 11,1 týdne (rozpětí: 0,1-126,7). K vyléčení došlo u 323 pacientů (48,7 %). Medián doby do vyléčení byl 48,6 týdne (rozmezí: 0,4–204,4<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt poruch štítné žlázy 22,9 % (479/2 094). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 12,5 % (261/2 094), resp. 1,0 % (21/2 094) pacientů. Hypofyzitida (včetně lymfocytické hypofyzitidy) stupně 2 a 3 se vyskytla u 2,0 % (42/2 094), resp. 1,6 % (33/2 094) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,8 % (16/2 094), resp. 0,5 % (11/2 094) pacientů.

Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) 2., 3. a 4. stupně se vyskytla u 2,3 % (49/2 094), 1,5 % (32/2 094), resp. 0,2 % (4/2 094) pacientů. Diabetes mellitus 1., 2., 3. a 4. stupně se vyskytl u 0,1 % (1/2 094), 0,2 % (4/2 094), < 0,1 % (1/2 094), resp. 0,1 % (3/2 094) pacientů a diabetická ketoacidóza 4. stupně byla hlášena u < 0,1 % (2/2 094) pacientů. Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 2,1 měsíce (rozpětí: 0,0–28,1). K vyléčení došlo u 201 pacientů (40,7 %). Doba do vyléčení se pohybovala v rozpětí 0,3–257,1<sup>+</sup> týdne.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt poruch štítné žlázy 12,7 % (199/1 572). Poruchy štítné žlázy stupně 2 byly hlášeny u 6,2 % (97/1 572) pacientů. Hypofyzitida stupně 3 se vyskytla u 0,1 % (2/1 572) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,2 % pacientů (3/1 572) resp. 0,3 % (4/1 572). Adrenální insuficience stupně 2, 3 a 4 se vyskytla u 0,6 % (9/1 572), 0,2 % (3/1 572) a < 0,1 % (1/1 572) pacientů. Jeden pacient (< 0,1 %) měl fatální následky v důsledku adrenální insuficience. Byly hlášeny případy diabetu mellitu včetně diabetu mellitu 1. typu, fulminantního diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy (3 stupně 2, 2 stupně 3 a 1 stupně 4). Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 14,7 týdnů (rozpětí: 1,1-124,3). K vyléčení došlo u 81 pacientů (37,2 %). Doba do vyléčení se pohybovala v rozpětí od 0,4 do 233,6<sup>+</sup> týdne.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt poruch štítné žlázy 43,1 % (138/320). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 23,1 % (74/320) pacientů a 0,9 % (3/320) pacientů. Hypofyzitida se vyskytla u 0,6 % (2/320) pacientů, vše 2. stupně. Adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience) se vyskytla u 4,7 % (15/320) pacientů. Případy adrenální insuficience stupně 2 a 3 byly hlášeny u 2,2 % (7/320) pacientů a 1,9 % (6/320) pacientů. Střední čas do nástupu těchto endokrinopatií byl 12,3 týdne (rozpětí: 2,0-89,7 týdne). K vyléčení došlo u 50 pacientů (35,2 %). Čas do vyléčení se pohyboval od 0,9 do 132,0<sup>+</sup> týdne.

#### *Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt vyrážky 30,0 % (1 396/4 646). Většina nežádoucích účinků byla 1. stupně závažnosti, hlášeny byly u 22,8 % (1 060/4 646) pacientů. Nežádoucí účinky 2. a 3. stupně závažnosti byly hlášeny u 5,9 % (274/4 646), resp. 1,3 % (62/4 646) pacientů. Střední čas do nástupu byl 6,7 týdne (rozpětí: 0,1–121,1). K vyléčení došlo u 896 pacientů (64,6 %) se střední dobou do vyléčení 20,1 týdne (0,1–192,7<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt vyrážky 46,2 % (968/2 094). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 14,1 % (296/2 094), 4,6 % (97/2 094), resp. < 0,1 % (2/2 094) pacientů. Střední čas do nástupu byl 0,7 měsíce (rozpětí: 0,0–33,8). K vyléčení došlo u 671 pacientů (69,6 %) se střední dobou do vyléčení 11,1 týdne (rozpětí: 0,1–268,7<sup>+</sup>). Ve skupině pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt vyrážky 65,2 %, včetně případů stupně 2 (20,3 %) a stupně 3 (7,8 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt vyrážky 25,6 % (402/1 572). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 6,2 % (97/1 572), resp. 2,5 % (39/1 572) pacientů. Střední čas do nástupu byl 7,0 týdne (rozpětí: 0,1-97,4). K vyléčení došlo u 273 pacientů (68,1 %) se střední dobou do vyléčení 12,3 týdne (rozpětí: 0,1-258,7<sup>+</sup>).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt vyrážky 62,8 % (201/320). Případy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 23,1 % (74/320), respektive 10,6 % (34/320) pacientů. Střední čas do nástupu byl 6,14 týdne (rozpětí: 0,1-104,4 týdne). K vyléčení došlo u 137 pacientů (68,2 %) se střední dobou do vyléčení 18,1 týdne (rozpětí: 0,1-130,6<sup>+</sup> týdne).

Byly pozorovány vzácné případy SJS nebo TEN, některé z nich s fatálními následky (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Reakce na infuzi*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl výskyt precitlivělosti/reakce na infuzi 4,0 % (188/4 646), včetně nežádoucího účinku stupně 3 u 9 pacientů a stupně 4 u 3 pacientů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 4,9 % (103/2 094). Případy stupně 1, 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,1 % (44/2 094), 2,5 % (53/2 094), 0,2 % (5/2 094), resp. < 0,1 % (1/2 094) pacientů. Ve skupině pacientů s MPM léčených nivolumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 12 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 8,5 % (134/1 572). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 4,8 % (76/1 572), 1,1 % (18/1 572) a 0,2 % (3/1 572) pacientů.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 2,5 % (8/320). Všechny 8 pacientů mělo závažnost 1. nebo 2. stupně. Případy 2. stupně byly hlášeny u 0,3 % (1/320) pacientů.

#### *Komplikace alogenní HSCT u klasického Hodgkinova lymfomu*

Rychlý nástup GVHD byl hlášen v souvislosti s použitím nivolumabu před i po alogenní HSCT (viz bod 4.4).

U 62 hodnocených pacientů ze dvou cHL studií, kteří podstoupili alogenní HSCT po ukončení monoterapie nivolumabem, byla hlášena akutní GVHD stupně 3 nebo 4 u 17/62 pacientů (27,4 %). Hyperakutní GVHD definovaná jako GVHD, která se objeví do 14 dnů po infuzi kmenových buněk, byla hlášena u 4 pacientů (6 %). Febrilní syndrom vyžadující podání steroidů bez identifikované infekční příčiny byl hlášen u 6 pacientů (12 %) během prvních 6 týdnů po transplantaci. Steroidy byly použity u 4 pacientů a 3 z nich na ně odpovídali. Venookluzivní choroba jater se vyskytla u dvou pacientů, jeden z nich na GVHD a multiorgánové selhání zemřel. Devatenáct z 62 pacientů (30,6 %) zemřelo na komplikace alogenní HSCT po nivolumabu. U těchto 62 pacientů činil medián doby následného sledování po alogenní HSCT 38,5 měsíce (rozmezí: 0-68 měsíců).

#### *Zvýšené jaterní enzymy při léčbě nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem u RCC*

V klinické studii u dříve neléčených pacientů s RCC léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl u pacientů s pokročilým RCC pozorován vyšší výskyt zvýšení hladiny ALT stupně 3 a 4 (10,1 %) a zvýšení AST (8,2 %) ve srovnání s monoterapií nivolumabem. U pacientů se zvýšeným ALT nebo AST stupně  $\geq 2$  (n = 85): střední čas do nástupu byl 10,1 týdne (rozpětí: 2,0 až 106,6 týdne), 26 % dostávalo kortikosteroidy po střední dobu 1,4 týdne (rozpětí: 0,9 až 75,3 týdne) a k vyléčení na stupeň 0-1 došlo u 91 % pacientů se střední dobou do vyléčení 2,3 týdne (rozpětí: 0,4 až 108,1<sup>+</sup> týdne). Mezi 45 pacienty se zvýšením hladiny ALT nebo AST stupně  $\geq 2$ , kteří byli následně znovu léčeni buď nivolumabem (n = 10), nebo kabozantinibem (n = 10) podávaným v monoterapii nebo oběma uvedenými přípravky v kombinaci (n = 25), byla pozorována recidiva zvýšení ALT nebo zvýšení AST stupně  $\geq 2$  u 3 pacientů užívajících přípravek OPDIVO, u 4 pacientů užívajících kabozantinib a u 8 pacientů užívajících přípravek OPDIVO i kabozantinib v kombinaci.

#### *Laboratorní abnormality*

U pacientů léčených nivolumabem v monoterapii bylo procento pacientů, u kterých došlo k posunu z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 3,4 % mělo anemii (všichni stupeň 3), 0,7 % trombocytopenii, 0,7 % leukopenii, 8,7 % lymfopenii, 0,9 % neutropenii, 1,7 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 2,6 % zvýšené AST, 2,3 % zvýšené ALT, 0,8 % zvýšený celkový bilirubin, 0,7 % mělo zvýšený kreatinin, 2,0 % hyperglykemii, 0,7 % hypoglykemii, 3,8 % zvýšenou amylázu, 6,9 % zvýšenou lipázu, 4,7 % hyponatremii, 1,6 % hyperkalemii, 1,3 % hypokalemii, 1,1 % hyperkalcemii, 0,6 % hypermagnezemii, 0,4 % hypomagnezemii, 0,6 % hypokalcemii, 0,6 % hypoalbuminemii a < 0,1 % hypernatremii.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 4,9 % mělo anemii, 1,5 % trombocytopenii, 2,3 % leukopenii, 7,3 % lymfopenii, 3,4 % neutropenii, 2,9 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 7,3 % zvýšenou hladinu AST, 8,4 % zvýšenou hladinu ALT, 1,2 % zvýšený celkový bilirubin, 1,6 % zvýšený kreatinin, 5,8 % hyperglykemii, 0,9 % hypoglykemii, 8,4 % zvýšenou amylázu, 16,7 % zvýšenou lipázu, 0,8 %



hypokalcemii, 0,2 % hypernatremii, 1,0 % hyperkalcemii, 1,9 % hyperkalemii, 0,5 % hypermagnezemií, 3,4 % hypokalemii a 9,8 % hyponatremii.

U pacientů léčených nivolumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl vyšší podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň z hlediska zvýšené hladiny ALT (15,3 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s chemoterapií byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality následující: 15,8 % mělo anémii, 6,9 % trombocytopenii, 12,2 % leukopenii, 14,6 % lymfopenii, 27,6 % neutropenií, 2,4 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 3,4 % zvýšené AST, 2,6 % zvýšené ALT, 2,0 % zvýšený celkový bilirubin, 1,4 % zvýšený kreatinin, 4,5 % zvýšenou amylázu, 5,2 % zvýšenou lipázu, 0,5 % hypernatremii, 8,8 % hyponatremii, 1,9 % hyperkalemii, 5,6 % hypokalemii, 0,8 % hyperkalcemii, 1,9 % hypokalcemii, 1,5 % hypermagnezemií, 2,9 % hypomagnezemií, 3,5 % hyperglykemií a 0,7 % hypoglykemií.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozí hodnoty na abnormální laboratorní hodnotu stupně 3 nebo 4, následující: 3,5 % u anémie (všechny stupně 3), 0,3 % u trombocytopenie, 0,3 % u leukopenie, 7,5 % u lymfopenie, 3,5 % u neutropenie, 3,2 % u zvýšení alkalické fosfatázy, 8,2 % u zvýšení AST, 10,1 % u zvýšení ALT, 1,3 % u zvýšení celkového bilirubinu, 1,3 % u zvýšení kreatininu, 11,9 % u zvýšení amylázy, 15,6 % u zvýšení lipázy, 3,5 % u hyperglykemie, 0,8 % u hypoglykemie, 2,2 % u hypokalcemie, 0,3 % u hyperkalcemie, 5,4 % u hyperkalemie, 4,2 % u hypermagnezemie, 1,9 % u hypomagnezemie, 3,2 % u hypokalemie, 12,3 % u hyponatremie a 21,2 % u hypofosfatemie.

#### *Imunogenita*

Z 3529 pacientů, kteří byli léčeni 3 mg/kg nebo 240 mg monoterapií nivolumabem každé dva týdny a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 328 pacientů (9,3 %) pozitivní test na protilátky proti léku vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizační protilátky byl pozitivní u 21 pacientů (0,6 %).

Společné podávání s chemoterapií neovlivnilo imunogenitu nivolumabu. Z pacientů léčených nivolumabem v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií a u nichž bylo možno hodnotit přítomnost protilátky proti léku, mělo 7,5 % pozitivní test na protilátky proti léku vzniklé během léčby, přičemž test na neutralizační protilátky byl pozitivní u 0,5 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti nivolumabu byl výskyt protilátek proti nivolumabu 26,0 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 24,9 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a 37,8 % při podávání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. Výskyt neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl 0,8 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 1,5 % při podávání nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a 4,6 % při podávání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. U pacientů hodnotitelných na přítomnost protilátek proti ipilimumabu se incidence protilátek proti ipilimumabu pohybovala v rozmezí 6,3 až 13,7 % a neutralizačních protilátek proti ipilimumabu v rozmezí 0 až 0,4 %.

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti nivolumabu nebo neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl výskyt protilátek proti nivolumabu 33,8 % a výskyt neutralizačních protilátek 2,6 %. U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, u nichž bylo možné vyhodnotit přítomnost protilátek proti ipilimumabu nebo neutralizačních protilátek proti ipilimumabu, byl výskyt protilátek proti ipilimumabu 7,5 % a neutralizačních protilátek 1,6 %.

Přestože v případě, že byly přítomny protilátky proti nivolumabu, clearance nivolumabu vzrostla o 20 %, nebyla přítomnost protilátek spojena se snížením účinnosti či změnou profilu toxicity, jak vyplývá z analýzy farmakokinetiky a odpovědi na expozici, a to u monoterapie i kombinace.

### Pediatrická populace

V klinické studii CA209070 byla hodnocena bezpečnost nivolumabu v monoterapii (3 mg/kg každé 2 týdny) a v kombinaci s ipilimumabem (nivolumab 1 mg/kg nebo 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg každé 3 týdny u prvních 4 dávek, a dále 3 mg/kg nivolumabu v monoterapii každé 2 týdny) u 97 pediatrických pacientů ve věku  $\geq 1$  rok až  $< 18$  let (včetně 53 pacientů ve věku 12 až  $< 18$  let) s recidivujícími nebo refrakterními solidními nebo hematologickými nádory, včetně pokročilého melanomu. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl obecně podobný jako u dospělých léčených nivolumabem v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti v případě užívání nivolumabu u dospívajících ve věku od 12 let nejsou dostupné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášenými nejméně u 20 % pediatrických pacientů) nivolumabu v monoterapii byly únava (35,9 %) a snížená chuť k jídlu (21,9 %). Většina nežádoucích účinků hlášených u nivolumabu v monoterapii byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Dvacet jedna pacientů (33 %) mělo jeden nebo více nežádoucích účinků stupně 3 a 4.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášenými nejméně u 20 % pediatrických pacientů) nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem byly únava (33,3 %) a makulopapulózní vyrážka (21,2 %). Většina nežádoucích účinků hlášených u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Deset pacientů (30 %) mělo jeden nebo více nežádoucích účinků stupně 3 a 4.

V klinické studii CA209908 se 151 pediatrickými pacienty s primárními nádory centrálního nervového systému (CNS) s vysokým stupněm malignity (viz bod 5.1) nebyly ve srovnání s údaji dostupnými ze studií s dospělými napříč indikacemi pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

### Starší pacienti

Celkově nebyly hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti mezi staršími ( $\geq 65$  let) a mladšími pacienty ( $< 65$  let). Údaje od SCCHN pacientů a pacientů s adjuvantní léčbou melanomu a s adjuvantní léčbou EC nebo GEJC ve věku 75 let a starších jsou příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1). Údaje od pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H ve věku 75 let a starších jsou omezené (viz bod 5.1). Údaje od cHL pacientů ve věku 65 let a starších jsou příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1).

U pacientů s MPM byl vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších (68 % resp. 35 %) ve srovnání se všemi pacienty, kteří dostávali nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (54 % resp. 28 %).

U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem jsou údaje od pacientů s RCC ve věku 75 let a starších příliš omezené, aby bylo možno pro tuto populaci vyvodit závěry (viz bod 5.1).

### Porucha funkce jater nebo ledvin

Ve studii neskvamózního NSCLC (CA209057) byl bezpečnostní profil u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin srovnatelný s celkovou populací. Tyto výsledky je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé velikosti vzorku u jednotlivých podskupin.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti / ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF01.

#### Mechanismus účinku

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka (HuMAb) isotypu G4 (IgG4), která se váže na receptor označovaný jako PD-1 (receptor programované buněčné smrti) a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk a bylo dokázáno, že se účastní kontroly imunitní odpovědi T-buněk. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na antigen prezentujících buňkách nebo mohou být na nádorových či jiných buňkách v mikroprostředí nádoru, má za následek inhibici proliferace T-buněk a blokádu sekrece cytokinů. Nivolumab zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi, blokádu vazby receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Na syngenních myších modelech vedla blokační aktivita PD-1 k omezení růstu nádoru.

Kombinovaná terapie nivolumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) měla větší vliv na inhibiční funkci T buněk ve srovnání s efektem samostatného podání jednotlivých přípravků a prokázala tak vyšší protinádorovou účinnost v léčbě metastazujícího melanomu. Na syngenních myších modelech nádorů vedla dvojí blokační aktivita PD-1 a CTLA-4 k synergickému protinádorovému působení.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Na základě modelování vlivu dávky/expozice na účinnost a bezpečnost nebyly nalezeny žádné klinicky signifikantní rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkou nivolumabu ve výši 240 mg každé 2 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny. U adjuvantní léčby melanomu, pokročilého melanomu a pokročilého RCC nebyly na základě tohoto modelování nalezeny klinicky signifikantní rozdíly ani mezi dávkou nivolumabu ve výši 480 mg každé 4 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny.

#### *Melanom*

#### Léčba pokročilého melanomu

##### Randomizovaná studie fáze 3 vs. dakarbazin (CA209066)

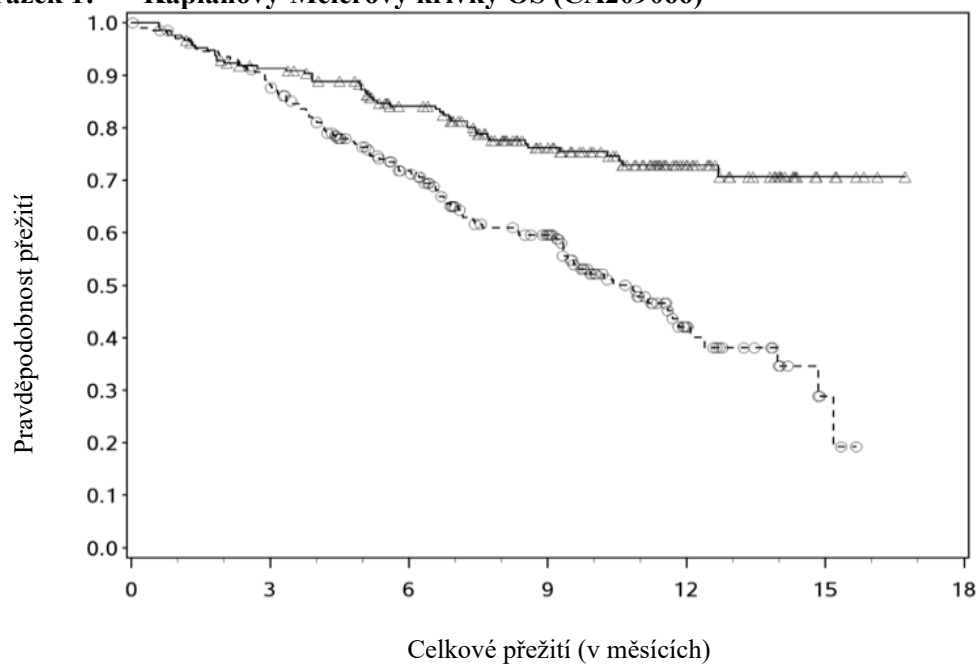
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209066). Studie zahrnovala dospělé pacienty (18leté a starší), s potvrzeným, dosud neléčeným, BRAF wild-type melanomem ve stadiu III nebo IV a se skóre fyzické aktivity podle ECOG 0 nebo 1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, očním melanomem, nebo aktivními mozgovými či leptomeningeálními metastázami.

Celkem 418 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n=210) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo dakarbazin (n=208) v dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny. Randomizace byla stratifikována podle statusu nádorového PD-L1 a metastatického stadia (M0/M1a/M1b versus M1c). Léčba pokračovala tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo do doby, než léčba přestala být tolerována. Léčba po progresi onemocnění byla povolena u pacientů, u kterých stále měla klinický přínos a nevyskytovaly se významné nežádoucí účinky studovaného léku (podle posouzení zkoušejícím). Vyhodnocení účinku léčby na tumor s pomocí kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST 1.1) se provádělo po 9 týdnech od randomizace a opakovalo se každých 6 týdnů první rok a poté každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Klíčovým sekundárním měřítkem účinnosti byly zkoušejícím hodnocené PFS a objektivní výskyt odpovědi (objective response rate – ORR).

Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozpětí: 18-87), 59 % byli muži a 99,5 % byli běloši. Většina pacientů měla ECOG skóre fyzické aktivity 0 (64 %) nebo 1 (34 %). Celkem 61 % pacientů mělo při vstupu do studie stadium M1c nemoci. Sedmdesát čtyři procent pacientů mělo kožní melanom a 11 % mělo slizniční melanom; 35 % pacientů mělo PD-L1 pozitivní melanom (exprese na  $\geq 5$  % buněčných membrán nádorových buněk). Šestnáct procent pacientů užívalo před tím adjuvantní léčbu; nejčastější adjuvantní léčbou bylo podávání interferonu (9 %). Čtyři procenta pacientů měla v anamnéze mozkové metastázy a 37 % pacientů mělo při vstupu do studie laktátdehydrogenázu (LDH) vyšší než ULN.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 1.

**Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209066)**



Počet subjektů s rizikem

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

—△— Nivolumab (případů: 50/210), medián a 95% CI: NA  
 ---○--- Dakarbazin (případů: 96/208), medián a 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Pozorovaný přínos v celkovém přežití byl shodně prokázán napříč podskupinami pacientů, včetně podskupin podle výchozího ECOG skóre fyzické aktivity, M stadia, anamnézy metastáz mozku, či podle úrovně LDH na počátku léčby. Přínos v celkovém přežití byl pozorován bez ohledu na to, zda měli pacienti tumory typu PD-L1 negativní nebo PD-L1 pozitivní (nádorová membránová exprese tumoru nad nebo pod hraničními hodnotami 5 % nebo 10 %).

Dostupné údaje ukazují, že nástup účinku nivolumabu má takové zpoždění, že výhodnost léčby nivolumabem nad chemoterapií se může dostavit za 2 až 3 měsíce.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 9.

**Tabulka 9: Výsledky účinnosti (CA209066)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>dakarbazin (n = 208)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Poměr rizik		0,42
99,79% CI		(0,25; 0,73)
95% CI		(0,30; 0,60)
p-hodnota		< 0,0001
Medián (95% CI)	Nedosaženo	10,8 (9,33; 12,09)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
ve 12 měsících	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Poměr rizik		0,43
95% CI		(0,34; 0,56)
p-hodnota		< 0,0001
Medián (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
ve 12 měsících	41,8 (34,0; 49,3)	NA
<b>Objektivní odpověď*</b>		
	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-hodnota		< 0,0001
Kompletní odpověď (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Částečná odpověď (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabilní onemocnění (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	Nedosažen (0 <sup>+</sup> -12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1-10,0 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

„+“ označuje cenzorované sledování.

#### Randomizovaná studie fáze 3 vs. chemoterapie (CA209037)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii pro léčbu pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209037). Studie zahrnovala dospělé pacienty, kteří progredovali při nebo po léčbě ipilimumabem, a pokud byli pozitivní na mutaci BRAF V600, pak progredovali při léčbě inhibitory BRAF kinázy nebo po ní. Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, očním melanomem, aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami nebo se známými

předchozími nežádoucími účinky vysokého stupně spojených s ipilimumabem (stupeň 4 podle CTCAE v4.0) v anamnéze, kromě zvládnuté nauzey, únavy, reakcí na infuzi nebo endokrinopatií.

Celkem 405 pacientů bylo randomizováno, aby užívali buď nivolumab (n = 272) podávaný intravenózně po 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, nebo chemoterapii (n = 133), která byla podávána dle volby zkoušejícího, a to buď dakarbazin (1 000 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny), nebo karboplatina (AUC 6 každé 3 týdny) a paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Randomizace byla stratifikována podle BRAF a nádorového PD-L1 stavu a výskytu nejlepší odpovědi na předchozí léčbu ipilimumabem.

Společným primárním měřítkem účinnosti byla potvrzená ORR u prvních 120 pacientů léčených nivolumabem, měřená nezávislou radiologickou kontrolní komisí (IRRC) s pomocí RECIST, verze 1.1, a srovnání OS u nivolumabu oproti chemoterapii. Další hodnocení účinnosti zahrnovalo nástup odpovědi a její trvání.

Medián věku byl 60 let (rozpětí: 23-88). Celkem 64 % pacientů byli muži a 98 % byli běloši. U 61 % pacientů bylo skóre fyzické aktivity ECOG 0 a u 39 % pacientů bylo 1. Většina (75 %) pacientů měla při vstupu do studie stadium M1c choroby. Třicet sedm procent pacientů mělo kožní melanom a 10 % mělo mukózní melanom. Počet předchozích poskytnutých systémových terapií byl 1 u 27 % pacientů, 2 u 51 % pacientů, a > 2 u 21 % pacientů. Dvacet dva procent pacientů mělo nádory, které byly dle testování pozitivní na BRAF mutaci a 50 % pacientů mělo nádory, které byly posouzeny jako PD-L1 pozitivní. Celkem 64 % pacientů nemělo žádný prospěch z předchozí léčby ipilimumabem (CR/PR nebo SD). Výchozí charakteristiky byly mezi skupinami vyrovnané, kromě podílu pacientů, kteří měli v anamnéze metastázy v mozku (19 % ve skupině nivolumabu a 13 % ve skupině chemoterapie), a pacientů s LDH na počátku větším než ULN (51 %, resp. 35 %).

V době této konečné analýzy ORR byly analyzovány výsledky od 120 pacientů léčených nivolumabem a 47 pacientů léčených chemoterapií, kteří měli za sebou minimálně 6 měsíců následného sledování. Výsledky účinnosti léčby jsou zachyceny v tabulce 10.

**Tabulka 10: Nejlepší celková odpověď, nástup a doba trvání odpovědi (CA209037)**

	<b>nivolumab (n = 120)</b>	<b>chemoterapie (n = 47)</b>
<b>Potvrzená objektivní odpověď (IRRC)</b>	38 (31,7 %)	5 (10,6 %)
(95% CI)	(23,5, 40,8)	(3,5; 23,1)
Kompletní odpověď (CR)	4 (3,3 %)	0
Částečná odpověď (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	Nedosažen	3,6 (Údaj není dostupný)
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Dostupné údaje ukazují, že nástup účinku nivolumabu má takové zpoždění, že výhodnost léčby nivolumabem nad chemoterapií se může dostavit za 2 až 3 měsíce.

*Aktualizovaná analýza (24měsíční následné sledování)*

U všech randomizovaných pacientů činil ORR ve skupině nivolumabu 27,2 % (95% CI: 22,0; 32,9) a ve skupině chemoterapie 9,8 % (95% CI: 5,3; 16,1). Medián trvání odpovědi byl 31,9 měsíce (rozpětí: 1,4<sup>+</sup>-31,9), resp. 12,8 měsíce (rozpětí: 1,3<sup>+</sup>-13,6<sup>+</sup>). HR u PFS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,03 (95% CI: 0,78, 1,36). ORR a PFS byly hodnoceny IRRC podle RECIST verze 1.1.

V konečné analýze OS nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly mezi nivolumabem a chemoterapií. V primární analýze OS nebyly zohledněny následné léčby, přičemž v rameni s chemoterapií dostávalo následně léčbu anti-PD1 54 pacientů (40,6 %). OS mohlo být ovlivněno úbytkem pacientů, nevyvážeností následných terapií a rozdíly ve výchozích faktorech. V rameni nivolumabu bylo více pacientů se špatnými prognostickými faktory (zvýšené LDH a mozkové metastázy) než v rameni chemoterapie.

Účinnost podle BRAF statusu: Objektivní odpovědi na nivolumab (podle definice koprimárního cílového parametru) byly pozorovány u pacientů s pozitivitou na BRAF mutaci nebo bez ní. ORR v podskupině s BRAF pozitivní mutací byl 17 % (95% CI: 8,4; 29,0) u nivolumabu a 11 % (95% CI: 2,4; 29,2) u chemoterapie, resp. 30 % (95% CI: 24,0; 36,7) a 9 % (95% CI: 4,6; 16,7) v podskupině BRAF wild-type pacientů.

HR u PFS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) u pacientů pozitivních na BRAF mutaci a 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) u BRAF wild-type pacientů. HR u OS byl pro nivolumab vs. chemoterapie 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) u pacientů pozitivních na BRAF mutaci a 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) u BRAF wild-type pacientů.

Účinnost podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách: Objektivní odpovědi na nivolumab byly pozorovány nezávisle na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. Nicméně role tohoto biomarkeru (exprese PD-L1 na nádorových buňkách) nebyla plně objasněna.

U pacientů s expresí nádorového PD-L1  $\geq 1$  %, byla ORR u nivolumabu 33,5 % (n=179; 95% CI: 26,7; 40,9) a u chemoterapie 13,5 % (n=74; 95% CI: 6,7; 23,5). U pacientů s expresí nádorového PD-L1  $< 1$  % byla ORR podle IRRC 13,0 % (n=69; 95% CI: 6,1; 23,3), resp. 12,0 % (n=25; 95% CI: 2,5; 31,2).

HR u PFS u nivolumabu vs. chemoterapie byl 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) u pacientů s expresí nádorového PD-L1  $\geq 1$  % a 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) u pacientů s expresí nádorového PD-L1  $< 1$  %.

HR u OS u nivolumabu vs. chemoterapie byl 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96) u pacientů s expresí nádorového PD-L1  $\geq 1$  % a 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) u pacientů s expresí nádorového PD-L1  $< 1$  %.

Tyto analýzy podskupin je třeba interpretovat opatrně vzhledem k malé velikosti podskupin a nepřítomnosti statisticky významného rozdílu v OS u všech randomizovaných populací.

#### Otevřená studie fáze 1 s eskalací dávky (MDX1106-03)

Bezpečnost a snášenlivost nivolumabu byly zkoumány v otevřené studii fáze 1 s eskalací dávky u různých typů nádorů, včetně maligního melanomu. Z 306 pacientů, kteří podstoupili předchozí léčbu, zahrnutých do studie mělo 107 pacientů melanom a dostávali nivolumab v dávce 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg nebo 10 mg/kg. V této patientské populaci byla objektivní odpověď hlášena u 33 pacientů (31 %) se středním trváním odpovědi 22,9 měsíce (95% CI: 17,0, NR). Střední doba přežití bez progresu byla 3,7 měsíce (95% CI: 1,9; 9,3). Střední doba přežití byla 17,3 měsíce (95% CI: 12,5; 37,8) a odhadovaná míra celkového přežití byla 42 % (95% CI: 32; 51) po třech letech, 35 % (95% CI: 26; 44) po 4 letech a 34 % (95% CI: 25; 43) po 5 letech (minimální následné sledování v délce 45 měsíců).

#### Jednoramenná studie fáze 2 (CA209172)

Studie CA209172 byla jednoramenná otevřená studie s nivolumabem v monoterapii u pacientů s metastazujícím melanomem stadia III (neresekovatelným) nebo IV po předchozí léčbě zahrnující anti-CTLA-4 monoklonální protilátku. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a sekundárním účinnost. Z 1008 léčených pacientů mělo 103 (10 %) okulární/uveální melanom, 66 (7 %) ECOG výkonnostní skóre 2, 165 (16 %) mělo asymptomatické léčené nebo neléčené CNS metastázy, 13 (1,3 %) mělo léčené leptomeningeální metastázy, 25 (2 %) autoimunitní onemocnění a 84 (8 %) mělo imunitně podmíněné nežádoucí účinky 3.-4. stupně při předchozí anti-CTLA4 léčbě. U žádného z léčených pacientů nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály a celkový

bezpečnostní profil nivolumabu byl napříč podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na výskytu odpovědi stanovené zkoušejícím v týdnu 12 jsou uvedeny v tabulce 11 níže.

**Tabulka 11: Výskyt odpovědi v týdnu 12 – všichni hodnotitelní pacienti a dále podle podskupin (CA209172)**

	<b>Celkem</b>	<b>Okulární/ uveální melanom</b>	<b>ECOG PS 2</b>	<b>CNS metastáza</b>	<b>Autoimunní onemocnění</b>	<b>Imunitně podmíněné NÚ 3.-4. stupně u anti-CTLA-4</b>
n	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) <sup>a</sup>	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

<sup>a</sup> Odpovědi byly hodnoceny podle RECIST 1.1 u 588/1008 (58,3 %) pacientů, kteří pokračovali v léčbě až do týdne 12 a prošli v týdnu 12 vyšetřením.

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo nivolumab v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v monoterapii (CA209067)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg nebo nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA209067). Rozdíly mezi oběma skupinami obsahujícími nivolumab byly hodnoceny deskriptivně. Studie zahrnovala dospělé pacienty s potvrzeným nesekovatelným melanomem ve III. nebo IV. stadiu. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Byli zahrnuti pacienti, kteří neměli předchozí systémovou protinádorovou terapii nesekovatelného nebo metastazujícího melanomu. Předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní terapie byla povolena, pokud byla ukončena alespoň 6 měsíců před randomizací. Pacienti s aktivní autoimunitní chorobou, okulárním/uveálním melanomem nebo aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni.

Celkem 945 pacientů bylo randomizováno k užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (n = 314), nivolumabu v monoterapii (n = 316) nebo ipilimumabu v monoterapii (n = 315). Pacienti v rameni s kombinací užívali 1 mg/kg nivolumabu v 60minutové a 3 mg/kg ipilimumabu v 90minutové intravenózní infuzi každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále 3 mg/kg nivolumabu v monoterapii každé 2 týdny. Pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem dostávali nivolumab 3 mg/kg každé 2 týdny. Pacienti ve srovnávacím rameni dostávali 3 mg/kg ipilimumabu a placebo nivolumabu intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále placebo každé 2 týdny. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  exprese na nádorových buňkách), BRAF statusu a M stadia podle American Joint Committee on Cancer (AJCC) systému. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba tolerována. Vyhodnocení účinků léčby na tumor bylo provedeno 12 týdnů po randomizaci a dále každých 6 týdnů během prvního roku a potom každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresu a OS. Byla rovněž hodnocena ORR a doba trvání odpovědi.

Základní charakteristiky na začátku studie byly ve všech třech léčebných skupinách vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozpětí: 18 až 90 let), 65 % pacientů byli muži a 97 % byli běloši. ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (73 %) nebo 1 (27 %). Většina pacientů měla chorobu stadia IV podle AJCC (93 %); 58 % mělo onemocnění stadia M1c při vstupu do studie. Dvacet dva procent pacientů mělo předchozí adjuvantní terapii. Třicet dva procent pacientů mělo melanom pozitivní na BRAF mutaci; 26,5 % pacientů mělo expresi PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 5\%$ . Čtyři procenta pacientů měla mozkové metastázy v anamnéze a 36 % mělo hladinu LDH při vstupu do studie vyšší než ULN. U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

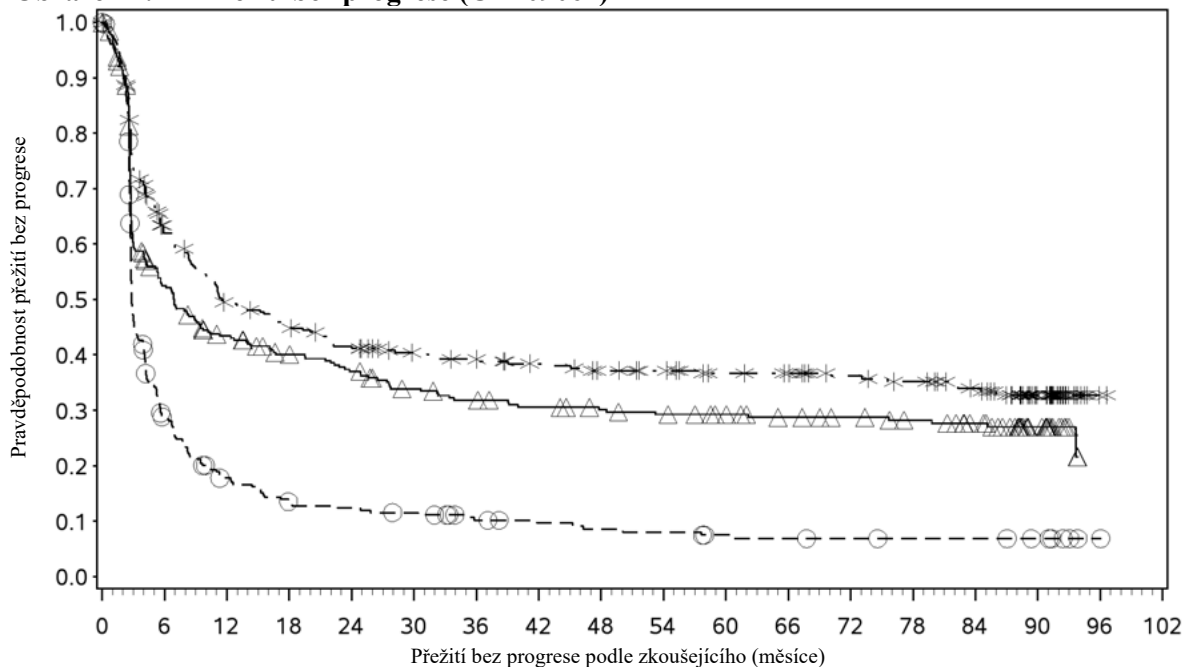
Při primární analýze (s minimální dobou následného sledování 9 měsíců) dosáhl medián PFS 6,9 měsíce ve skupině léčené nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76;  $p < 0,0001$ ). Medián PFS dosáhl 11,5 měsíce ve skupině léčené



ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57;  $p < 0,0001$ ).

Výsledky PFS z deskriptivní analýzy (s minimální dobou následného sledování 90 měsíců) jsou uvedeny na obrázku 2 (veškerá randomizovaná populace), obrázku 3 (5% úroveň nádorové exprese PD-L1) a obrázku 4 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

**Obrázek 2: Přežití bez progresce (CA209067)**



Počet subjektů s rizikem

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	-

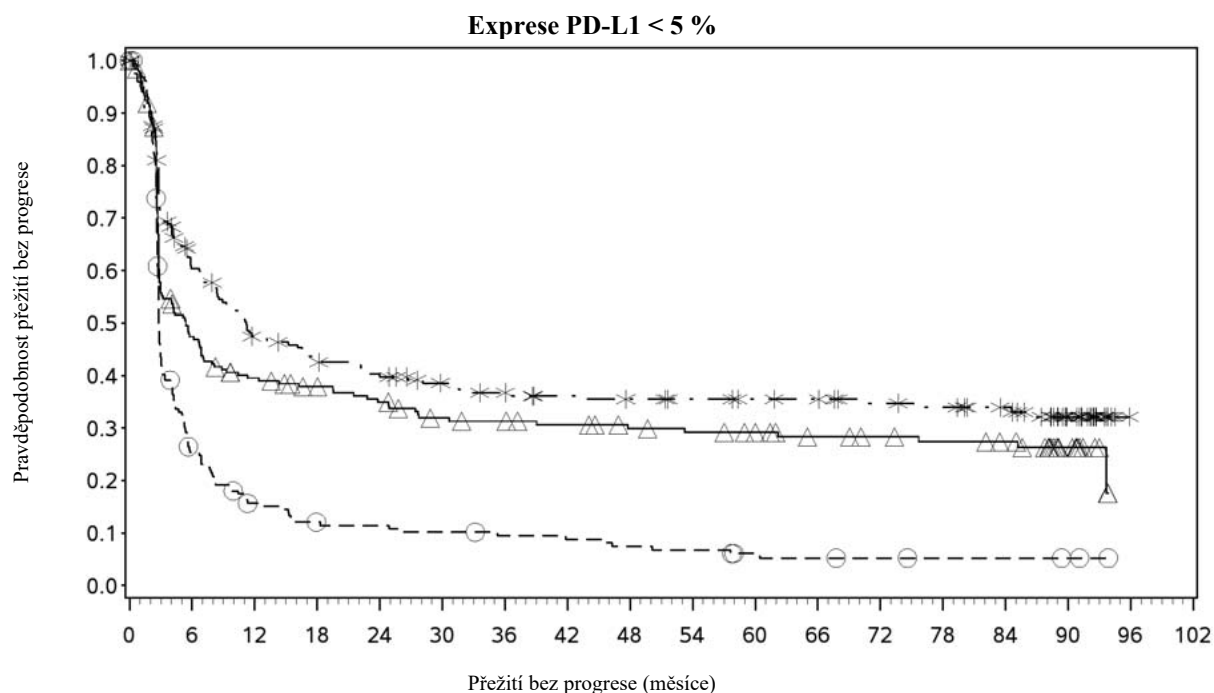
- - \* - - Nivolumab + ipilimumab (případy: 189/314), medián a 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).  
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 49% (44; 55), výskyt PFS v 60 měsících a 95% CI: 36% (32; 42),  
výskyt PFS v 90 měsících a 95% CI: 33% (27; 39).
- △— Nivolumab (případy: 208/316), medián a 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).  
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 42% (36; 47), výskyt PFS v 60 měsících a 95% CI: 29% (24; 35),  
výskyt PFS v 90 měsících a 95% CI: 27% (22; 33).
- - ○ - - Ipilimumab (případy: 261/315), medián a 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).  
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 18% (14; 23), výskyt PFS v 60 měsících a 95% CI: 8% (5; 12), výskyt  
PFS v 90 měsících a 95% CI: 7% (4; 11).

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

**Obrázek 3: Přežití bez progresu podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067)**



Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 127/210), medián a 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (případy: 139/208), medián a 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)

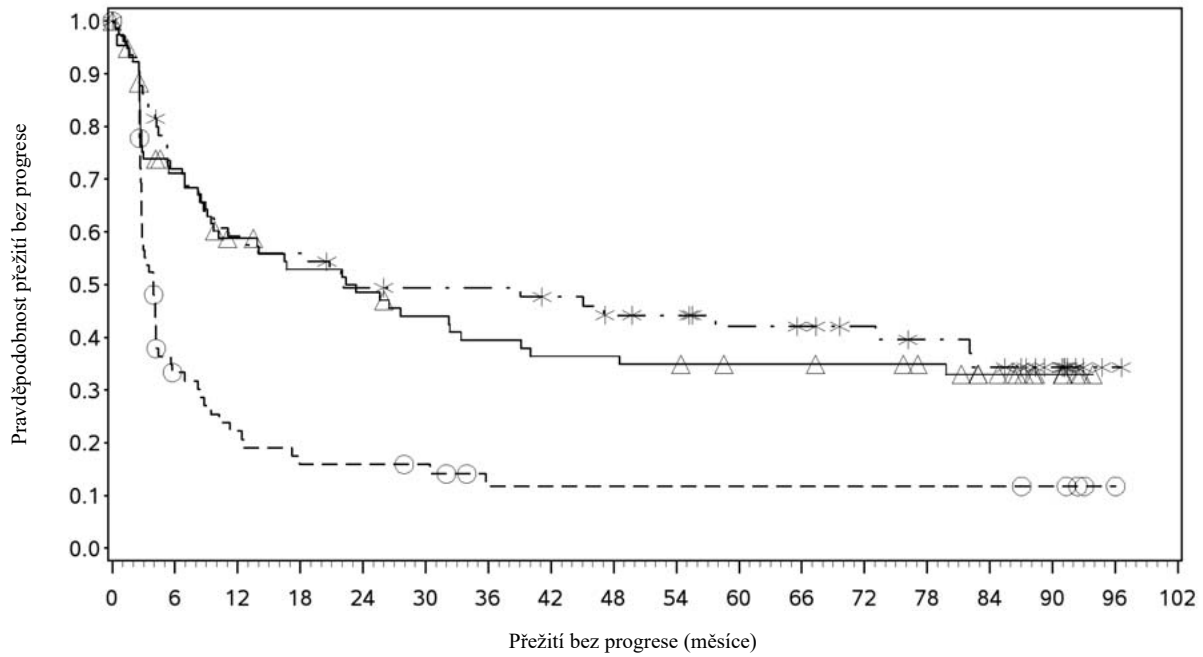
---○--- Ipilimumab (případy: 171/202), medián a 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

### Expres PD-L1 $\geq 5\%$



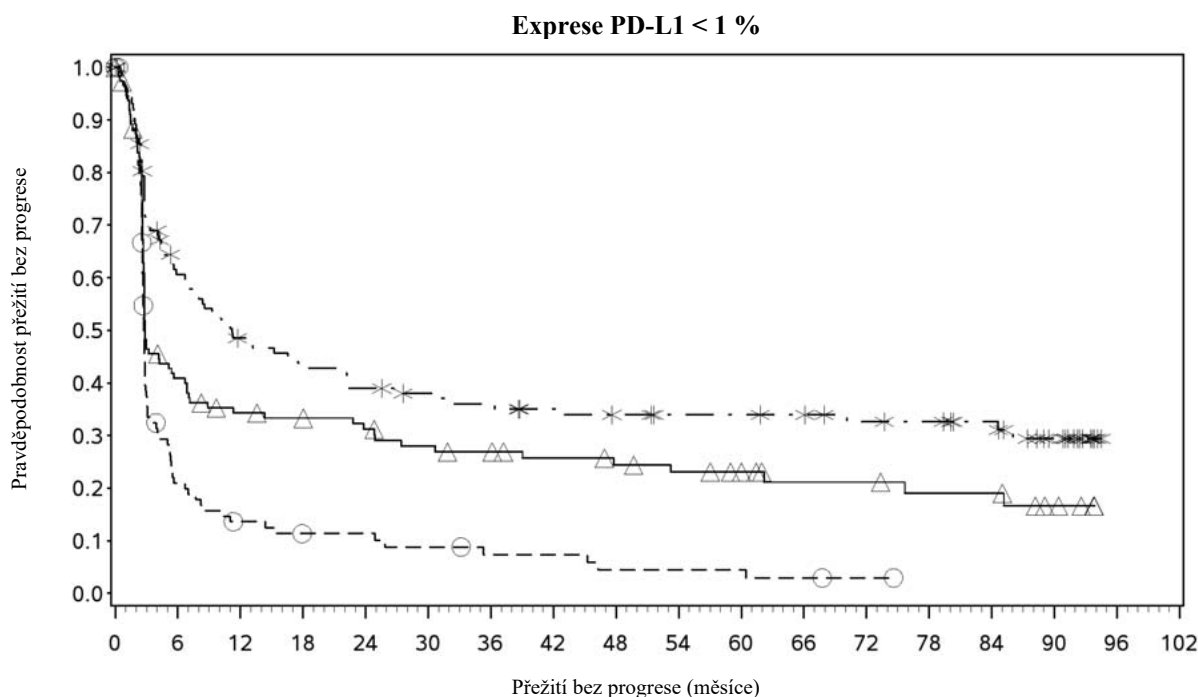
Počet subjektů s rizikem

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

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

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)  
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

**Obrázek 4: Přežití bez progresce podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067)**



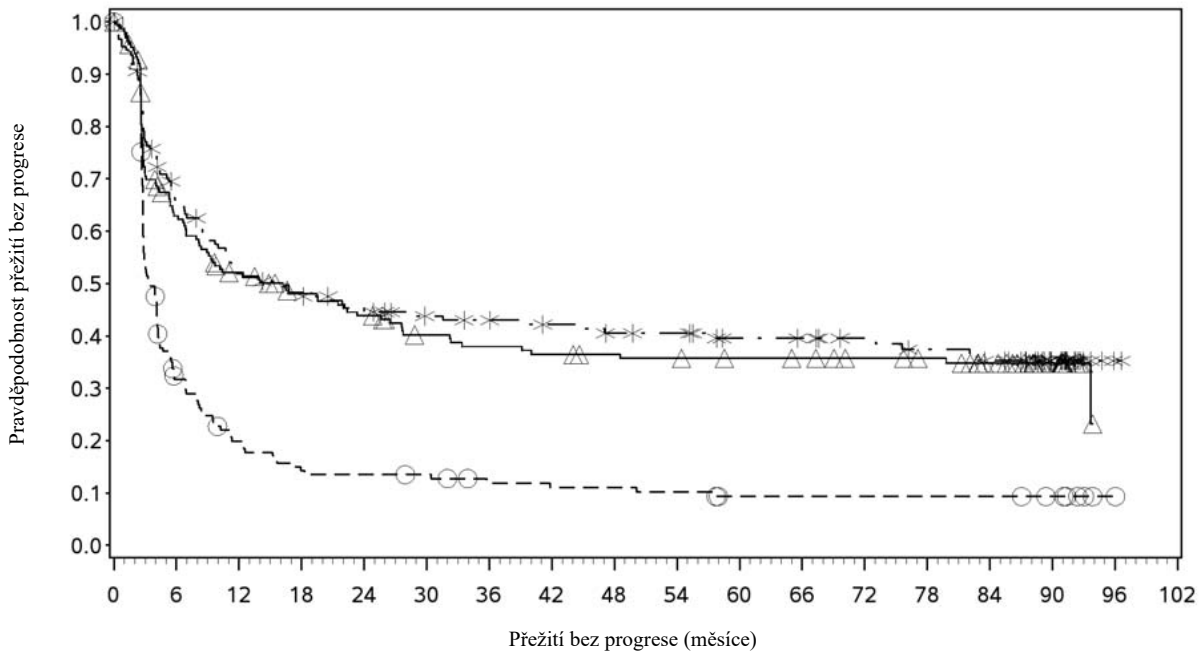
Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 76/123), medián a 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)  
 —△— Nivolumab (případy: 85/117), medián a 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)  
 ---○--- Ipilimumab (případy: 94/113), medián a 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)  
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

### Expres PD-L1 $\geq 1\%$



Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 90/155), medián a 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)  
 ---△--- Nivolumab (případy: 102/171), medián a 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)  
 ---○--- Ipilimumab (případy: 137/164), medián a 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

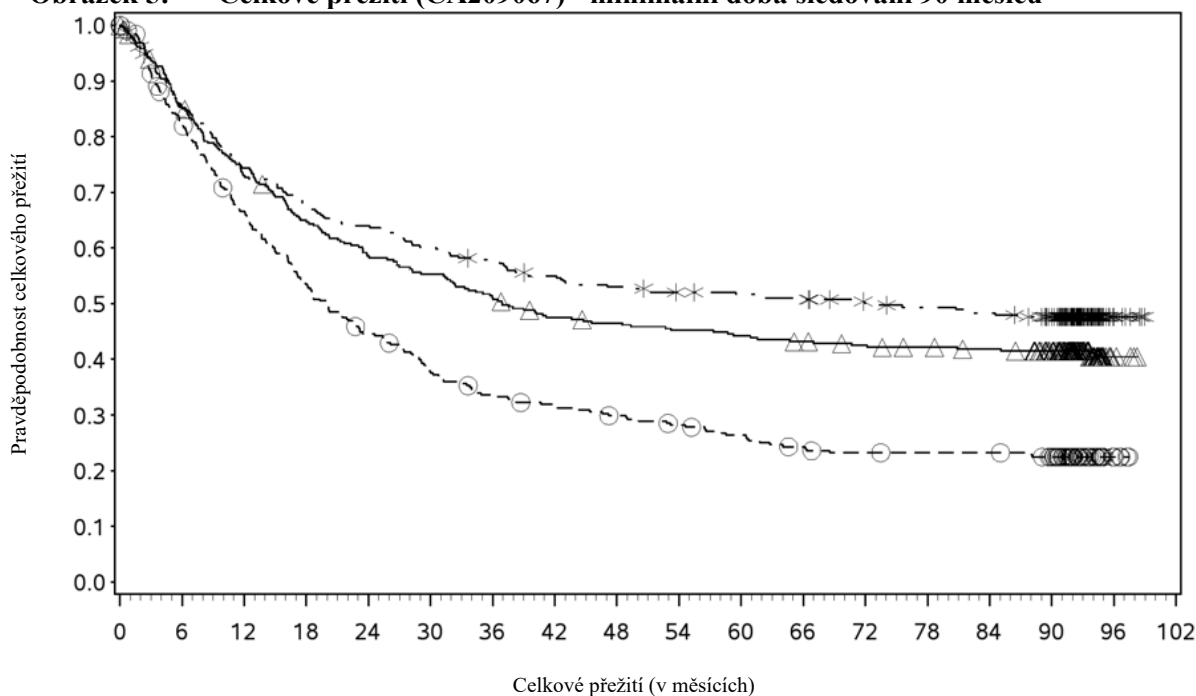
Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)  
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finální (primární) analýza OS se uskutečnila, když byli všichni pacienti sledováni alespoň 28 měsíců. Po 28 měsících nebyl medián OS u nivolumabu dosažen ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem, kde byl zjištěn medián OS 19,98 měsíce (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-hodnota: < 0,0001). U skupiny léčené nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem nebyl medián ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem dosažen (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-hodnota: < 0,0001).

Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po sledování v délce minimálně 90 měsíců potvrzující závěry původní primární analýzy jsou uvedeny na obrázku 5 (všichni randomizovaní pacienti), obrázcích 6 a 7 (5% a 1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

V analýze OS nebyly zohledněny následně podané terapie. Následná systémová terapie byla podávána u 36,0 %, 49,1 % a 66,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem. Následná imunoterapie (včetně anti-PD1 terapie, anti-CTLA-4 protilátky nebo jiné imunoterapie) byla podávána u 19,1 %, 34,2 % a 48,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem.

**Obrázek 5: Celkové přežití (CA209067) - minimální doba sledování 90 měsíců**



Počet subjektů s rizikem

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

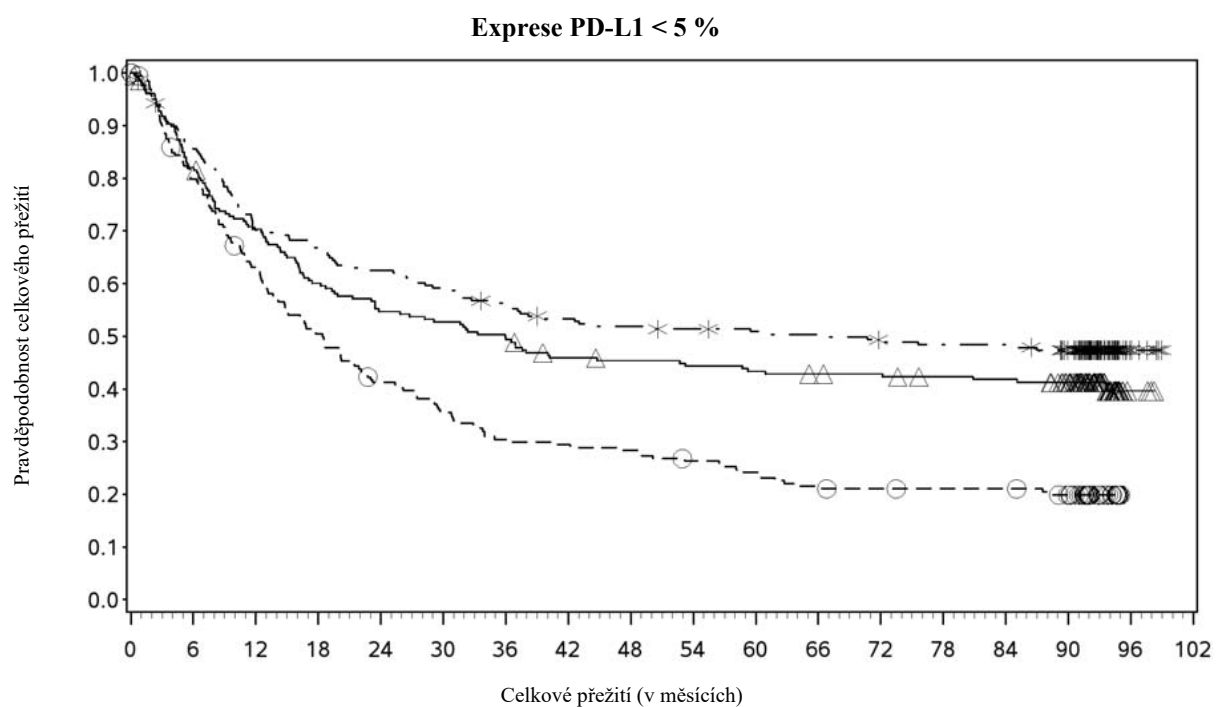
- \*--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 162/314), medián a 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)  
Výskyt OS a 95% CI ve 12 měsících: 73 % (68; 78), 24 měsících: 64 % (59; 69), 36 měsících: 58 % (52; 63), 60 měsících: 52 % (46; 57) a 90 měsících: 48 % (42; 53)
- △— Nivolumab (případy: 182/316), medián a 95% CI: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

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

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

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

**Obrázek 6: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067) - minimální doba sledování 90 měsíců**

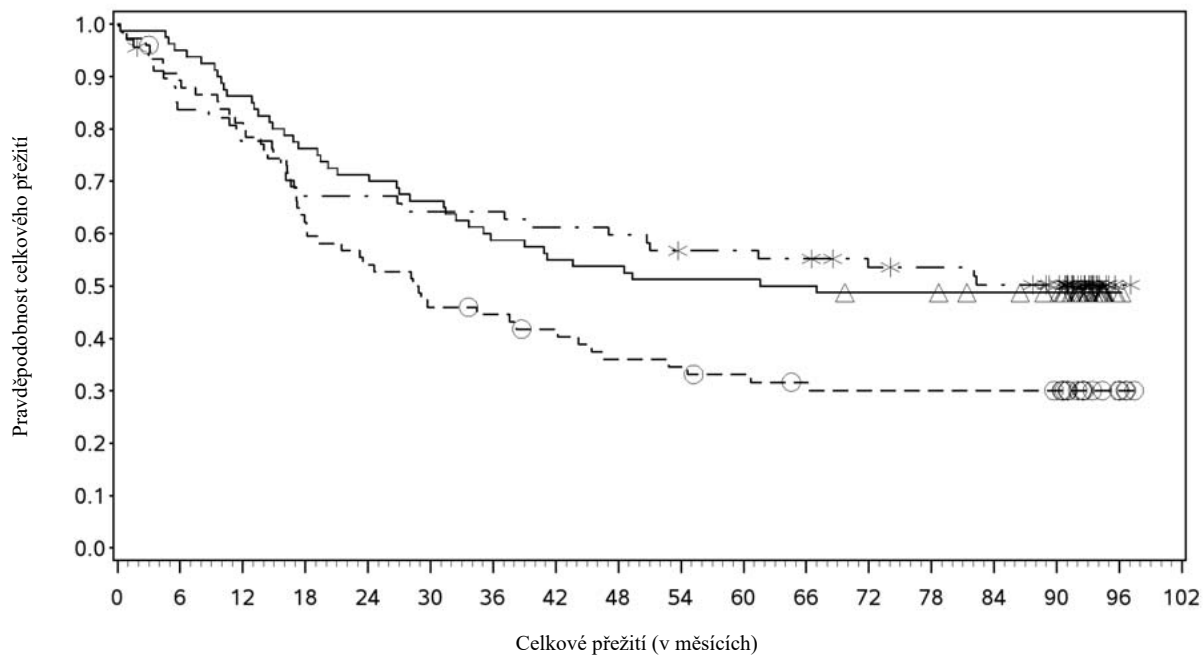


Počet subjektů s rizikem																	
Nivolumab + ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39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

---\*--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 109/210), medián a 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)  
 —△— Nivolumab (případy: 121/208), medián a 95% CI: 35,94 měsíce (23,06; 60,91)  
 ---○--- Ipilimumab (případy: 157/202), medián a 95% CI: 18,40 měsíce (13,70; 22,51)

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

### Expres PD-L1 $\geq 5\%$



Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 33/68), medián a 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

---△--- Nivolumab (případy: 41/80), medián a 95% CI: 64,28 měsíce (33,64; N.A.)

---○--- Ipilimumab (případy: 51/75), medián a 95% CI: 28,88 měsíce (18,10; 44,16)

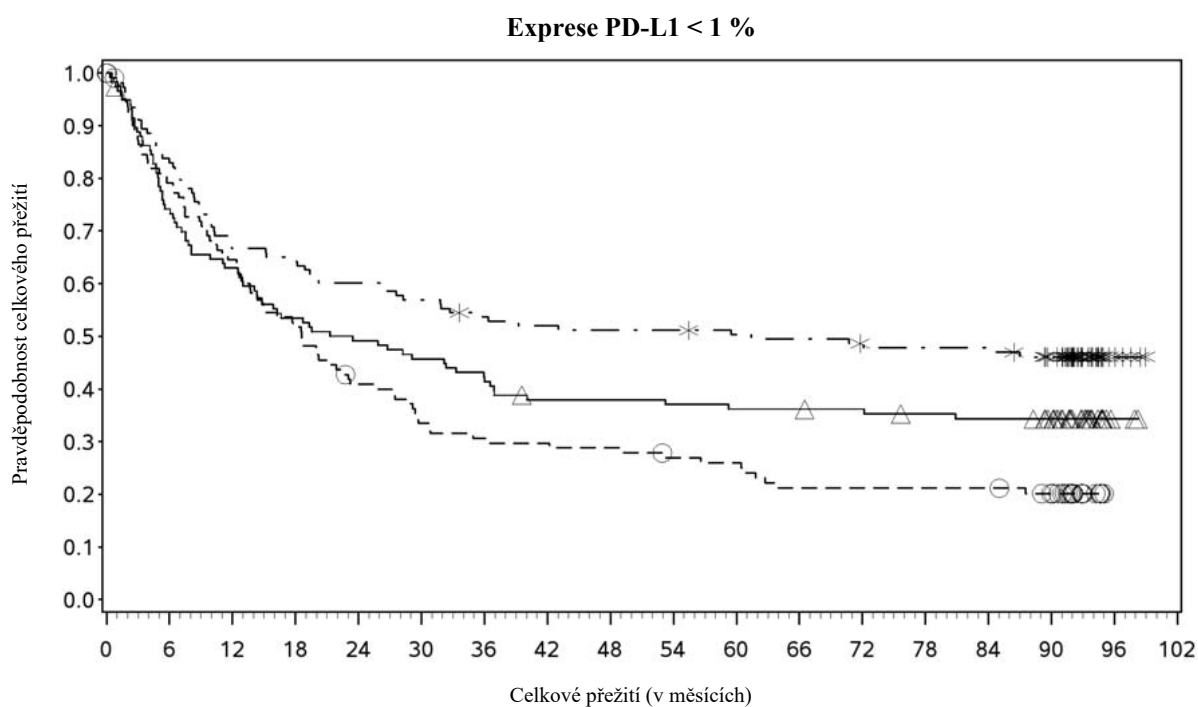
Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94);

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93);

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)



**Obrázek 7: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067) – minimální doba sledování 90 měsíců**



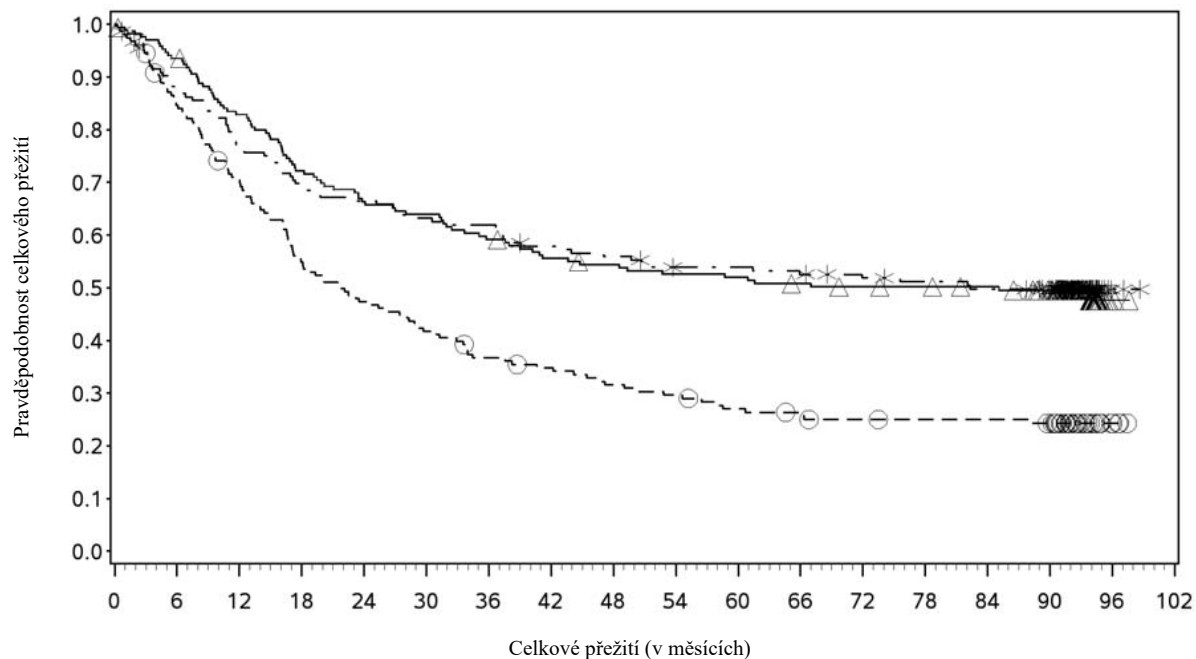
Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 66/123), medián a 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)  
 —△— Nivolumab (případy: 76/117), medián a 95% CI: 23,46 měsíce (13,01; 36,53)  
 ---○--- Ipilimumab (případy: 87/113), medián a 95% CI: 18,56 měsíce (13,67; 23,20)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76);  
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05);  
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

### Expres PD-L1 $\geq 1\%$



Počet subjektů s rizikem

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

---\*--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 76/155), medián a 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)  
 ---△--- Nivolumab (případy: 86/171), medián a 95% CI: 85,09 měsíce (39,00; N.A.)  
 ---○--- Ipilimumab (případy: 121/164), medián a 95% CI: 21,49 měsíce (16,85; 29,08)

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

Minimální doba sledování pro analýzu ORR byla 90 měsíců. Odpovědi jsou shrnuty v tabulce 12.

**Tabulka 12: Objektivní odpověď (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Objektivní odpověď</b>	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Kompletní odpověď (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Částečná odpověď (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilní onemocnění (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
<b>Trvání odpovědi</b>			
Medián(rozmezí) v měsících	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Podíl trvání odpovědi $\geq 12$ měsíců	68 %	73 %	44 %
Podíl trvání odpovědi $\geq 24$ měsíců	58 %	63 %	30 %
<b>ORR (95% CI) podle nádorové exprese PD-L1</b>			
< 5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
$\geq 5$ %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
$\geq 1$ %	65 % (56,4; 72) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

V obou ramenech obsahujících nivolumab byl prokázán významný přínos v PFS a OS a vyšší ORR ve srovnání se samotným ipilimumabem. Zjištěné výsledky PFS v 18 měsících následného sledování a výsledky ORR a OS ve 28 měsících následného sledování byly konzistentně potvrzeny u všech podskupin pacientů včetně těch členěných podle ECOG skóre, BRAF statusu, M stadia, věku, mozkových metastáz v anamnéze a hladiny LDH na počátku léčby. Tento nález byl v souladu s výsledky OS s minimálním následným sledováním 90 měsíců.

U 131 pacientů, kteří přerušili užívání nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem kvůli nežádoucím účinkům, dosahoval po následném sledování v délce 28 měsíců ORR 71 % (93/131) přičemž 20 % (26/131) pacientů dosáhlo kompletní odpovědi a medián OS nebyl dosažen.

U obou ramen obsahujících nivolumab byl prokázán vyšší výskyt objektivní odpovědi než u ipilimumabu bez ohledu na úroveň exprese PD-L1. ORR byl po 90 měsících následného sledování u kombinace nivolumabu s ipilimumabem vyšší než u monoterapie nivolumabem napříč úrovněmi exprese PD-L1 (tabulka 12), přičemž množství kompletních odpovědí se promítlo do zlepšení celkového OS s nejlepší celkovou odpovědí z kompletní odpovědi odpovídající zlepšené míře přežití.

Po 90 měsících následného sledování činil medián trvání odpovědi u pacientů s úrovní exprese PD-L1  $\geq 5$  % celkem 78,19 měsíce v rameni s kombinací (rozmezí: 18,07-N.A.), 77,21 měsíce v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí: 26,25-N.A.) a 31,28 měsíce (rozmezí: 6,08-N.A.) v rameni s ipilimumabem. U nádorové exprese PD-L1 < 5 % nebyl medián trvání odpovědi dosažen v rameni s kombinací (rozmezí: 61,93-N.A.), přičemž v rameni s monoterapií nivolumabem činil 90,84 měsíce (rozmezí: 50,43-N.A.) a v rameni s monoterapií ipilimumabem činil 19,25 měsíce (rozmezí: 5,32-47,44).

S ohledem na relevantní kritéria nádorové odpovědi a PFS a OS nelze spolehlivě stanovit žádnou jasnou hranici pro expresi PD-L1. Na základě výsledků komplexní analýzy byly identifikovány charakteristiky pacienta a nádoru (ECOG skóre fyzické aktivity, M stadium, vstupní LDH, BRAF status, PD-L1 status a pohlaví), které mohou ovlivnit výsledek přežití.

#### Účinnost dle BRAF statusu:

Po 90 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem mediánu PFS 16,76 měsíce (95% CI: 8,28; 32,0) resp. 11,7 měsíce (95% CI: 7,0; 19,32), zatímco pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem měli medián PFS 5,62 měsíce (95% CI: 2,79; 9,46), resp. 8,18 měsíce (95% CI: 5,13; 19,55). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli mediánu PFS 3,09 měsíce (95% CI: 2,79; 5,19), resp. 2,83 měsíce (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ORR 67,0 % (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) resp. 54,0 % (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), zatímco pacienti randomizovaní k nivolumabu v monoterapii měli medián ORR 37,87 % (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) resp. 48,2 % (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli ORR 23,0 % (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100 a 17,2 % (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 měsících sledování nebyl u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací medián OS v rameni s kombinovanou léčbou dosažen a v rameni s monoterapií nivolumabem činil 45,5 měsíce. Medián OS u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací v rameni s monoterapií ipilimumabem byl 24,6 měsíce. U BRAF wild-type pacientů byl medián OS 39,06 měsíce v rameni s kombinovanou léčbou, 34,37 měsíce v rameni s monoterapií nivolumabem a 18,5 měsíce v rameni s monoterapií ipilimumabem. Poměr rizik pro OS u nivolumabu v kombinaci proti nivolumabu v monoterapii byl 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) u pacientů s BRAF[V600] pozitivní mutací a 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) u BRAF wild-type pacientů.

#### Randomizovaná studie fáze 2 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a ipilimumabem (CA209069)

Studie CA209069 byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 2 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se samotným ipilimumabem u 142 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, se vstupními kritérii podobnými jako ve studii CA209067 a primární analýzou pacientů s BRAF wild-type melanomem (77 % pacientů). Zkoušejícím hodnocená ORR byla 61 % (95% CI: 48,9; 72,4) v rameni s kombinací (n = 72) vs 11 % (95% CI: 3,0; 25,4) v rameni s ipilimumabem (n = 37). Odhadovaný výskyt OS po 2 a 3 letech byl 68 % (95% CI: 56; 78), resp. 61 % (95% CI: 49; 71), u kombinace (n = 73) a 53 % (95% CI: 36, 68), resp. 44 % (95% CI: 28; 60), u ipilimumabu (n = 37).

#### Adjuvantní léčba melanomu

##### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem vs. placebo (CA20976K)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 480 mg v monoterapii v léčbě pacientů s kompletně resekovaným melanomem byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA20976K). Studie zahrnovala pacienty s ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1, s histologicky potvrzeným melanomem stadia IIB nebo IIC podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer (AJCC), který byl kompletně chirurgicky resekován. Podmínkou zařazení do studie byla kompletní resekce primárního melanomu s negativními okraji a negativní biopsie sentinelové lymfatické uzliny během 12 týdnů před randomizací. Pacienti byli zařazení do studie bez ohledu na svůj status nádorového PD-L1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s očním/uveálním nebo slizničním melanomem, aktivním autoimunitním onemocněním, jakýmkoli stavem vyžadujícím systémovou léčbu kortikosteroidy ( $\geq 10$  mg prednisonu denně nebo ekvivalent) nebo jinými imunosupresivními léky, jakož i pacienti po předchozí léčbě melanomu s výjimkou chirurgického zákroku.

Celkem 790 pacientů bylo randomizováno (2 : 1) k léčbě buď nivolumabem (n = 526) podávaným intravenózně po dobu 30 minut v dávce 480 mg každé 4 týdny, nebo placebem (n = 264) po dobu až

1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle T-kategorie 8. vydání AJCC (T3b vs. T4a vs. T4b). Hodnocení nádoru byla prováděna každých 26 týdnů během 1.–3. roku a každých 52 týdnů od 3. do 5. roku. Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez recidivy (*recurrence-free survival*, RFS). RFS, hodnocené zkoušejícím, bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy), nového primárního melanomu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastalo dříve. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití (*overall survival*, OS) a přežití bez vzdálených metastáz (*distant metastasis-free survival*, DMFS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 62 let (rozpětí 19–92), 61 % byli muži a 98 % byli běloši. Výchozí ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (94 %) nebo 1 (6 %). Šedesát procent mělo stadium IIB a 40 % stadium IIC.

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba následného sledování 7,8 měsíců) bylo prokázáno statisticky významné zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s placebem s HR 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59;  $p < 0,0001$ ). Při aktualizované deskriptivní analýze RFS (minimální doba následného sledování 15,6 měsíce) nivolumab nadále vykazoval zlepšení RFS s HR 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Výsledky OS nebyly kompletně zhodnoceny. Výsledky hlášené z analýz s minimální dobou následného sledování 15,6 měsíce jsou shrnuty v tabulce 13 a na obrázku 8.

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti (CA20976K)**

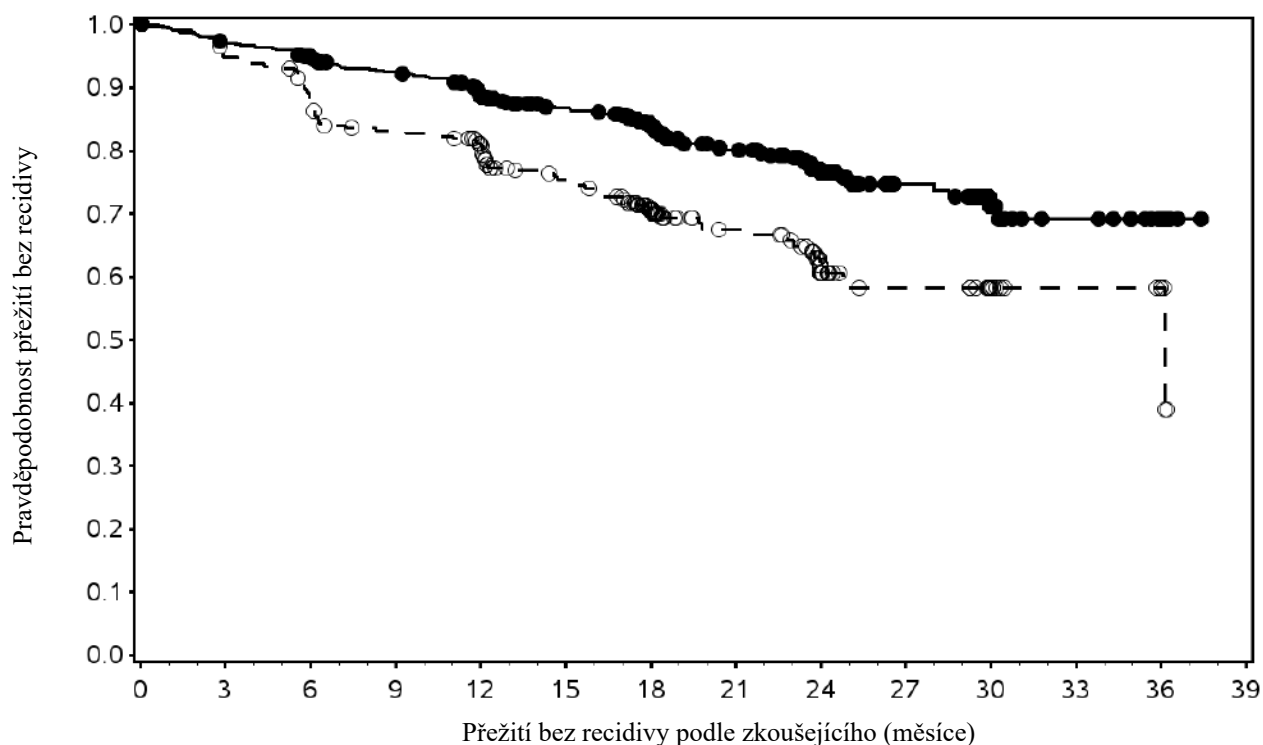
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
<b>Přežití bez recidivy s minimální dobou následného sledování 15,6 měsíců</b>		
<b>Přežití bez recidivy</b>		
Případy	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Medián (95% CI) v měsících	NR	36,14 (24,77; NR)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících <sup>b</sup>	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících <sup>b</sup>	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

<sup>a</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

Přínos RFS byl konzistentní napříč klíčovými podskupinami, včetně stadia onemocnění, T-kategorie a věku.

**Obrázek 8: Přežití bez recidivy (CA20976K)**



Počet pacientů v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
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 (případy: 102/526), medián a 95% CI: NR
- Placebo (případy: 84/264), medián a 95% CI: 36,14 (24,77; NR)
- Nivolumab vs. placebo – HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71);

Založeno na data cut-off: 21/02/2023, minimální doba sledování 15,6 měsíce

Údaje o nádorové expresi PD-L1 byly k dispozici pro 302/790 (38,2 %) randomizovaných pacientů (36,3 % v rameni s nivolumabem a 42,0 % v rameni s placebem), protože exprese PD-L1 nepředstavovala při randomizaci stratifikační faktor. Explorativní analýzy RFS na základě exprese PD-L1 ukázaly, že HR u nivolumabu vs. placebo byl 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) u pacientů (n = 167) s expresí PD-L1  $\geq 1$  %, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) u pacientů (n = 135) s expresí PD-L1  $< 1$  % a 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) u pacientů (n = 488) s neurčenou/nenahlášenou/nehodnotitelnou expresí PD-L1.

**Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem proti ipilimumabu v dávce 10 mg/kg (CA209238)**

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pacientů s kompletně resekováným melanomem byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209238). Studie zahrnovala dospělé pacienty se skóre fyzické aktivity 0 nebo 1, s histologicky potvrzeným melanomem stadia IIIB/C nebo IV podle 7. vydání American Joint Committee on Cancer (AJCC), který byl kompletně chirurgicky odstraněn. Podle 8. vydání AJCC to odpovídá pacientům s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich status nádorového PD-L1. Ze studie byli vyloučeni pacienti s předchozím autoimunitním onemocněním nebo jiným onemocněním vyžadujícím systémovou léčbu buď kortikosteroidy (v dávce odpovídající  $\geq 10$  mg prednisonu denně) nebo jinou imunosupresivní léčbu, stejně jako pacienti s předchozí léčbou melanomu (kromě chirurgického zákroku, adjuvantní radioterapie po neurochirurgické resekci lézí centrálního nervového systému a předchozí adjuvantní léčby interferonem ukončené  $\geq 6$  měsíců před randomizací), předchozí léčbou protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti CTLA-4 (včetně ipilimumabu nebo jiné protilátky nebo léku cíleného specificky na kostimulaci T-buněk nebo dráhy kontrolních bodů).

Celkem 906 pacientů bylo randomizováno k užívání buď nivolumabu 3 mg/kg (n = 453) podávaného každé 2 týdny nebo ipilimumabu 10 mg/kg (n = 453) podávaného každé 3 týdny pro první 4 dávky a dále každých 12 týdnů počínaje týdnem 24 až do 1 roku. Randomizace byla stratifikována podle nádorové exprese PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$ /neurčeno) a stadia onemocnění podle AJCC systému. Hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno každých 12 týdnů během prvních 2 let a dále každých 6 měsíců. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez recidivy (RFS). RFS podle hodnocení zkoušejícího bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené metastázy), nového primárního melanomu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastalo dříve.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 55 let (rozpětí 18-86) 58 % byli muži a 95 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (90 %) nebo 1 (10 %). Většina pacientů měla onemocnění stadia III podle AJCC (81 %); 19 % mělo onemocnění stadia IV. Čtyřicet osm procent pacientů mělo makroskopicky zasažené mízní uzliny a 32 % mělo ulceraci nádoru. Čtyřicet dva procent pacientů bylo pozitivních na mutaci BRAF V600, zatímco 45 % bylo BRAF wild type a u 13 % byl BRAF status neznámý. U PD-L1 nádorové exprese, 34 % pacientů mělo PD-L1 expresi stanovenou testem ve studii  $\geq 5\%$  a 62 % mělo  $< 5\%$ . U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba následného sledování v délce 18 měsíců) bylo prokázáno statisticky významné zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s ipilimumabem s HR 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; stratifikovaný log-rank  $p < 0,0001$ ). Při aktualizované deskriptivní analýze RFS s minimální dobou následného sledování v délce 24 měsíců bylo zlepšení RFS u nivolumabu ve srovnání s ipilimumabem s HR 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81;  $p < 0,0001$ ) potvrzeno a výsledky OS nebyly hodnotitelné. Výsledky účinnosti s minimální dobou sledování v délce 36 měsíců (RFS v předem specifikované finální analýze) a 48 měsíců (OS v předem specifikované finální analýze) jsou uvedeny v tabulce 14 a na obrázku 9 a 10 (celá randomizovaná populace).

**Tabulka 14: Výsledky účinnosti (CA209238)**

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
<b>Finální předem specifikovaná analýza</b>		
<b>Přežití bez recidivy s minimální dobou sledování 36 měsíců</b>		
Případy	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-hodnota		$p < 0,0001$
Medián (95% CI) v měsících	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

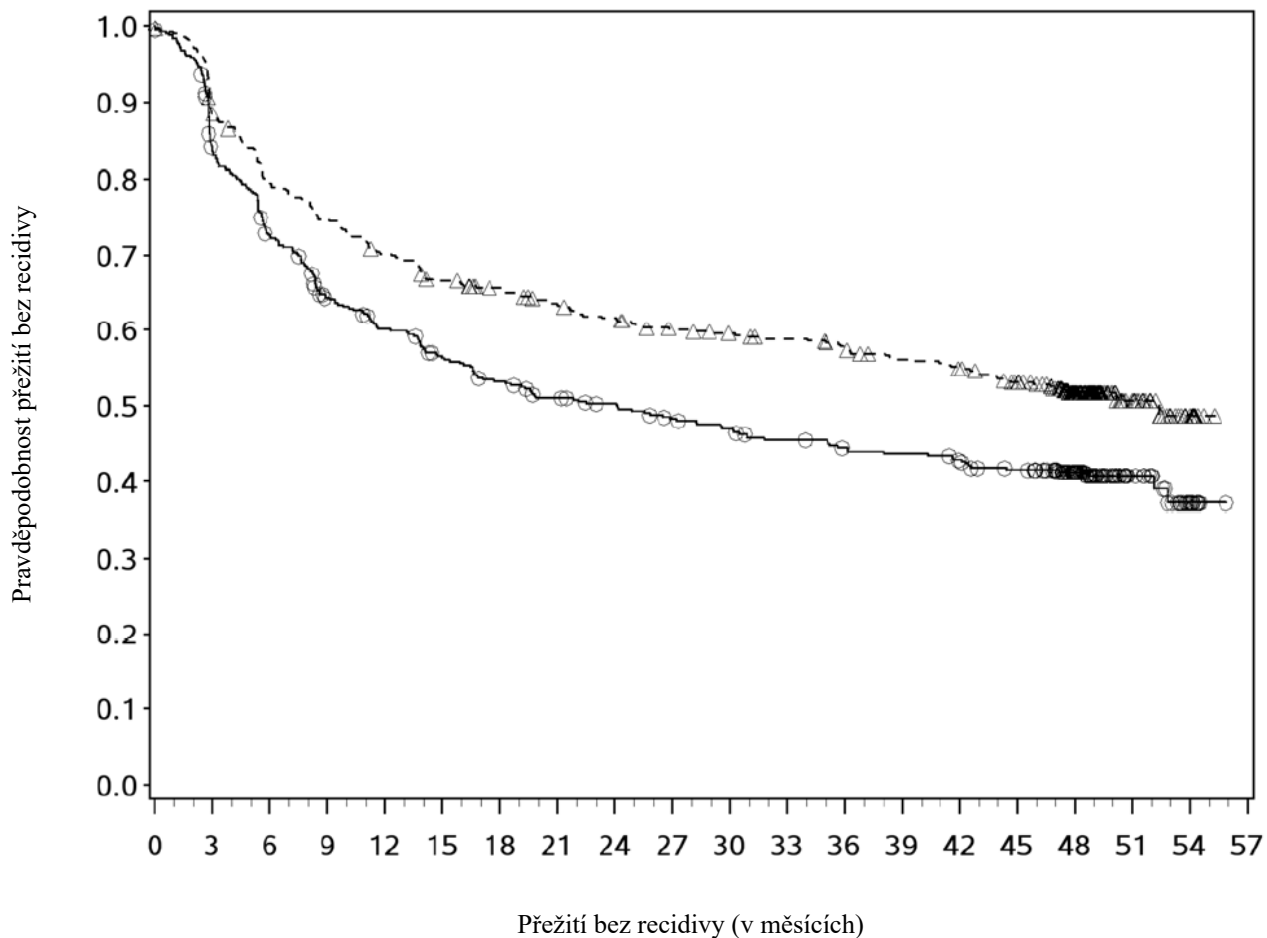
	<b>nivolumab (n = 453)</b>	<b>ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Přežití bez recidivy s minimální dobou sledování 48 měsíců</b>		
Případy	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Medián (95% CI) v měsících	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Výskyt (95% CI) v 36 měsících	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Výskyt (95% CI) ve 48 měsících	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
<b>Finální předem specifikovaná analýza Celkové přežití s minimální dobou sledování 48 měsíců</b>		
Případy	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-hodnota		0,3148
Medián (95% CI) v měsících	Nedosaženo	Nedosaženo
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Výskyt (95% CI) v 36 měsících	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Výskyt (95% CI) ve 48 měsících	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

<sup>a</sup> Odvozeno z modelu stratifikovaných proporčních rizik.

Při minimální době následného sledování v délce 36 měsíců studie prokázala statisticky významné zlepšení RFS u pacientů randomizovaných do ramene nivolumabu ve srovnání s ramenem ipilimumabu v dávce 10 mg/kg. Přínos RFS byl shodně prokázán napříč podskupinami, včetně úrovně nádorové exprese PD-L1, BRAF statusu a stadia onemocnění. Při minimální době následného sledování v délce 48 měsíců, jak ukazuje obrázek 9, studie dále prokazovala zlepšení RFS v rameni s nivolumabem ve srovnání s ramenem s ipilimumabem. Přínos RFS byl zachován ve všech podskupinách.



Obrázek 9: Přežití bez recidivy (CA209238)

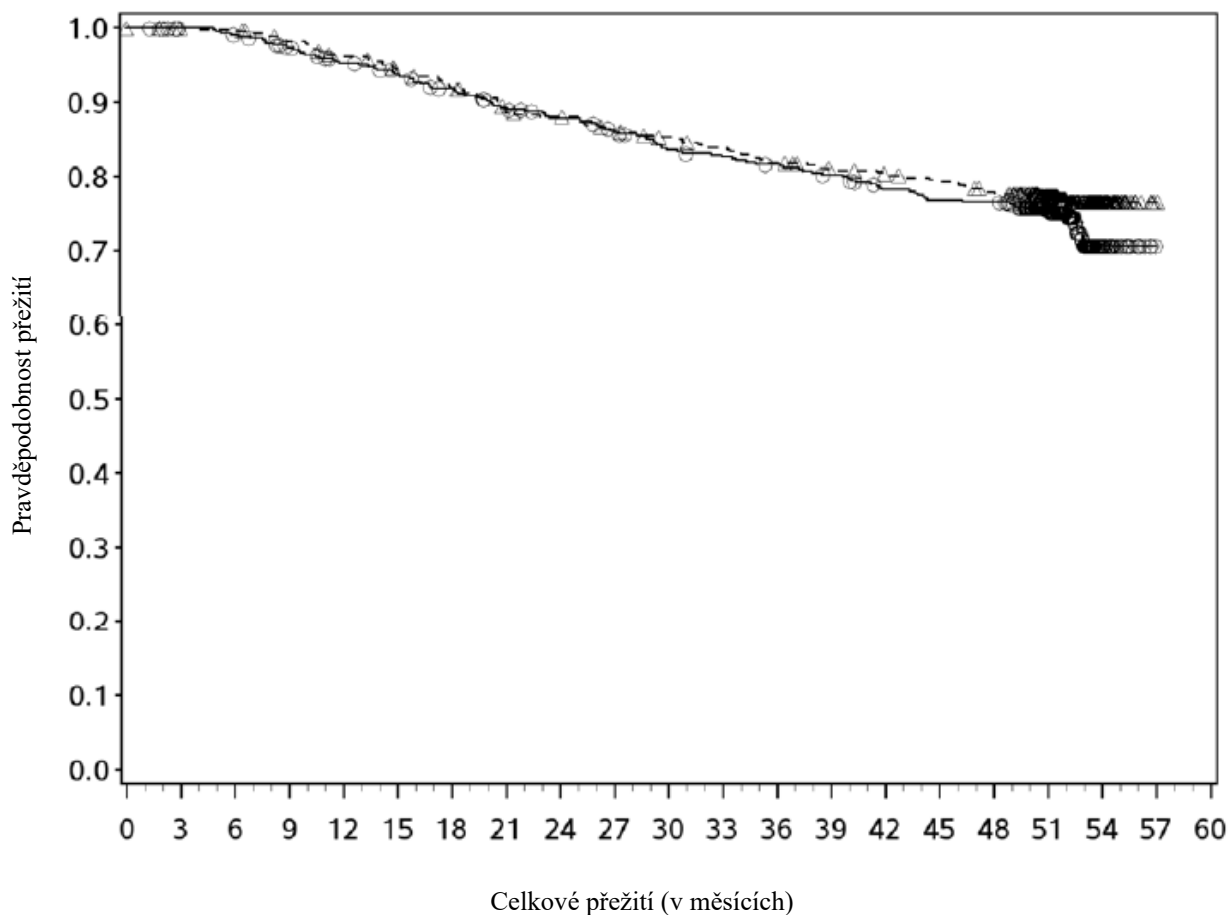


Počet pacientů s rizikem

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

---△--- Nivolumab      —○— Ipilimumab

Obrázek 10: Celkové přežití (CA209238)



Počet pacientů s rizikem

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

---△--- Nivolumab      —○— Ipilimumab

Při minimální době následného sledování v délce 48 měsíců, jak ukazuje obrázek 10, nebyl medián OS dosažen ani v jedné skupině (HR = 0,87, 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-hodnota: 0,3148). Výsledky celkového přežití jsou ovlivněny účinky následných efektivních protinádorových terapií. Následnou systémovou terapii dostalo 33 % a 42 % pacientů v rameni s nivolumabem, resp. ipilimumabem. Následnou imunoterapii (včetně léčby anti-PD1, protilátek anti-CTLA-4 nebo jiné imunoterapie) dostalo 23 % a 34 % pacientů v ramenech s nivolumabem, resp. ipilimumabem.

Kvalita života (QoL) zůstala během léčby u nivolumabu stabilní a blízká počátečním hodnotám, jak bylo posouzeno podle validních a spolehlivých škál jako např. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 a EQ-5D index užitečnosti a vizuální analogová škála (VAS).

### *Nemalobuněčný karcinom plic*

#### Neoadjuvantní léčba NSCLC

#### Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 nivolumabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny vs. chemoterapie na bázi platiny (CA209816)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209816). Do studie byli zařazeni pacienti se skóre fyzické aktivity podle ECOG 0 nebo 1 s měřitelným onemocněním (podle RECIST kritérií

verze 1.1), u nichž byl nádor resekovatelný, s histologicky potvrzeným stadiem IB ( $\geq 4$  cm), II nebo IIIA NSCLC (podle 7. vydání stagingových kritérií AJCC / Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny (Union for International Cancer Control, UICC)).

Následující kritéria výběru definují pacienty s vysokým rizikem recidivy, kteří jsou zahrnuti do terapeutické indikace a odrážejí populaci pacientů s onemocněním ve stadiu II–IIIA podle 7. vydání stagingových kritérií AJCC/UICC: všichni pacienti s nádorem o velikosti  $\geq 5$  cm; všichni pacienti s onemocněním N1 nebo N2 (bez ohledu na velikost primárního nádoru); pacienti s mnohočetnými nádorovými uzly ve stejném laloku nebo v různých ipsilaterálních lalocích; pacienti s invazivními nádory, které pronikají do hrudních struktur (přímo zasahují viscerální pleuru, parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, brániční nerv, mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, průdušnici, zvrtný nerv, jícen, tělo obratle, karinu); nebo s nádory, které zasahují hlavní průdušku; nebo s nádory, které jsou spojeny s atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou, jež se rozšiřuje do oblasti hilu nebo zasahuje celou plíci.

Do studie nebyli zahrnuti pacienti, kteří měli status N2 s nádory zasahujícími také do mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, zvrtného nervu, jícnu, těla obratle, kariny nebo se samostatnými nádorovými uzly v jiném ipsilaterálním laloku.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s neresekovatelným nebo metastazujícím NSCLC, známými mutacemi EGFR nebo translokacemi ALK (testování na přítomnost mutací EGFR nebo translokací ALK nebylo při vstupu do studie povinné), periferní neuropatii 2. nebo vyššího stupně, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi. Randomizace byla stratifikována podle úrovně exprese PD-L1 v nádoru ( $\geq 1$  % vs.  $< 1$  % nebo nekvantifikovatelné), stadia onemocnění (IB/II vs. IIIA) a pohlaví (muži vs. ženy). Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav exprese PD-L1 v nádoru. Expres PD-L1 v nádoru byla stanovena za pomoci PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Celkem 358 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď nivolumabem v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny ( $n = 179$ ), nebo chemoterapií na bázi platiny ( $n = 179$ ). Pacienti v rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií dostávali nivolumab 360 mg podávaný intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny po dobu až 3 cyklů. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali chemoterapii na bázi platiny podávanou každé 3 týdny po dobu až 3 cyklů. Chemoterapie na bázi platiny zahrnovala podle výběru zkoušejícího paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> nebo 200 mg/m<sup>2</sup> a karboplatinu AUC 5 nebo AUC 6 (jakákoli histologie); pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> a cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup> (neskvamózní histologie); nebo gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> nebo 1 250 mg/m<sup>2</sup> a cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup> (skvamózní histologie). V rameni s chemoterapií byly k dispozici dva další léčebné režimy: vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> nebo 30 mg/m<sup>2</sup> a cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup>; nebo docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> nebo 75 mg/m<sup>2</sup> a cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup> (jakákoli histologie).

Hodnocení nádoru bylo prováděno při vstupu do studie, do 14 dnů po operaci, každých 12 týdnů po operaci po dobu 2 let, poté každých 6 měsíců po dobu 3 let a každý rok po dobu 5 let až do recidivy nebo progresu onemocnění. Primárními parametry účinnosti byly přežití bez příhody (*event-free survival*, EFS) na základě hodnocení BICR a míra patologické kompletní odpovědi (*pathological complete response*, pCR) na základě zaslepeného nezávislého patologického hodnocení (*blinded-independent pathology review*, BIPR). Celkové přežití bylo klíčovým sekundárním parametrem účinnosti a mezi další výzkumné cíle patřila proveditelnost chirurgického zákroku.

Charakteristiky ITT populace při vstupu do studie byly u léčebných skupin v zásadě vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 34–84), 51 % pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let, 7 % pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let, 50 % pacientů byli Asijci, 47 % byli běloši a 71 % pacientů byli muži. Výchozí skóre fyzické aktivity podle ECOG bylo 0 (67 %) nebo 1 (33 %); 50 % pacientů mělo PD-L1  $\geq 1$  % a 43 % mělo PD-L1  $< 1$  %, 5 % mělo stadium IB, 17 % mělo stadium IIA, 13 % mělo stadium IIB a 64 % mělo stadium IIIA nemoci; 51 % mělo skvamózní a 49 % neskvamózní histologii a 89 % byli bývalí nebo současní kuřáci. Definitivní chirurgický zákrok byl proveden u 83 % pacientů v rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií a u 75 % pacientů v rameni s chemoterapií. Adjuvantní

systémovou léčbu podstoupilo 14,8 % pacientů v rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií a 25 % pacientů v rameni s chemoterapií.

Při závěrečné analýze pCR a předem specifikované průběžné analýze EFS (minimální doba sledování 21 měsíců) u všech randomizovaných pacientů bylo prokázáno statisticky významné zlepšení pCR a EFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s chemoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií. Míra odpovědi pCR byla v rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií 24 % a v rameni s chemoterapií 2,2 % (rozdíl pCR 21,6, 99% CI: 13,0; 30,3; míra relativního rizika pCR 13,9, 99% CI: 3,49; 55,7 stratifikovaná p-hodnota < 0,0001). Medián EFS byl 31,6 měsíce v rameni s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií a 20,8 měsíce v rameni s chemoterapií (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43; 0,91; stratifikovaná log-rank p-hodnota 0,0052). HR pro OS byl 0,57 (99,67% CI: 0,30; 1,07) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapií.

Explorativní analýza podskupin podle exprese PD-L1 v nádoru a stadia onemocnění

Klíčové výsledky účinnosti u podskupiny pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a stadiem II–IIIa pocházející z explorativní analýzy s minimální dobou sledování 32,9 měsíce jsou shrnuty v tabulce 15.

**Tabulka 15: Výsledky účinnosti u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a stadiem II–IIIa\* (CA209816)**

	<b>nivolumab + chemoterapie (n = 81)</b>	<b>chemoterapie (n = 86)</b>
<b>Přežití bez příhody podle BICR</b>		
Příhody	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Poměr rizik <sup>a</sup> (95% CI)		(0,49) (0,29; 0,83)
Medián (měsíce) <sup>b</sup> (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
<b>Patologická kompletní odpověď podle BIPR</b>		
Odpovědi (95% CI) <sup>c</sup>	26 (32,1 %) (22,2, 43,4)	2 (2,3 %) (0,3; 8,1)
Rozdíl v pCR (95% CI) <sup>d</sup>		29,8 % (19,0; 40,7)

<sup>a</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> Kaplanův Meierův odhad.

<sup>c</sup> Založeno na Clopperově a Pearsonově metodě.

<sup>d</sup> Oboustranný 95% interval spolehlivosti pro nevážený rozdíl byl vypočten pomocí Newcombovy metody.

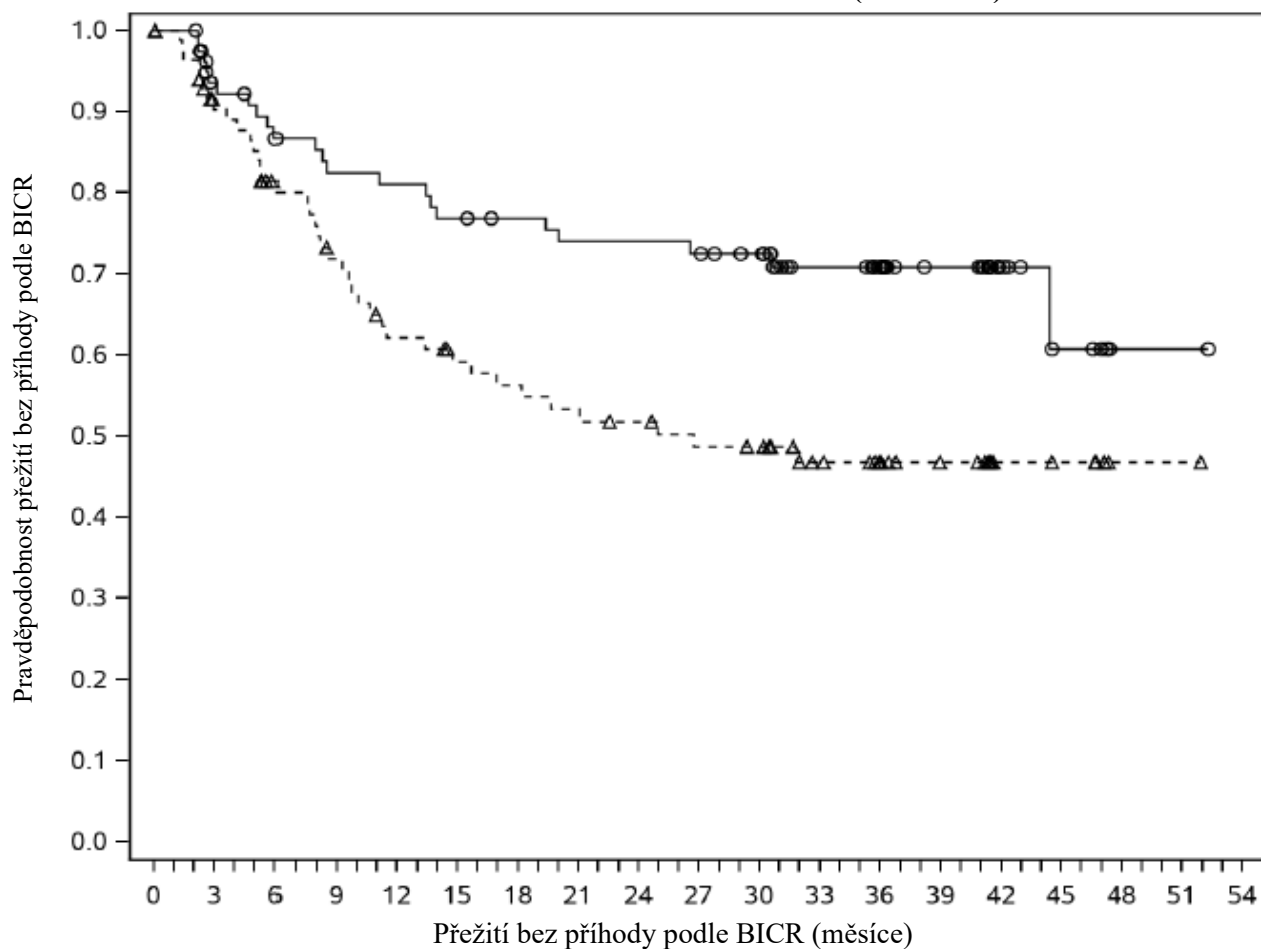
\* 7.vydání stagingových kritérií AJCC/UICC.

Minimální doba sledování u EFS byla 32,9 měsíců, data cut-off: 06/09/2022

Data cut-off pro pCR: 28/07/2020

Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS u podskupiny pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a onemocněním ve stadiu II–IIIa, s minimální dobou sledování 32,9 měsíců, jsou znázorněny na obrázku 11.

**Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky pro EFS u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a onemocněním ve stadiu II–IIIa (CA209816)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

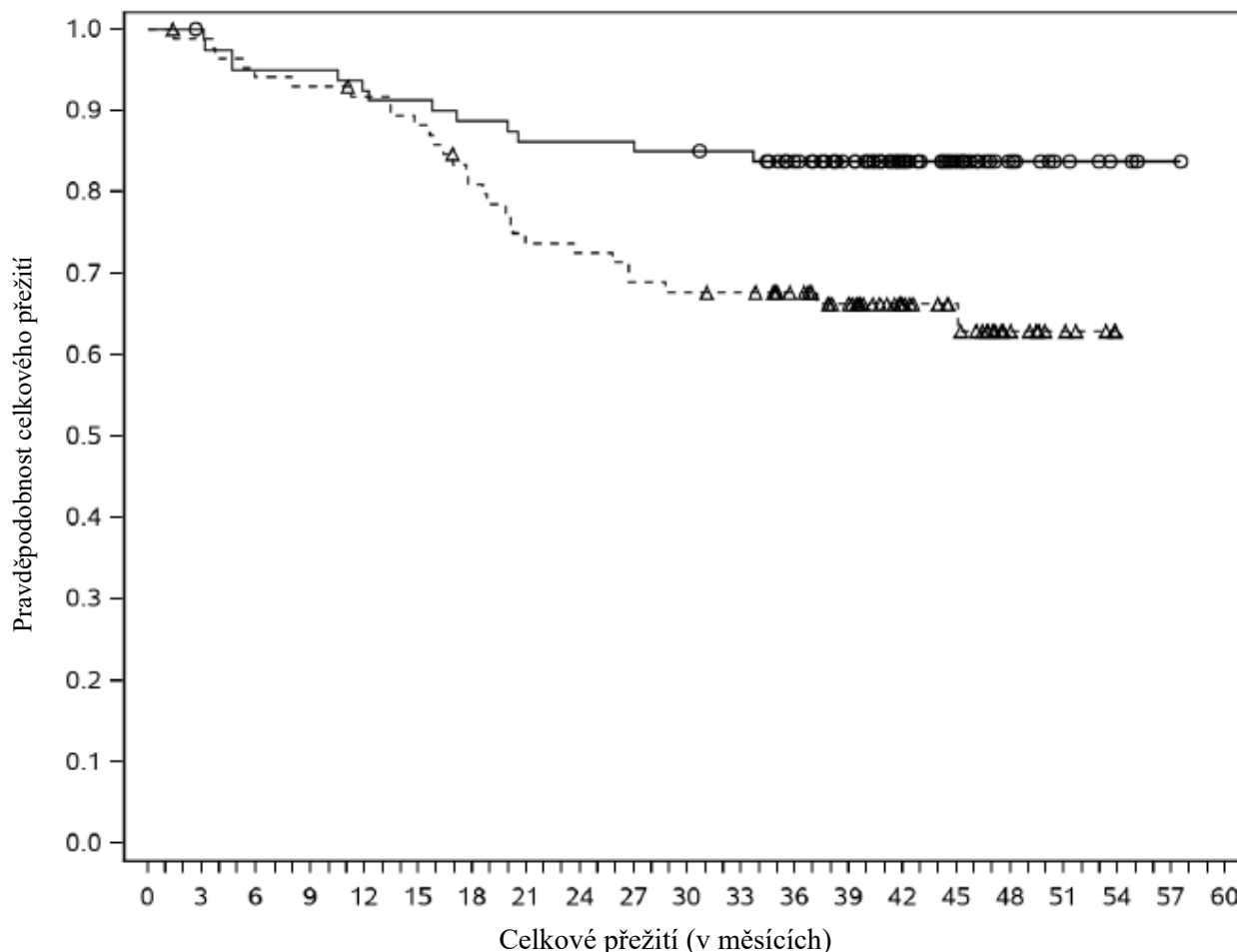
—○— Nivolumab + chemoterapie (případy: 22/81), medián a 95% CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemoterapie (případy: 39/86), medián a 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Založeno na data cut-off: 06/09/2022, minimální doba sledování 32,9 měsíce

V době aktualizované analýzy EFS byla provedena průběžná analýza OS (minimální doba sledování 32,9 měsíce). Explorativní, deskriptivní HR pro OS u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a ve stadiu onemocnění II–IIIa byl 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie. Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS u podskupiny pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % a onemocněním ve stadiu II–IIIa, s minimální dobou sledování 32,9 měsíců, jsou znázorněny na obrázku 12.

**Obrázek 12: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1\%$  a ve stadiu onemocnění II–IIIa (CA209816)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

—○— Nivolumab + chemoterapie (případy: 13/81), medián a 95% CI: NR

---△--- Chemoterapie (případy: 29/86), medián a 95% CI: NR

Založeno na data cut-off: 06/09/2022, minimální doba sledování 32,9 měsíce

### Léčba NSCLC v první linii

#### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny proti 4 cyklům chemoterapie na bázi platiny (CA2099LA)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA2099LA). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s histologicky potvrzeným neskvamózním nebo skvamózním NSCLC stadia IV nebo rekurentním NSCLC (podle klasifikace 7. Mezinárodní asociace pro studium rakoviny plic), ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a bez předchozí protinádorové léčby (včetně inhibitorů EGFR a ALK). Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 tumoru.

Ze studie byli vyloučeni pacienti se senzitivizujícími mutacemi EGFR nebo translokacemi ALK, aktivními (neléčenými) mozkovými metastázami, karcinomatózní meningitidou, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi. Pacienti s léčenými mozkovými metastázami byli vhodní k zařazení, pokud se neurologicky vrátili na výchozí hodnotu alespoň 2 týdny před zařazením, a to buď bez kortikosteroidů, nebo při stabilní nebo

klesající dávce odpovídající < 10 mg ekvivalentu prednisonu denně. Randomizace byla stratifikována podle histologie (skvamózní vs. neskvamózní), úrovně exprese PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs < 1 %) a pohlaví (muži vs. ženy).

Celkem 719 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií na bázi platiny (n = 361) nebo chemoterapií na bázi platiny (n = 358). Pacienti v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií na bázi platiny dostávali nivolumab v dávce 360 mg podávaný intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů a chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny ve 2 cyklech. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali chemoterapii na bázi platiny podávanou každé 3 týdny ve 4 cyklech; neskvamózní pacienti mohli dostávat volitelnou udržovací léčbu pemetrexedem.

Chemoterapie na bázi platiny sestávala z karboplatiny (AUC 5 nebo 6) a pemetrexedu v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> nebo cisplatinu v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> a pemetrexedu 500 mg/m<sup>2</sup> u neskvamózního NSCLC nebo karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu v dávce 200 mg/m<sup>2</sup> u skvamózního NSCLC.

Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Léčba mohla pokračovat i po progresi onemocnění, pokud byl pacient klinicky stabilní a léčba mu podle názoru zkoušejícího přinášela prospěch. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádorové odpovědi bylo prováděno každých 6 týdnů po první dávce studijní léčby během prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nebyla léčba ve studii ukončena.

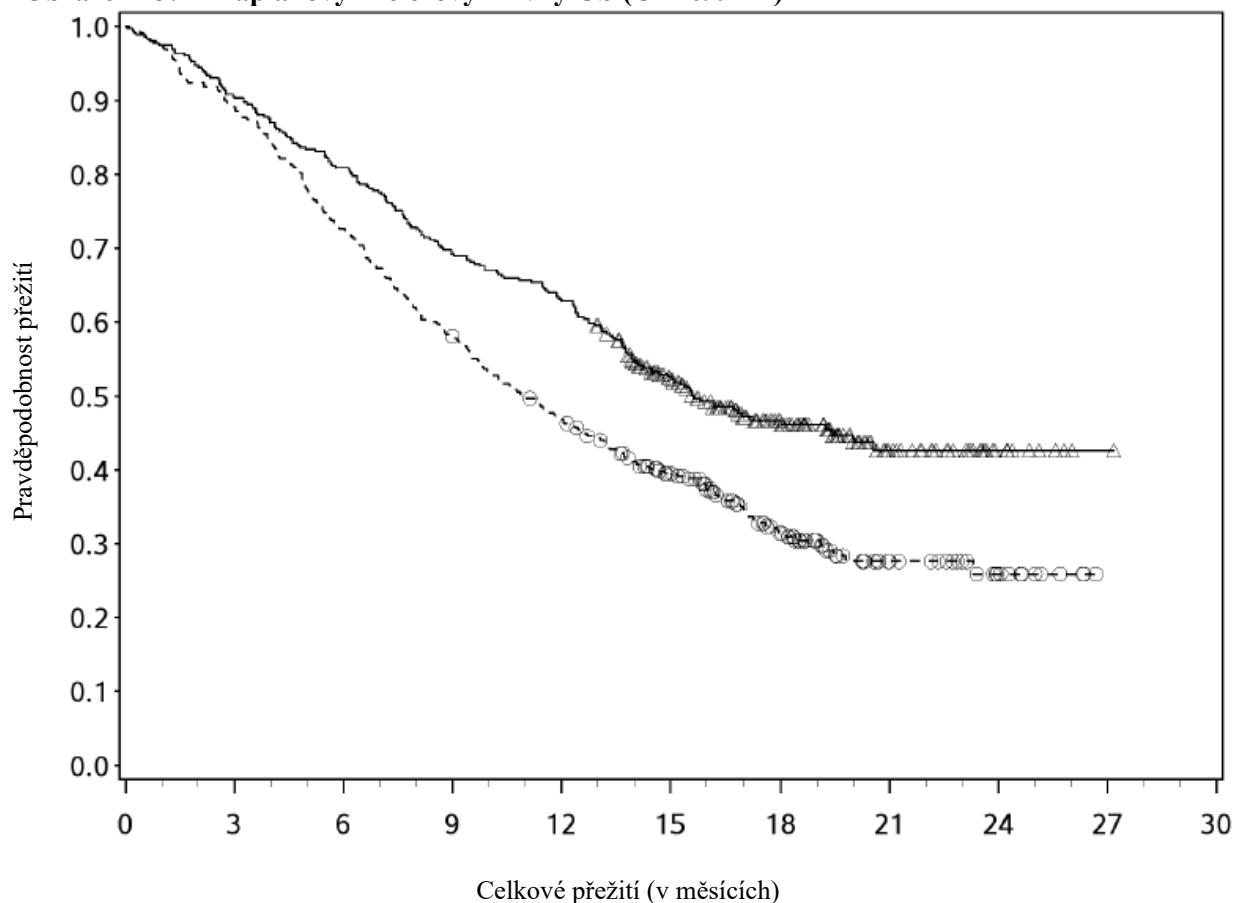
Výchozí charakteristiky byly ve studii CA2099LA obecně vyvážené ve všech léčebných skupinách. Medián věku byl 65 let (rozpětí: 26-86) s 51 % pacientů ve věku  $\geq 65$  let a 10 % ve věku  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli běloši (89 %) a muži (70 %). Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (31 %) nebo 1 (68 %), 57 % pacientů bylo s PD-L1  $\geq 1\%$  a 37 % s PD-L1 < 1 %, 31 % mělo skvamózní a 69 % neskvamózní histologii, 17 % mělo mozkové metastázy a 86 % byli bývalí nebo současní kuřáci. Žádní pacienti nedostávali předchozí imunoterapii.

Primárním měřítkem účinnosti ve studii CA2099LA bylo OS. Dalšími kritérii účinnosti byly PFS, ORR a trvání odpovědi hodnocené podle BICR.

Studie prokázala statisticky významný přínos v OS, PFS a ORR u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií na bázi platiny ve srovnání se samotnou chemoterapií na bázi platiny při předem specifikované průběžné analýze, v níž bylo hodnoceno 351 případů (87 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu). Minimální doba sledování u OS byla 8,1 měsíce.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 13 (aktualizovaná analýza OS s minimální dobou sledování 12,7 měsíce) a v tabulce 16 (primární analýza s minimální dobou sledování 8,1 měsíce). Aktualizovaná analýza účinnosti byla provedena, když všichni pacienti dosáhli minimální délky sledování 12,7 měsíce (viz obrázek 13). V době této analýzy byl poměr rizik u OS 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) a poměr rizik u PFS byl 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

**Obrázek 13: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA2099LA)**



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab + chemoterapie

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chemoterapie

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chemoterapie (případy: 190/361), medián a 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Chemoterapie (případy: 242/358), medián a 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

**Tabulka 16: Výsledky účinnosti (CA2099LA)**

	<b>nivolumab + ipilimumab + chemoterapie (n = 361)</b>	<b>chemoterapie (n = 358)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Poměr rizik (96,71% CI) <sup>a</sup>		0,69 (0,55, 0,87)
Stratifikovaná log-rank p-hodnota <sup>b</sup>		0,0006
Medián (měsíce) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	80,9 (76,4;84,6)	72,3 (67,4;76,7)



	<b>nivolumab + ipilimumab + chemoterapie (n = 361)</b>	<b>chemoterapie (n = 358)</b>
<b>Přežití bez progresu</b>		
Případy	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Poměr rizik (97,48% CI) <sup>a</sup>		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikovaná log-rank p-hodnota <sup>c</sup>		0,0001
Medián (měsíce) <sup>d</sup> (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
<b>Celkové přežití<sup>e</sup></b>		
(95% CI)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
Stratifikovaný CMH test: p-hodnota <sup>f</sup>		0,0003
Kompletní odpověď (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Částečná odpověď (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
<b>Trvání odpovědi</b>		
Medián (měsíce) (95% CI) <sup>d</sup>	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% s trváním ≥ 6 měsíců <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných doporučených rizik.

<sup>b</sup> p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0329 pro tuto průběžnou analýzu

<sup>c</sup> p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0252 pro tuto průběžnou analýzu

<sup>d</sup> Kaplanův-Meierův odhad.

<sup>e</sup> Podíl pacientů s kompletní nebo částečnou odpovědí; CI založena na Clopperově-Pearsonově metodě.

<sup>f</sup> p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,025 pro tuto průběžnou analýzu.

<sup>g</sup> Založeno na odhadu doby trvání odpovědi podle Kaplan-Meiera

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Následnou systémovou léčbu dostalo 28,8 % pacientů v rameni s kombinací a 41,1 % pacientů v rameni s chemoterapií. Následnou imunoterapii (včetně anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA4) dostalo 3,9 % pacientů v rameni s kombinací a 27,9 % pacientů v rameni s chemoterapií.

V deskriptivní analýze podskupin vzhledem k chemoterapii byl ve studii CA2099LA prokázán přínos OS u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií se skvamózní histologií (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) a u pacientů s neskvamózní histologií (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Tabulka 17 shrnuje výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 u OS, PFS a ORR v analýze předem specifikovaných podskupin.

**Tabulka 17: Výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chemo- terapie	chemo- terapie	nivolumab + ipilimumab + chemoterapie	chemo- terapie	nivolumab + ipilimumab + chemo- terapie	chemo- terapie	nivolumab + ipilimumab + chemo- terapie	chemo- terapie
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % až 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
<b>OS poměr rizik (95% CI)<sup>a</sup></b>	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
<b>PFS poměr rizik (95% CI)<sup>a</sup></b>	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
<b>ORR %</b>	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

<sup>a</sup> poměr rizik odvozen z Coxova modelu nestratifikovaných poročných rizik.

Do studie CA2099LA bylo zařazeno celkem 70 pacientů s NSCLC ve věku ≥ 75 let (37 pacientů v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a 33 pacientů v rameni s chemoterapií). V příslušné podskupině byla pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií vs. chemoterapie pozorován HR 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) u OS a HR 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) u PFS. ORR byla 27,0 % v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a 15,2 % v rameni s chemoterapií. Čtyřicet tři procent pacientů ve věku ≥ 75 let přerušilo léčbu nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií. Údaje o účinnosti a bezpečnosti nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií jsou u této populace pacientů omezené.

V analýze podskupin byl u pacientů, kteří nikdy nekouřili, pozorován snížený přínos nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií ve srovnání s chemoterapií. Vzhledem k malému počtu pacientů však z těchto údajů nelze vyvodit žádné konečné závěry.

#### Léčba NSCLC po předchozí chemoterapii Skvamózní NSCLC

##### Randomizovaná studie fáze 3 vs. docetaxel (CA209017)

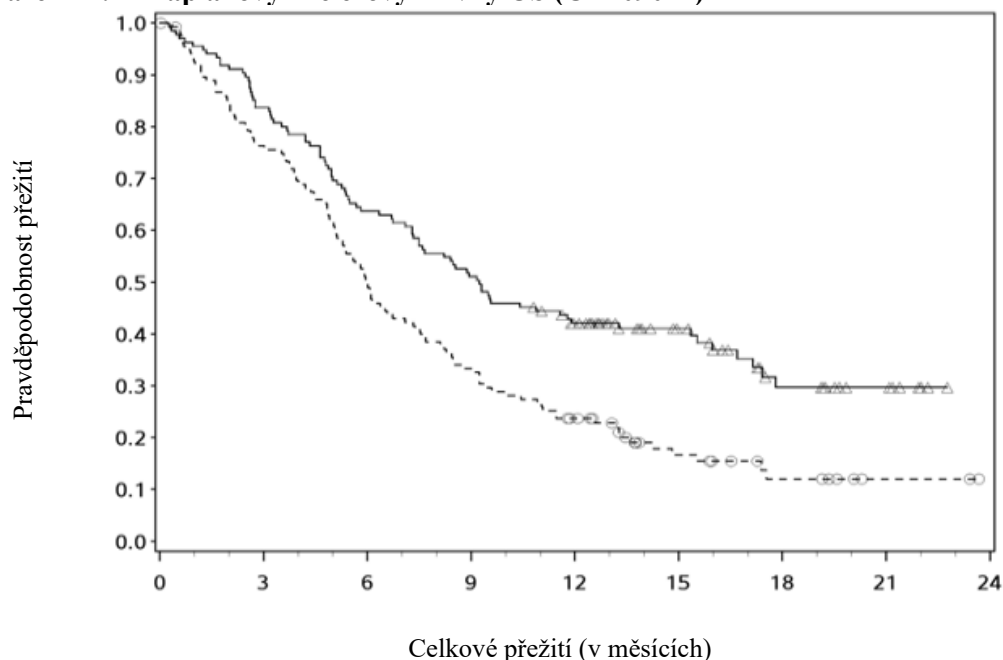
Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého nebo metastazujícího skvamózního NSCLC byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209017). Studie zahrnovala dospělé (18leté a starší), kteří měli progresi onemocnění během nebo po jedné předchozí chemoterapii platinovým dubletem a s ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich stav nádorového PD-L1. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem nebo aktivními mozgovými metastázami. Pacienti s léčenými metastázami mozku byli vhodní, pokud se neurologicky vrátili na výchozí hodnotu nejméně 2 týdny před zařazením, a byli buď bez léčby kortikosteroidy, nebo byli na stabilní nebo snižující se dávce odpovídající < 10 mg prednisonu denně.

Celkem 272 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu podávanému intravenózně po dobu 60 minut v dávce 3 mg/kg každé dva týdny (n = 135) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny (n = 137). Léčba pokračovala tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos, nebo do doby, než léčba přestala být tolerována. Vyhodnocení účinku léčby na tumor pomocí RECIST 1.1 se provádělo po 9 týdnech od randomizace a poté pokračovalo každých 6 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo OS. Klíčovým sekundárním měřítkem účinnosti byly zkoušejícím hodnoceny ORR a PFS). Navíc bylo hodnoceno zlepšení příznaků pomocí škály (Lung cancer symptom score - LCSS) průměrného indexu symptomové zátěže a celkový zdravotní stav pomocí skóre EQ-5D a vizuální analogovou škálou (EQ-VAS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 63 let (rozpětí: 39-85), 44 %  $\geq 65$  let a 11 %  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli běloši (93 %) a muži (76 %). Třicet jedna procent mělo progresi onemocnění hlášenou jako nejlepší odpověď na jejich poslední předchozí režim a 45 % pacientů dostalo nivolumab do 3 měsíců od ukončení svého posledního předchozího režimu. Počáteční skóre fyzické aktivity podle škály ECOG bylo 0 (24 %) nebo 1 (76 %).

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 14.

**Obrázek 14: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209017)**



Počet subjektů s rizikem

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (případů: 86/135), medián a 95% CI: 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Docetaxel (případů: 113/137), medián a 95% CI: 6,01 (5,13, 7,33)

Pozorovaný přínos v celkovém přežití byl shodně prokázán napříč podskupinami pacientů. Přínos v přežití byl pozorován bez ohledu na to, zda pacienti měli nádory, které byly označeny jako PD-L1 negativní nebo PD-L1 pozitivní (membránová exprese tumoru s hraniční hodnotou 1 %, 5 % nebo 10 %). Nicméně role tohoto biomarkeru (exprese PD-L1 na nádorových buňkách) nebyla plně objasněna. Po následném sledování pacientů trvajícím minimálně 62,6 měsíce byl již pozorovaný přínos v celkovém přežití shodně prokázán napříč podskupinami pacientů.

Součástí studie CA209017 byl i omezený počet pacientů  $\geq 75$  let (11 ve skupině nivolumabu a 18 ve skupině docetaxelu). Nivolumab vykázal numericky menší vliv na OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76, 4,51), PFS (HR = 1,76; 95% CI: 0,77, 4,05) a ORR (9,1 % vs. 16,7 %). Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze z těchto údajů vyvodit žádné definitivní závěry.

Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 18.

**Tabulka 18: Výsledky účinnosti (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Primární analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 10,6 měsíce		
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Poměr rizik		0,59
96.85% CI		(0,43; 0,81)
p-hodnota		0,0002
Medián (95% CI) měsíce	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Potvrzená objektivní odpověď</b>		
(95% CI)	27 (20,0 %) (13,6; 27,7)	12 (8,8 %) (4,6; 14,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-hodnota		0,0083
Kompletní odpověď (CR)	1 (0,7 %)	0
Částečná odpověď (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabilní onemocnění (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	Nedosážen (2,9-20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Poměr rizik		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-hodnota		< 0,0004
Medián (95% CI) (měsíce)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
<b>Aktualizovaná analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce		
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Případy	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Poměr rizik		0,62
95% CI		(0,47; 0,80)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
<b>Potvrzená objektivní odpověď</b>		
(95% CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -18,0 <sup>+</sup> )
<b>Přežití bez progresse</b>		
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	15,6 (9,7; 22,7)	Všichni pacienti buď progrezovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni
<b>Aktualizovaná analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 62,6 měsíce		
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Případy	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Poměr rizik		0,62
95% CI		(0,48; 0,79)
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>a</sup></b>		
(95% CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	25,2 (2,9-70,6 <sup>+</sup> )	7,5 (0,0 <sup>+</sup> -18,0 <sup>+</sup> )
<b>Přežití bez progresse</b>		
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	9,4 (4,8; 15,8)	Všichni pacienti buď progrezovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni

<sup>a</sup> Šest pacientů (4 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.  
<sup>+,\*\*</sup> Označuje cenzorované sledování.

Výskyt zlepšení příznaků souvisejících s onemocněním, měřeno pomocí LCSS, byl podobný mezi skupinami s nivolumabem (18,5 %) a docetaxelem (21,2 %). Průměrná hodnota EQ-VAS se v průběhu času zvýšila u obou léčebných skupin, což naznačuje lepší celkový zdravotní stav pacientů, kteří zůstali na léčbě.

#### Jednoramenná studie fáze 2 (CA209063)

Studie CA 209063 byla jednoramenná, otevřená studie hodnotící 117 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC po dvou nebo více terapeutických režimech; kromě toho byla použita podobná vstupní kritéria jako ve studii CA209017. Nivolumab v dávce 3 mg/kg vykázal stejný ORR 14,5 % (95% CI: 8,7-22,2 %), medián OS byl 8,21 měsíce (95% CI: 6,05-10,9) a medián PFS 1,87 měsíce (95% CI: 1,77-3,15 měsíce). PFS byl měřen pomocí RECIST, verze 1.1. Odhadovaný výskyt 1ročního přežití byl 41 %.

#### Jednoramenná studie fáze 2 (CA209171)

Studie CA209171 byla jednoramenná otevřená studie s nivolumabem v monoterapii u pacientů s již léčeným pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a sekundárním účinnost. Z 811 léčených pacientů mělo 103 (13 %) ECOG výkonnostní skóre 2, 686 (85 %) bylo mladších 75 let a 125 (15 %) starších 75 let. U žádného z léčených pacientů nebyly identifikovány nové bezpečnostní signály a celkový bezpečnostní profil nivolumabu byl napříč podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na ORR stanoveném zkoušejícím jsou uvedeny v tabulce 19 níže.

**Tabulka 19: ORR založený na odpovědi hodnotitelných pacientů – celkem a podle podskupin (CA209171)**

Výsledky	Celkem	ECOG PS 2	< 75 let	≥ 75 let
n odpovídající/ n hodnotitelní <sup>a</sup> (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI <sup>b</sup>	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

<sup>a</sup> zahrnuje potvrzené i nepotvrzené odpovědi, vyšetření byla povinná pouze v týdnu 8/9 a týdnu 52.

<sup>b</sup> CR+PR, interval spolehlivosti podle Clopperova-Pearsonovy metody

### Neskvamózní NSCLC

#### Randomizovaná studie fáze 3 proti docetaxelu (CA209057)

Bezpečnost a účinnost samotného nivolumabu v dávce 3 mg/kg v léčbě pokročilého nebo metastazujícího neskvamózního NSCLC byla hodnocena v otevřené randomizované studii fáze 3 (CA209057). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší), u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po podání jedné terapie založené na platinovém dubletu, která mohla zahrnovat udržovací terapii, a kteří měli hodnoty ECOG skóre 0 nebo 1. Další linie TKI léčby byla povolena pacientům se známou mutací EGFR nebo translokací ALK. Pacienti byli zahrnuti bez ohledu na jejich PD-L1 stav. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem nebo aktivními mozgovými metastázami byli ze studie vyloučeni. Pacienty s léčenými mozgovými metastázami bylo možné zařadit, pokud se neurologický obraz vrátil k počátečnímu stavu alespoň 2 týdny před vstupem do studie a to bez kortikosteroidů nebo s jejich stabilní nebo klesající dávkou odpovídající < 10 mg prednisonu denně.

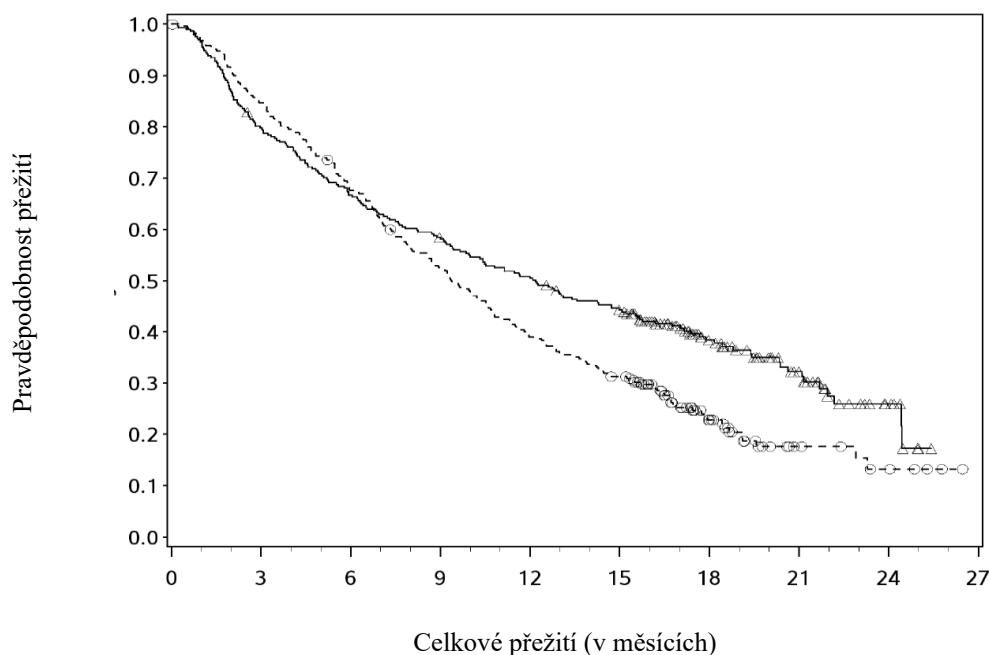
Celkem bylo randomizováno 582 pacientů buď k nivolumabu v dávce 3 mg/kg podávané 60 minut intravenózně každé 2 týdny (n = 292) nebo k docetaxelu v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny (n = 290). Léčba probíhala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud nepřestala být tolerována. Hodnocení nádoru bylo provedeno podle RECIST verze 1.1. Primárním cílem v hodnocení účinnosti bylo OS. Hlavními sekundárními cíly v hodnocení účinnosti byly ORR a PFS hodnocené zkoušejícím. Byly provedeny další předem specifikované analýzy podskupin k posouzení účinnosti u exprese PD-L1 na nádorových buňkách na předdefinované úrovni 1 %, 5 % a 10 % nádorových buněk. Posouzení podle intervalů PD-L1 exprese nebylo do předem specifikovaných analýz zahrnuto vzhledem k malé velikosti vzorků v jednotlivých intervalech.

Před randomizací byly systematicky shromažďovány vzorky nádorové tkáně odebrané před vstupem do studie, aby bylo možno provést předem plánované analýzy účinnosti podle úrovně exprese PD-L1 na nádorových buňkách. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Medián věku byl 62 let (rozpětí: 21 až 85), přičemž 34 % pacientů bylo ≥ 65 let a 7 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (92 %) a muži (55 %). Počáteční ECOG skóre bylo 0 (31 %) nebo 1 (69 %). Sedmdesát devět procent pacientů byli bývalí nebo současní kuřáci.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 15.

**Obrázek 15: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209057)**



Počet subjektů s rizikem

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (případy: 190/292), medián a 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (případy: 223/290), medián a 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k užívání nivolumabu ve srovnání s docetaxelem v předdefinované interim analýze, ve které bylo pozorováno 413 případů (93 % počtu případů plánovaných pro finální analýzu). Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 20.

**Tabulka 20: Výsledky účinnosti (CA209057)**

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Předdefinovaná interim analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce		
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,73
(95,92% CI)		(0,59; 0,89)
p-hodnota <sup>b</sup>		0,0015
Medián (95% CI) měsíce	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Potvrzená objektivní odpověď</b> (95% CI)	56 (19,2 %) (14,8; 24,2)	36 (12,4 %) (8,8; 16,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)	1,68 (1,07; 2,64)	
p-hodnota	0,0246	
Kompletní odpověď (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Částečná odpověď (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabilní onemocnění (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	17,15 (1,8-22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (1,2 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Poměr rizik	0,92	
95% CI	(0,77; 1,11)	
p-hodnota	0,3932	
Medián (95% CI) (měsíce)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
<b>Aktualizovaná analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce		
<b>Celkové přežití<sup>c</sup></b>		
Případy	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>	0,75	
(95% CI)	(0,63; 0,91)	
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
<b>Potvrzená objektivní odpověď</b> (95% CI)	19,2 % (14,8; 24,2)	12,4 % (8,8; 16,8)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	17,2 (1,8 - 33,7 <sup>+</sup> )	5,6 (1,2 <sup>+</sup> ; 16,8)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)



	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Aktualizovaná analýza</b>		
Minimální doba následného sledování: 62,7 měsíce		
<b>Celkové přežití<sup>d</sup></b>		
Případy	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Poměr rizik <sup>a</sup> (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>b</sup></b>		
(95% CI)	19,5 % (15,1; 24,5)	12,4 % (8,8; 16,8)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	17,2 (1,8; 70,4 <sup>+</sup> )	5,6 (0,0 <sup>+</sup> ; 33,4)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	7,5 (4,5; 11,4)	Všichni pacienti buď progredovali, byli cenzorováni nebo nemohli být následně sledováni

<sup>a</sup> Odvozeno z modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> P-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle předchozí udržovací terapie a linie terapie; odpovídající hladina významnosti hranice účinnosti podle O'Brien-Fleminga je 0,0408.

<sup>c</sup> 16 pacientů (6 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.

<sup>d</sup> 17 pacientů (6 %) randomizovaných na docetaxel přešlo během studie na léčbu nivolumabem.

„+“ Označuje cenzorované sledování.

Kvantitativní exprese nádorového PD-L1 byla měřena u 79 % pacientů ve skupině nivolumabu a u 77 % pacientů ve skupině docetaxelu. Výskyt exprese nádorového PD-L1 u obou léčebných skupin (nivolumab vs. docetaxel) byl vyvážený u všech předdefinovaných úrovní exprese nádorového PD-L1:  $\geq 1$  % (53 % vs. 55 %),  $\geq 5$  % (41 % vs. 38 %) a  $\geq 10$  % (37 % vs. 35 %).

Pacienti se všemi předdefinovanými úrovněmi exprese PD-L1 na nádorových buňkách ve skupině nivolumabu prokázali vyšší pravděpodobnost zlepšení přežití ve srovnání s docetaxelem, zatímco u pacientů s nízkou nebo žádnou expresí nádorového PD-L1 bylo přežití podobné jako u docetaxelu. Pokud jde o ORR, zvýšená exprese PD-L1 byla spojena s vyšším ORR. Ve srovnání s celkovou populací se medián trvání odpovědi zvýšil u nivolumabu proti docetaxelu u pacientů bez PD-L1 exprese (18,3 měsíce vs. 5,6 měsíce) a u pacientů s PD-L1 expresí (16,0 měsíců vs. 5,6 měsíce).

Tabulka 21 shrnuje výsledky ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách.

**Tabulka 21: ORR a OS podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (CA209057)**

PD-L1 exprese	nivolumab	docetaxel	
<b>ORR podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách</b>			
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce			
			<b>Míra relativního rizika (odds ratio) (95% CI)</b>
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % až < 10 % <sup>a</sup>	6/37 (16,2 %) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4 %) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10 % až < 50 % <sup>a</sup>	5/20 (25,0 %) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50 % <sup>a</sup>	27/66 (40,9 %) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
<b>Celkové přežití podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách</b>			
Minimální doba následného sledování: 13,2 měsíce			
	<b>Počet případů (počet pacientů)</b>		<b>Nestratifikovaný poměr rizik (95% CI)</b>
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1 % až < 10 % <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10 % až < 50 % <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50 % <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
<b>Aktualizovaná analýza</b>			
Minimální doba následného sledování: 24,2 měsíce			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
<b>Aktualizovaná analýza</b>			
Minimální doba následného sledování: 62,7 měsíce			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

<sup>a</sup> Následná analýza; výsledky je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé velikosti vzorků a ke skutečnosti, že test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nebyl pro expresi na úrovni 10 % a 50 % buněk analyticky validován.

Podíl úmrtí během prvních 3 měsíců u pacientů v rameni nivolumabu byl vyšší (59/292, 20,2 %) než v rameni docetaxelu (44/290, 15,2 %). Výsledky následné komplexní analýzy ukazují, že pacienti s horší prognózou nebo agresivním onemocněním léčení nivolumabem mohou mít vyšší riziko úmrtí během prvních 3 měsíců, pokud mají zároveň nižší (t.j. < 50 %) nebo žádnou expresi PD-L1 na nádorových buňkách.

V analýze podskupin pacientů, kteří nikdy nekouřili nebo jejichž nádory obsahovaly mutace aktivující EGFR, nebylo prokázáno lepší přežití; nicméně vzhledem k malým počtům pacientů nelze z těchto údajů učinit definitivní závěry.

## *Maligní mezoteliom pleury*

### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem proti chemoterapii (CA209743)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů byly hodnoceny v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209743). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s histologicky potvrzeným a dříve neléčeným maligním pleurálním mezoteliomem epiteloidní nebo neepiteloidní histologie, ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a bez paliativní radioterapie do 14 dnů od první studie. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 tumoru.

Pacienti s primárním mezoteliomem peritonea, perikardu nebo obalu varlete (tunica vaginalis), pacienti s intersticiálním plicním procesem, aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi a mozgovými metastázami (pokud nejsou po chirurgické resekci nebo léčeny stereotaxickou radioterapií a do 3 měsíců před zařazením do studie nedošlo k jejich dalšímu vývoji) byli ze studie vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle histologie (epiteloidní vs. sarkomatoidní nebo smíšené histologické subtypy) a pohlaví (muž vs. žena).

Celkem 605 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (n = 303) nebo chemoterapií (n = 302). Pacienti v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem dostávali nivolumab v dávce 3 mg/kg podávaný intravenózně infuzí po dobu 30 minut každé 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně infuzí po dobu 30 minut každých 6 týdnů po dobu až 2 let. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali chemoterapii v délce až 6 cyklů (každý cyklus trval 21 dní). Chemoterapie sestávala z cisplatiny v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> a pemetrexedu v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> nebo z karboplatiny (AUC 5) a pemetrexedu v dávce 500 mg/m<sup>2</sup>.

Léčba pokračovala až do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Léčba mohla pokračovat i po progresi onemocnění, pokud byl pacient klinicky stabilní a léčba mu podle názoru zkoušejícího přinášela prospěch. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádorové odpovědi bylo prováděno každých 6 týdnů po první dávce studijní léčby během prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nebyla léčba ve studii ukončena.

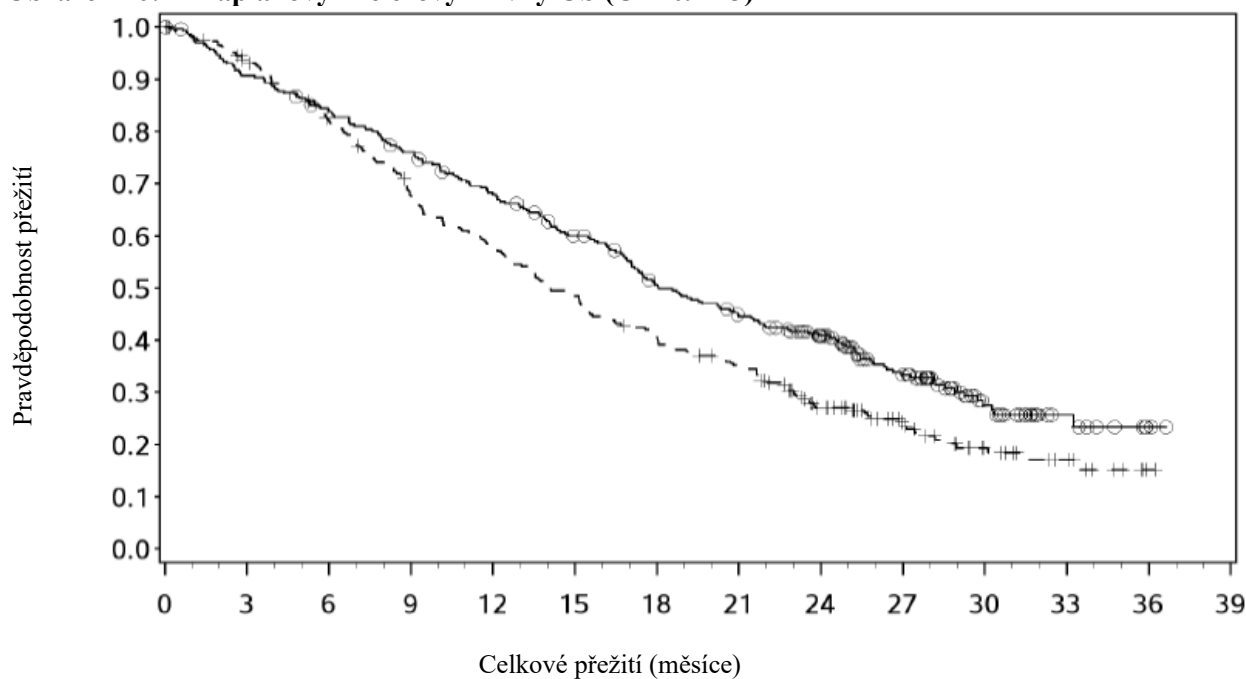
Výchozí charakteristiky byly ve studii CA209743 obecně vyvážené ve všech léčených skupinách. Medián věku byl 69 let (rozpětí: 25-89) se 72 % pacientů ve věku  $\geq 65$  let a 26 % ve věku  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli běloši (85 %) a muži (77 %). Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (40 %) nebo 1 (60 %), 80 % pacientů s PD-L1  $\geq 1$  % a 20 % s PD-L1  $< 1$  %, 75 % pacientů mělo epiteloidní histologii a 25 % mělo neepiteloidní histologii.

Primárním měřítkem účinnosti ve studii CA209743 bylo OS. Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti byly PFS, ORR a doba trvání odpovědi hodnocené podle Blinded Independent Central Review (BICR) s využitím modifikovaných kritérií podle RECIST pro pleurální mezoteliom. Deskriptivní analýzy pro tyto sekundární cílové parametry účinnosti jsou uvedeny v tabulce 22.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání s chemoterapií při předem specifikované průběžné analýze, přičemž bylo pozorováno 419 případů (89 % plánovaného počtu případů pro finální analýzu). Minimální doba sledování u OS byla 22 měsíců.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 16 a v tabulce 22.

**Obrázek 16: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209743)**



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapie

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 200/303), medián a 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Chemoterapie (případy: 219/302), medián a 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

**Tabulka 22: Výsledky účinnosti (CA209743)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chemoterapie (n = 302)
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	200 (66 %)	219 (73 %)
Poměr rizik (96,6% CI) <sup>a</sup>		0,74 (0,60; 0,91)
Stratifikovaná log-rank p-hodnota <sup>b</sup>		0,002
Medián (měsíce) <sup>c</sup> (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Hodnota (95% CI) ve 24 měsících <sup>c</sup>	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	218 (72 %)	209 (69 %)
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>		1,0 (0,82; 1,21)
Medián (měsíce) <sup>c</sup> (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 303)</b>	<b>chemoterapie (n = 302)</b>
<b>Celková míra odpovědi</b>	40 %	43 %
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Kompletní odpověď (CR)	1,7 %	0
Částečná odpověď (PR)	38 %	43 %
<b>Trvání odpovědi</b>		
Medián (měsíce) <sup>c</sup>	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

<sup>a</sup> Coxův model stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> p-hodnota je pro tuto průběžnou analýzu porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0345.

<sup>c</sup> Kaplanův-Meierův odhad.

Následnou systémovou léčbu dostalo 44,2 % pacientů v rameni s kombinací a 40,7 % pacientů v rameni s chemoterapií. Následnou imunoterapii (včetně anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA-4) dostalo 3,3 % pacientů v rameni s kombinací a 20,2 % pacientů v rameni s chemoterapií.

Tabulka 23 shrnuje výsledky účinnosti u OS, PFS a ORR podle histologie v analýze předem specifikovaných podskupin.

**Tabulka 23: Výsledky účinnosti podle histologie (CA209743)**

	<b>Epiteloidní (n = 471)</b>		<b>Neepiteloidní (n = 134)</b>	
	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 236)</b>	<b>chemoterapie (n = 235)</b>	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 67)</b>	<b>chemoterapie (n = 67)</b>
<b>Celkové přežití</b>				
Případy	157	164	43	55
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medián (měsíce) (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)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
<b>Přežití bez progresse</b>				
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Medián (měsíce) (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)
<b>Celková míra odpovědi</b>	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95% CI) <sup>b</sup>	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
<b>Trvání odpovědi</b>	8,44	6,83	24,02	4,21
Medián (měsíce) (95% CI) <sup>c</sup>	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

<sup>a</sup> Poměr rizik založen na Coxově modelu nestratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> Interval spolehlivosti založen na Clopperově-Pearsonově metodě.

<sup>c</sup> Medián stanoven podle Kaplanovy-Meierovy metody.

Tabulka 24 shrnuje výsledky účinnosti u OS, PFS a ORR podle výchozí nádorové exprese PD-L1 v analýze předem specifikovaných podskupin.

**Tabulka 24: Výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 (CA209743)**

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chemoterapie (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chemoterapie (n = 219)
<b>Celkové přežití</b>				
Případy	40	58	150	157
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medián (měsíce) (95% CI) <sup>b</sup>	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
<b>Přežití bez progresce</b>				
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medián (měsíce) (95% CI) <sup>b</sup>	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
<b>Celková míra odpovědi</b> (95% CI) <sup>c</sup>	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5 % (27,7; 50,2)	43,5 % (37,1; 50,2)	44,3 % (37,6; 51,1)

<sup>a</sup> Poměr rizik založen na Coxově modelu nestratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> Medián stanoven podle Kaplanovy-Meierovy metody.

<sup>c</sup> Interval spolehlivosti založen na Clopperově-Pearsonově metodě.

Do studie CA209743 bylo zařazeno celkem 157 pacientů s MPM ve věku ≥ 75 let (78 v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a 79 v rameni s chemoterapií). Pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vs. chemoterapie byl v této podskupině studie u OS pozorován HR 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48). Byl prokázán vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších ve srovnání se všemi ostatními pacienty, kteří dostávali nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (viz bod 4.8). Avšak vzhledem k explorativnímu charakteru této analýzy podskupin nelze učinit z těchto údajů žádné konečné závěry.

### Renální karcinom

#### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v monoterapii ve srovnání s everolimem (CA209025)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pokročilého RCC s komponentou světlých buněk byla hodnocena v randomizované otevřené studii (CA209025) 3. fáze. Ve studii byli zahrnuti pacienti (18 let a starší), u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po 1 nebo 2 předcházejících anti-angiogenních terapiích a po ne více než celkem 3 předchozích systémových léčebných režimech. Pacienti museli mít skóre podle Karnofského (KPS) ≥ 70 %. Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na status nádorového PD-L1. Pacienti s výskytem mozkových metastáz aktuálně nebo v anamnéze, s předchozí léčbou inhibitory savčího rapamycinového cíle (mTOR), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni.

Celkem 821 pacientů bylo randomizováno k užívání buď nivolumabu v dávce 3 mg/kg podávanému intravenózně 60 minut každé 2 týdny (n = 410) nebo everolimu v dávce 10 mg denně perorálně (n = 411). Léčba pokračovala, pokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba snášena. První hodnocení nádorové odpovědi byla provedena 8 týdnů po randomizaci a dále každých 8 týdnů během prvního roku a potom každých 12 týdnů do progresce onemocnění nebo ukončení léčby, podle toho, co nastalo později. U pacientů, kteří léčbu ukončili z jiných důvodů než kvůli progresi, pokračovalo hodnocení nádorové odpovědi i po ukončení léčby. Pokračování léčby po progresi zhodnocené

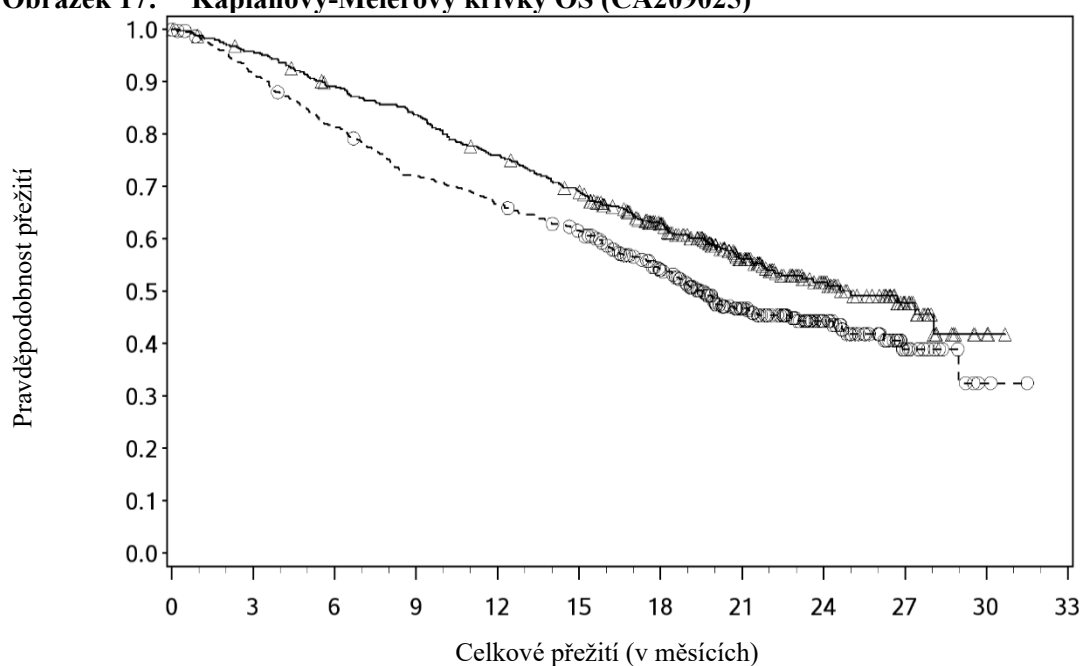
zkoušejícím podle definice RECIST, verze 1.1, bylo dovoleno, pokud měla léčba podle hodnocení zkoušejícího pro pacienta klinický přínos a byla jím snášena. Primárním cílem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Sekundární hodnocení účinnosti zahrnovala ORR a PFS podle posouzení zkoušejícího.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 62 let (rozpětí: 18-88) přičemž 40 % pacientů bylo  $\geq 65$  let a 9 %  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli muži (75 %) a běloši (88 %), všechny rizikové skupiny Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) byly zastoupeny a 34 % resp. 66 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 resp. 80 % a 90 resp. 100 %. Většina pacientů (72 %) prošla jednou předchozí anti-angiogenní léčbou. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 2,6 roku jak ve skupině nivolumabu, tak everolimu. Střední doba trvání léčby byla 5,5 měsíce (rozpětí: 0-29,6<sup>+</sup> měsíce) u pacientů léčených nivolumabem a 3,7 měsíce (rozpětí: 6 dní-25,7<sup>+</sup> měsíce) u pacientů léčených everolimem.

U 44 % pacientů podávání nivolumabu pokračovalo i po progresi onemocnění.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS jsou znázorněny na obrázku 17.

**Obrázek 17: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209025)**



Počet subjektů s rizikem

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (případů: 183/410), medián a 95% CI: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (případů: 215/411), medián a 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Studie prokázala statisticky významné zlepšení celkového přežití u pacientů randomizovaných k užívání nivolumabu ve srovnání s everolimem v předem určené interim analýze, která hodnotila 398 případů (70 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu) (tabulka 25 a obrázek 17). Přínos v OS byl pozorován bez ohledu na úroveň exprese PDL1 na nádorových buňkách. Výsledky účinnosti jsou zachyceny v tabulce 25.

**Tabulka 25: Výsledky účinnosti (CA209025)**

	<b>nivolumab (n = 410)</b>	<b>everolimus (n = 411)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	183 (45 %)	215 (52 %)
Poměr rizik		0,73
98,52% CI		(0,57; 0,93)
p-hodnota		0,0018
Medián (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
ve 12 měsících	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
<b>Objektivní odpověď</b>		
Případy	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95% CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Míra relativního rizika (odds ratio)		5,98 (3,68; 9,72)
(95% CI)		
p-hodnota		< 0,0001
Kompletní odpověď (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Částečná odpověď (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabilní onemocnění (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	11,99 (0,0-27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (0,0 <sup>+</sup> -22,2 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Poměr rizik		0,88
95% CI		(0,75; 1,03)
p-hodnota		0,1135
Medián (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

„+“ označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

Medián doby do nástupu objektivní odpovědi byl 3,5 měsíce (rozpětí: 1,4-24,8 měsíce) po zahájení terapie nivolumabem. U čtyřiceti devíti (47,6 %) odpovídajících byla odpověď setrvalá po dobu v rozmezí 0,0-27,6<sup>+</sup> měsíce.

Celkové přežití mohlo být spojeno se zlepšením příznaků souvisejících s onemocněním i v nespecifické QoL, což bylo hodnoceno podle validních a spolehlivých škál Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) a EuroQoL EQ-5D. Zjevně významné zlepšení příznaků (změna hodnoty MID = 2 ve skóre FKSI-DRS;  $p < 0,001$ ) a doby do zlepšení (HR = 1,66 (1,33; 2,08),  $p < 0,001$ ) bylo významně lepší u pacientů v rameni nivolumabu. Protože obě ramena ve studii užívala aktivní léčbu, mají být QoL data interpretována v kontextu otevřeného designu studie a tedy přijímána s opatrností.



#### Studie bezpečnosti fáze 3b/4 (CA209374)

Další výsledky bezpečnosti a deskriptivní data o účinnosti jsou k dispozici ze studie CA209374, otevřené studie bezpečnosti fáze 3b/4 s nivolumabem v monoterapii (v dávce 240 mg každé 2 týdny) u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím RCC (n = 142) včetně 44 pacientů s nesvětlobuněčnou histologií.

U pacientů s nesvětlobuněčnou histologií byly při minimální době následného sledování v délce přibližně 16,7 měsíce ORR a medián trvání odpovědi 13,6 %, resp. 10,2 měsíce. Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na stav exprese PD-L1.

#### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem proti sunitinibu (CA209214)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209214). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s dosud neléčeným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem ledviny s komponentou světlých buněk. Populace pro stanovení primární účinnosti zahrnovala pacienty se středním až vysokým rizikem, s 1 až 6 prognostickými rizikovými faktory podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritérií (méně než jeden rok od první diagnózy renálního karcinomu do randomizace, skóre podle Karnofského < 80 %, hladina hemoglobinu méně než dolní hranice normy, korigovaná hladina vápníku vyšší než 10 mg/dl, počet trombocytů více než horní hranice normy a absolutní počet neutrofilů vyšší než horní hranice normy). Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na stav nádorového PD-L1. Pacienti se skóre podle Karnofského < 70 % a pacienti s mozgovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického IMDC skóre a oblasti.

Do studie bylo randomizováno celkem 1096 pacientů, z čehož mělo 847 pacientů středně/vysoce rizikový RCC a dostávali buď nivolumab v dávce 3 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek a následně nivolumab v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo sunitinib (n = 422) 50 mg denně podávaný perorálně 4 týdny, následovaný 2týdenní přestávkou v každém cyklu. Léčba trvala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla tolerována. První hodnocení nádoru se provedlo 12 týdnů po randomizaci, pak následovalo každých 6 týdnů během prvního roku a dále každých 12 měsíců do progresse nebo ukončení léčby, k čemu došlo později. Léčba po progresi hodnocené zkoušejícím podle definice RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl pacient klinický prospěch a podle zhodnocení zkoušejícím léčbu toleroval. Primárním kritériem účinnosti bylo OS, ORR a PFS určené dle BICR u pacientů se středním/vysokým rizikem.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 61 let (rozpětí: 21-85) přičemž 38 % pacientů bylo  $\geq 65$  let a 8 %  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli muži (73 %) a běloši (87 %) a 31 % resp. 69 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 resp. 80 % a 90 resp. 100 %. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 0,4 roku jak u nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg, tak u sunitinibu. Střední doba trvání léčby byla 7,9 měsíce (rozpětí: 1 den – 21,4<sup>+</sup> měsíce) u pacientů léčených nivolumabem s ipilimumabem a 7,8 měsíce (rozpětí: 1 den – 20,2<sup>+</sup> měsíce) u pacientů léčených sunitinibem. U 29 % pacientů pokračovalo podávání nivolumabu s ipilimumabem i po progresi onemocnění.

Výsledky účinnosti u pacientů se středním až vysokým rizikem jsou uvedeny v tabulce 26 (primární analýza s minimální délkou následného sledování 17,5 měsíce a s minimální délkou následného sledování 60 měsíců) a na obrázku 18 (minimální délka následného sledování 60 měsíců). Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po sledování v délce minimálně 60 měsíců potvrzují závěry původní primární analýzy.

**Tabulka 26: Výsledky účinnosti u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Primární analýza</b> minimální délka následného sledování: 17,5 měsíce		
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	140 (33 %)	188 (45 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-hodnota <sup>b, c</sup>		< 0,0001
Medián (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
ve 12 měsících	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,82
95% CI		(0,64; 1,05)
p-hodnota <sup>b,h</sup>		0,0331
Medián (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>g</sup> (BICR)</b>		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdíl v ORR (95% CI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)
p-hodnota <sup>e,f</sup>		< 0,0001
Kompletní odpověď (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Částečná odpověď (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilní onemocnění (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi<sup>g</sup></b>		
Měsíce (rozpětí)	NE (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )	18,17 (11,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
<b>Aktualizovaná analýza*</b> minimální délka následného sledování: 60 měsíců		
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	242 (57 %)	282 (67 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Medián (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Výskyt (95% CI)		
ve 24 měsících	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
v 36 měsících	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
ve 48 měsících	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
v 60 měsících	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Přežití bez progresce</b>		
Případy	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Medián (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
<b>Potvrzená objektivní odpověď (BICR)</b>		
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) <sup>d,e</sup>		16,2 (10,0; 22,5)
Kompletní odpověď (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Částečná odpověď (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi<sup>g</sup></b>		
Měsíce (rozpětí)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

<sup>a</sup> Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

<sup>c</sup> p-hodnota je porovnána s alpha 0,002, aby se dosáhlo statistické významnosti.

<sup>d</sup> Rozdíl zohledňuje podskupiny.

<sup>e</sup> Založeno na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu.

<sup>f</sup> p-hodnota je porovnána s alpha 0,001, aby se dosáhlo statistické významnosti.

<sup>g</sup> Vypočteno za použití Kaplanovy-Meierovy metody.

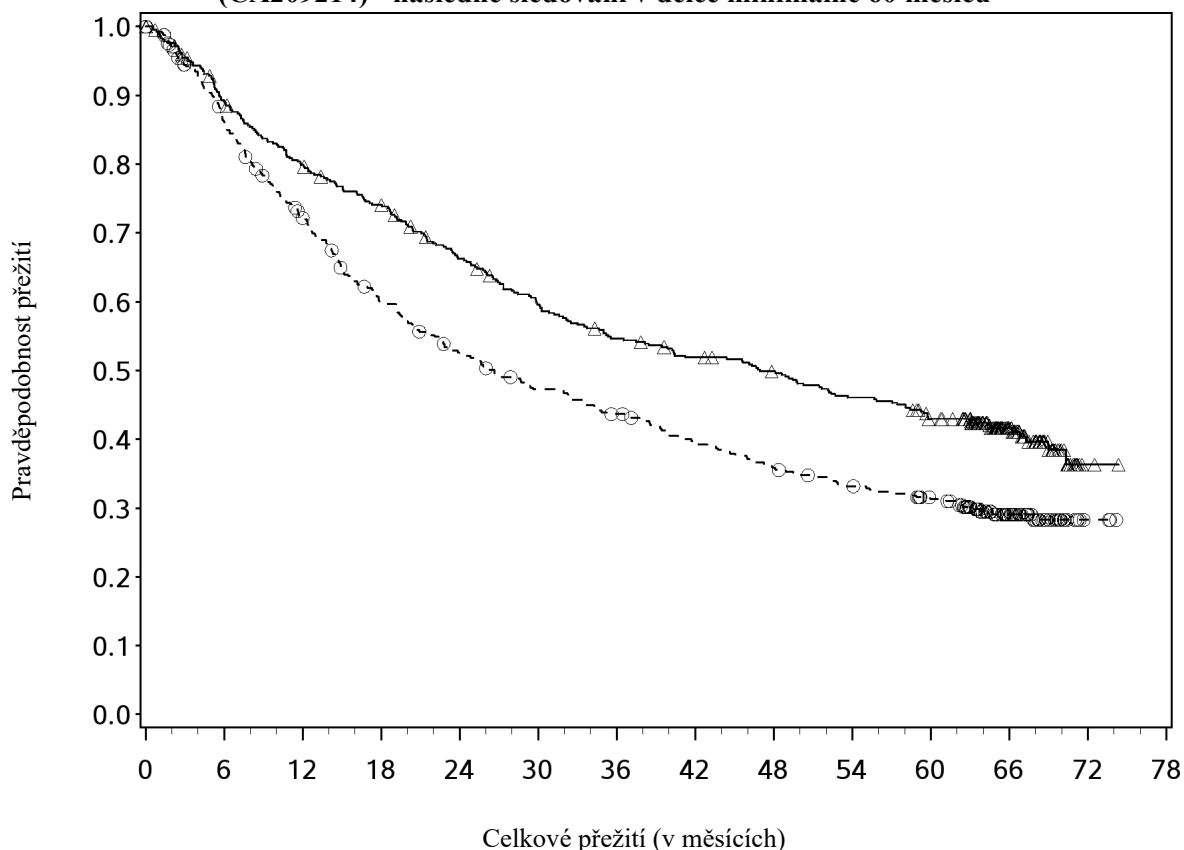
<sup>h</sup> p-hodnota je porovnána s alpha 0,009, aby se dosáhlo statistické významnosti.

<sup>\*,†</sup> označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

\* Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 26/02/2021.

**Obrázek 18: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214) - následné sledování v délce minimálně 60 měsíců**



Počet subjektů v riziku

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (případy: 242/425), medián a 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (případy: 282/422), medián a 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Když všichni pacienti dosáhli minimální délky následného sledování 24 měsíců, byla provedena aktualizovaná deskriptivní analýza OS. V okamžiku této analýzy byl poměr rizik 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91) se 166/425 případy v rameni s kombinací a s 209/422 případy v rameni sunitinibu. U pacientů se středním/vysokým rizikem byl přínos u OS pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se sunitinibem nezávisle na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. Medián OS pro úroveň nádorové exprese PD-L1  $\geq 1$  % nebyl dosažen u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a v rameni sunitinibu byl 19,61 měsíce (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). U nádorové exprese PD-L1  $< 1$  % byl medián OS 34,7 měsíce u nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a 32,2 měsíce v rameni sunitinibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Ve studii CA209214 bylo také randomizováno 249 pacientů s příznivou mírou rizika podle kritérií IMDC k nivolumabu s ipilimumabem (n = 125) nebo sunitinibu (n = 124). Tito pacienti nebyli hodnoceni v rámci populace pro stanovení primární účinnosti. Při minimální 24měsíční době sledování dosáhlo OS u pacientů s příznivou mírou rizika dostávajících nivolumab s ipilimumabem proti skupině sunitinibu poměru rizik 1,13 (95% CI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). S minimální délkou následného sledování 60 měsíců byl HR pro OS 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem v první linii u pacientů s RCC s pouze nesvětlobuněčnou histologií.

Pacienti ve věku  $\geq 75$  let a starší představovali ve studii CA209214 8 % všech pacientů se středním nebo vysokým rizikem a kombinace nivolumabu s ipilimumabem vykazovala při následném sledování v minimální délce 17,5 měsíce numericky nižší účinek v OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) v této podskupině vzhledem k celkové populaci. Vzhledem k malé velikosti této podskupiny nelze z těchto údajů učinit konečné závěry.

#### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem (CA2099ER)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 240 mg v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC v první linii byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA2099ER). Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s pokročilým nebo metastazujícím RCC s komponentou světlých buněk, se skóre podle Karnofského (KPS)  $\geq 70$  % a měřitelným onemocněním podle definice RECIST verze 1.1 bez ohledu na jejich PD-L1 nebo míru rizika podle kritéria IMDC. Studie vyloučila pacienty s autoimunitním onemocněním nebo jinými zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, pacienty, kteří byli dříve léčeni protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti-CTLA-4, pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí navzdory antihypertenzní terapii, pacienty s aktivními mozgovými metastázami a s nekontrolovanou adrenální insuficiencí. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického skóre IMDC, exprese nádoru PD-L1 a oblasti původu.

Celkově bylo randomizováno 651 pacientů, kteří dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg ( $n = 323$ ) podávaný intravenózně každé 2 týdny v kombinaci s kabozantinibem v dávce 40 mg jednou denně perorálně nebo sunitinib ( $n = 328$ ) v dávce 50 mg denně, podávaný perorálně po dobu 4 týdnů s následnými 2 týdny bez podávání. Léčba pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž nivolumab byl podáván po dobu až 24 měsíců. Léčba u pacientů po počáteční progresi definované kritérii RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl podle hodnocení zkoušejícího pacient klinický přínos a toleroval studovaný přípravek. První hodnocení nádoru po vstupu do studie bylo provedeno 12 týdnů ( $\pm 7$  dní) po randomizaci. Následně se hodnocení nádoru provádělo každých 6 týdnů ( $\pm 7$  dní) do 60. týdne, poté každých 12 týdnů ( $\pm 14$  dní) až do rentgenové progresu potvrzené BICR. Primárním měřítkem účinnosti bylo PFS stanovené podle BICR. Další měřítka účinnosti zahrnovala OS a ORR jako klíčové sekundární cílové parametry.

Základní charakteristiky byly mezi oběma skupinami obecně vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozpětí: 28-90), přičemž 38,4 %  $\geq 65$  let a 9,5 %  $\geq 75$  let věku. Většina pacientů byli muži (73,9 %) a běloši (81,9 %). Osm procent pacientů byli Asiaté, 23,2 % pacientů mělo výchozí KPS 70 až 80 % a 76,5 % pacientů mělo výchozí KPS 90 až 100%. Distribuce pacientů podle kategorií míry rizika podle kritéria IMDC byla u 22,6 % nízká, u 57,6 % střední a u 19,7 % vysoká. Pro expresi nádorového PD-L1 mělo 72,5 % pacientů expresi PD-L1  $< 1$  % nebo neurčitou a 24,9 % pacientů mělo expresi PD-L1  $\geq 1$  %. 11,5 % pacientů mělo nádory se sarkomatoidními rysy. Medián trvání léčby byl 14,26 měsíce (rozpětí: 0,2-27,3 měsíce) u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s kabozantinibem a 9,23 měsíce (rozpětí: 0,8-27,6 měsíce) u pacientů léčených sunitinibem.

Studie prokázala statisticky významný přínos v PFS, OS a ORR u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem. Výsledky účinnosti z primární analýzy (minimální sledování 10,6 měsíce; medián sledování 18,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 27.

**Tabulka 27: Výsledky účinnosti (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + kabozantinib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>Přežití bez progresu</b>		
Případy	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-hodnota <sup>b,c</sup>	< 0,0001	
Medián (95% CI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>	0,60	
99,89% CI	(0,40; 0,89)	
p-hodnota <sup>b, c, e</sup>	0,0010	
Medián (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Výskyt (95% CI)		
v 6 měsících	93,1 (89,7; 9,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<b>Potvrzená objektivní odpověď (BICR)</b>		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95% CI) <sup>f</sup>	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) <sup>g</sup>	28,6 (21,7; 35,6)	
p-hodnota <sup>h</sup>	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Částečná odpověď (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
<b>Medián doby trvání odpovědi<sup>d</sup></b>		
Měsíce (rozpětí)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Coxův model stratifikovaných proporčních rizik. Poměr rizik ukazuje nivolumab a kabozantinib proti sunitinibu  
<sup>b</sup> Založeno na stratifikovaném log-rank testu podle prognostického skóre IMDC (0, 1-2, 3-6), nádorové exprese PD-L1 (≥1 % vs. <1 % nebo neurčitá) a regionu (USA/Kanada/Západní Evropa/Severní Evropa, zbytek světa) jak bylo zadáno do IRT.

<sup>c</sup> oboustranné p-hodnoty ze stratifikovaného pravidelného log-rank testu.

<sup>d</sup> Založeno na odhadu podle Kaplanovy-Meierovy metody

<sup>e</sup> Hranice pro statistickou významnost p-hodnoty <0,0111.

<sup>f</sup> CI založený na Clopperově a Pearsonově metodě.

<sup>g</sup> Upravený rozdíl výskytu objektivních odpovědí (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) založený na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu

<sup>h</sup> oboustranné p-hodnoty z CMH testu.

NE = nelze stanovit

Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování s ohledem na novou protinádorovou léčbu (tabulka 26). Výsledky PFS s cenzorováním s ohledem na novou protinádorovou léčbu a bez něj byly konzistentní.

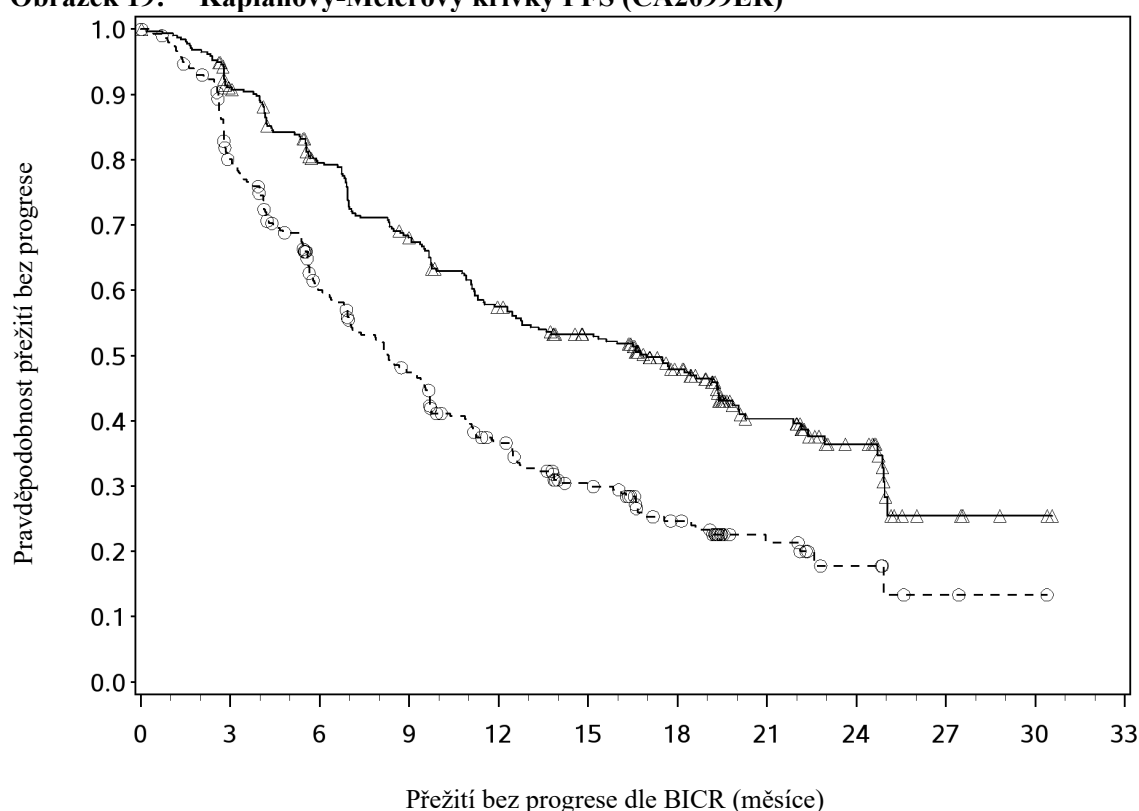
Přínos PFS byl pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem oproti sunitinibu bez ohledu na míru rizika podle kritéria IMDC. Medián PFS u skupiny s nízkou mírou rizika nebyl dosažen u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem a byl 12,81 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medián PFS pro skupinu se střední mírou rizika byl 17,71 měsíce pro nivolumab v kombinaci s kabozantinibem a 8,38 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,54;

95% CI: 0,41; 0,73). Medián PFS pro skupinu s vysokým rizikem byl 12,29 měsíce pro nivolumab v kombinaci s kabozantinibem a 4,21 měsíce v rameni se sunitinibem (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Přínos u PFS byl pozorován v rameni nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem ve srovnání se sunitinibem bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Medián PFS pro nádorovou expresi PD-L1  $\geq 1$  % byl 13,08 měsíce u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem a 4,67 měsíce v rameni sunitinibu (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). U nádorové exprese PD-L1  $< 1$  % byl medián PFS u nivolumabu v kombinaci s kabozantinibem 19,84 měsíce a v rameni sunitinibu 9,26 měsíce (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Aktualizovaná analýza PFS a OS byla provedena, když všichni pacienti dosáhli minimálního sledování v délce 16,0 měsíce a mediánu sledování 23,5 měsíce (viz obrázky 19 a 20). Poměr rizik u PFS byl 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Poměr rizik u OS byl 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Aktualizované údaje o účinnosti (PFS a OS) v podskupinách podle kategorií rizik IMDC a hladiny exprese PD-L1 potvrdily původní výsledky. Dle aktualizované analýzy je medián PFS dosažen u skupiny s příznivým rizikem.

**Obrázek 19: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS (CA2099ER)**

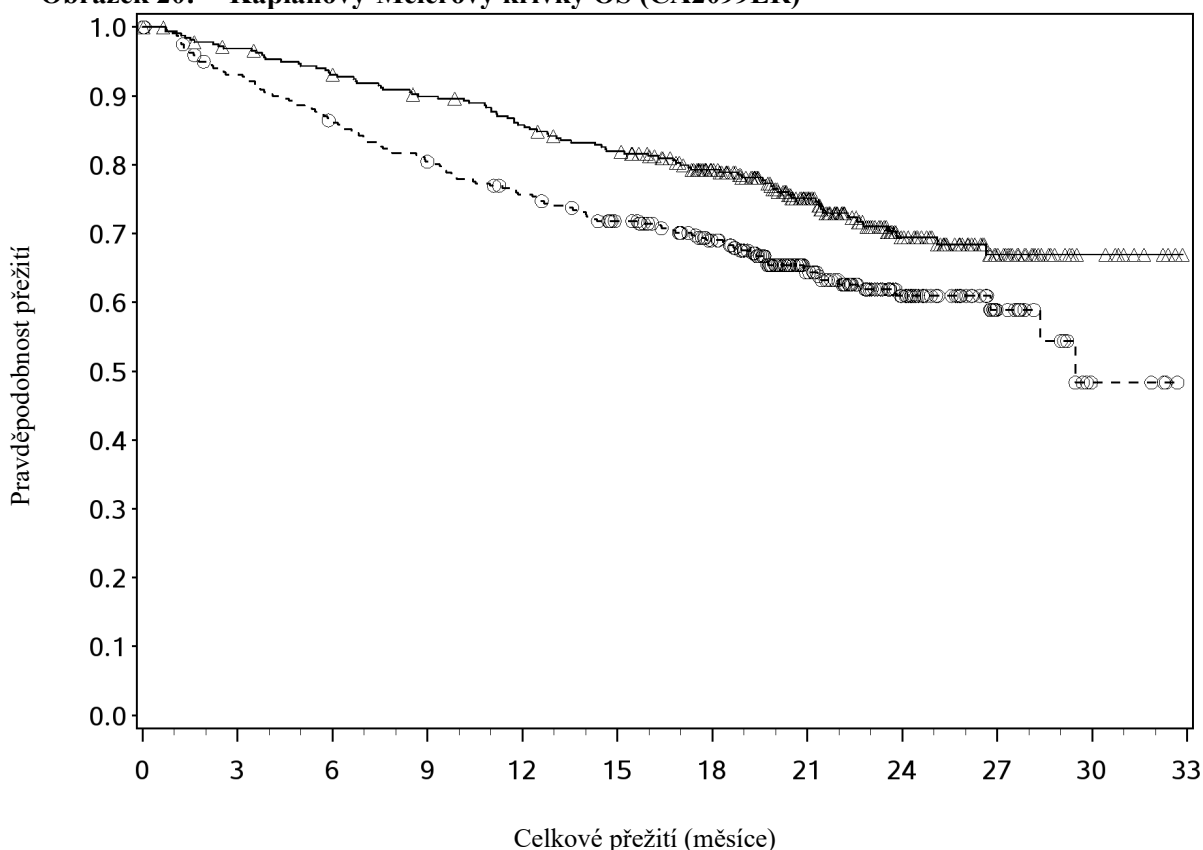


Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 175/323), medián a 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)  
 ---○--- Sunitinib (případy: 206/328), medián a 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Obrázek 20: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA2099ER)



Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 86/323), medián a 95% CI: NE  
 ---○--- Sunitinib (případy: 116/328), medián a 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

### Klasický Hodgkinův lymfom

Bezpečnost a účinnost nivolumabu 3 mg/kg v monoterapii v léčbě recidivujícího nebo rezistentního cHL po ASCT byla hodnocena ve dvou multicentrických, otevřených, jednoramenných klinických studiích (CA209205 a CA209039).

CA209205 je otevřená, multikohortová, jednoramenná studie fáze 2 s nivolumabem u cHL. Zahrnuje 243 pacientů, kteří prodělali ASCT; kohorta A zahrnovala 63 (26 %) pacientů, kteří neužívali brentuximab vedotin; kohorta B zahrnovala 80 (33 %) pacientů, kteří dostávali brentuximab vedotin po selhání ASCT a kohorta C zahrnovala 100 (41 %) pacientů, kteří užívali brentuximab vedotin před a/nebo po ASCT, z nichž 33 (14 %) dostávalo brentuximab vedotin pouze před ASCT. Všichni pacienti dostávali nivolumab 3 mg/kg v monoterapii intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny. První hodnocení nádorové odpovědi byla provedena 9 týdnů po zahájení léčby a dále pokračovala až do progresu onemocnění nebo ukončení léčby. Primárním měřítkem účinnosti byla ORR stanovená podle IRRC. Další měřítka účinnosti zahrnovala dobu trvání odpovědi, PFS a OS.

CA209039 je otevřená, multicentrická, vícedávková studie fáze 1b s eskalací dávky hodnotící nivolumab u recidivujících/rezistentních hematologických malignit zahrnující i 23 pacientů s cHL léčených nivolumabem 3 mg/kg v monoterapii; z nich pak 15 pacientů s předchozí léčbou brentuximab vedotinem jako záchrannou léčbou po ASCT, podobně jako v kohortě B studie CA209205. První hodnocení nádorové odpovědi byla prováděna 4 týdny po zahájení léčby a dále



pokračovala až do progresu onemocnění nebo ukončení léčby. Hodnocení účinnosti zahrnovalo zkoušejícím hodnocenou ORR, hodnocenou dále retrospektivně podle IRRC a dobu trvání odpovědi.

Údaje od 80 pacientů z kohorty B studie CA209205 a 15 pacientů ze studie CA209039, kteří dostávali předchozí léčbu brentuximab vedotinem po provedené ASCT, byly sloučeny. Jsou rovněž uvedeny i další údaje od 100 pacientů z kohorty C studie CA209205, kteří dostávali brentuximab před a/nebo po ASCT. Charakteristiky pacientů při vstupu do studie byly v obou studiích a kohortách podobné (viz tabulka 28 níže).

**Tabulka 28: Charakteristiky pacientů při vstupu do studie v kohortě B a C studie CA209205 a ve studii CA209039**

	CA209205 kohorta B a CA209039 (n = 95)	CA209205 kohorta B <sup>a</sup> (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 kohorta C <sup>b</sup> (n = 100)
Medián věku, roky (rozmezí)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Pohlaví	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 předchozích systémových terapií	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Předchozí radioterapie	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Předchozí ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Počet let mezi poslední transplantací a první dávkou studijní léčby, medián (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)

<sup>a</sup> 18/80 (22,5 %) pacientů v kohortě B CA209205 mělo B příznaky na začátku léčby.

<sup>b</sup> 25/100 (25 %) pacientů v kohortě C CA209205 mělo B příznaky na začátku léčby.

Účinnost v obou studiích byla hodnocena stejnou IRRC. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 29.

**Tabulka 29: Výsledky účinnosti u pacientů s recidivujícím/rezistentním klasickým Hodgkinovým lymfomem**

	CA209205 kohorta B <sup>a</sup> a CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 kohorta B <sup>a</sup> (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
<b>Počet (n)/ minimální doba následného sledování (měsíce)</b>			
<b>Objektivní odpověď<sup>c</sup>, n (%); (95% CI)</b>	63 (66 %); (56; 76)	54 (68 %); (56; 78)	9 (60 %); (32; 84)
Kompletní remise, n (%); (95% CI)	6 (6 %); (2; 13)	6 (8 %); (3; 16)	0 (0 %); (0; 22)
Částečná remise, n (%); (95% CI)	57 (60 %); (49; 70)	48 (60 %); (48; 71)	9 (60 %); (32; 84)
<b>Stabilní onemocnění, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Doba trvání odpovědi (měsíce)<sup>b</sup></b>			
Medián (95% CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Rozmezí	0,0 <sup>+</sup> - 23,1 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> -14,2 <sup>+</sup>	1,8- 23,1 <sup>+</sup>
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>			
Měsíce (rozmezí)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)

	CA209205 kohorta B <sup>a</sup> a CA209039	CA209205 kohorta B <sup>a</sup>	CA209039
<b>Počet (n)/ minimální doba následného sledování (měsíce)</b>	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
<b>Medián doby následného sledování</b>			
Měsíce (rozmezí)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
<b>Přežití bez progresse</b>			
Výskyt (95 % CI) ve 12 měsících	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

„+“ označuje cenzorované sledování.

<sup>a</sup> Následné sledování v době, kdy byly údaje ze studie předkládány, dosud probíhalo.

<sup>b</sup> Nestabilní údaje vzhledem k omezenému trvání odpovědi v kohortě B v důsledku cenzorování.

NE = nelze stanovit

Aktualizované údaje účinnosti z delšího následného sledování kohorty B (minimálně 68,7 měsíce) a kohorty C (minimálně 61,9 měsíce) studie CA209205 jsou uvedeny v tabulce 30.

**Tabulka 30: Aktualizované výsledky účinnosti u pacientů s recidivujícím/rezistentním klasickým Hodgkinovým lymfomem z delšího sledování ve studii CA209205**

	CA209205 kohorta B (n = 80/68,7)	CA209205 kohorta C (n = 100/61,9) <sup>a</sup>
<b>Počet (n)/ minimální doba následného sledování (měsíce)</b>		
<b>Objektivní odpověď, n (%); (95% CI)</b>	57 (71 %); (60, 81)	75 (75 %); (65, 83)
Úplná remise (CR), n (%); (95% CI)	11 (14 %); (7, 23)	21 (21 %); (14, 30)
Částečná remise (PR), n (%); (95% CI)	46 (58 %); (46, 69)	54 (54 %); (44, 64)
<b>Stabilní onemocnění, n (%)</b>	14 (18 %)	12 (12 %)
<b>Doba trvání odpovědi u všech odpovídajících (měsíce)<sup>b</sup></b>		
Medián (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Rozmezí	0,0 <sup>+</sup> -71,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> 59,8 <sup>+</sup>
<b>Doba trvání odpovědi u CR (měsíce)</b>		
Medián (95% CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Rozmezí	0,7 <sup>+</sup> -50,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> -55,7 <sup>+</sup>
<b>Doba trvání odpovědi u PR (měsíce)</b>		
Medián (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Rozmezí	0,0 <sup>+</sup> -67,9 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> 55,9 <sup>+</sup>
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozmezí)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
<b>Medián délky sledování</b>		
Měsíce (rozmezí)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Medián (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	16 (6; 29)	15 (6; 28)
<b>Celkové přežití</b>		
Medián	nedosažen	nedosažen
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Výskyt (95% CI) v 60 měsících	72 (60; 81)	67 (56; 75)

„+“ označuje cenzorované sledování

<sup>a</sup> Pacienti v kohortě C (n = 33), kteří užívali brentuximab vedotin pouze před ASCT, dosáhli ORR 73 % (95% CI: 55; 87), CR 21 % (95% CI: 9; 39) a PR 52 % (95% CI: 34; 69). Medián doby trvání odpovědi byl 13,5 měsíce (95% CI: 9,4; 30,9)

<sup>b</sup> Stanoveno pro pacienty s CR nebo PR

NE = nelze stanovit

B příznaky byly při vstupu do studie přítomny u 22 % (53/243) pacientů ve studii CA209205. Léčba nivolumabem měla za následek rychlé vymizení B příznaků u 88,7 % (47/53) pacientů; medián doby do vymizení činil 1,9 měsíce.

V dodatečné analýze 80 pacientů z kohorty B studie CA209205 nemělo 37 z nich žádnou odpověď na předchozí léčbu brentuximab vedotinem. U těchto 37 pacientů bylo po léčbě nivolumabem dosaženo ORR 62,2 % (23/37). U 23 pacientů odpovídajících na nivolumab, kteří nedosáhli odpovědi v předchozí léčbě brentuximab vedotinem, je medián trvání odpovědi 25,6 měsíce (10,6; 56,5).

### *Skvamózní karcinom hlavy a krku*

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě metastazujícího nebo recidivujícího SCCHN byla hodnocena v otevřené randomizované studii fáze 3 (CA209141). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší), s histologicky potvrzeným rekurentním nebo metastazujícím SCCHN (ústní dutina, farynx, larynx), stadia III/IV, kteří nebyli léčeni lokální terapií s kurativním záměrem (chirurgický zákrok nebo radioterapie s nebo bez chemoterapie) a kteří prodělali progresi onemocnění během nebo po terapii léčebným režimem založeným na platinových derivátech a měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Předchozí terapie platinovými deriváty byla podávána jako adjuvantní, neoadjuvantní, primární, v případě recidivy nebo metastáz. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na PD-L1 stav nádoru a přítomnost lidského papilomaviru (HPV). Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, stavy vyžadujícími imunosupresi, recidivujícím nebo metastazujícím nádorem nosohltanu, skvamózním karcinomem s neznámou primární histologií, karcinomem slinných žláz nebo karcinomem s neskvamózní histologií (např. slizniční melanom) a dále s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami nebyli do studie zařazeni. Pacienti s léčenými mozgovými metastázami byli vhodní k zařazení, pokud se jejich neurologický nálezn vrátil do výchozího stavu alespoň 2 měsíce před zařazením a zároveň neužívali kortikosteroidy buď vůbec nebo jen ve stabilní či snižující se dávce < 10 mg ekvivalentu prednisonu denně.

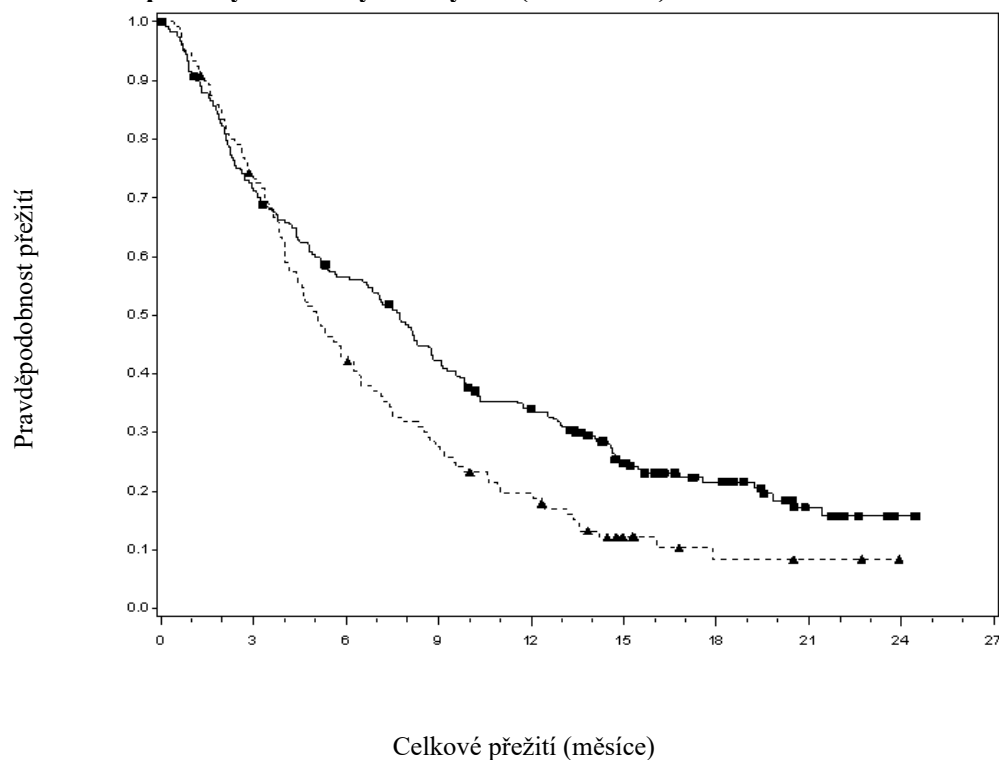
Celkem 361 pacientů bylo randomizováno k používání buď nivolumabu 3 mg/kg (n = 240) podávaného intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny nebo (podle volby zkoušejícího) cetuximabu (n = 15) s úvodní dávkou 400 mg/m<sup>2</sup> následovanou 250 mg/m<sup>2</sup> týdně nebo methotrexátu (n = 52) 40 až 60 mg/m<sup>2</sup> týdně nebo docetaxelu (n = 54) 30 až 40 mg/m<sup>2</sup> týdně. Randomizace byla stratifikována podle předchozí léčby cetuximabem. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla tolerována. Hodnocení nádoru podle RECIST verze 1.1 se provádělo po 9 týdnech od randomizace a poté pokračovalo každých 6 týdnů. Léčba po progresi vyhodnocené zkoušejícím podle RECIST verze 1.1 byla povolena pacientům používajícím nivolumab, pokud podle názoru zkoušejícího pacient z léčby profitoval a toleroval ji. Primárním parametrem účinnosti bylo OS. Klíčovými sekundárními parametry účinnosti byly zkoušejícím posuzované PFS a ORR. Další předdefinované analýzy podskupin byly prováděny k hodnocení účinnosti podle předem stanovených úrovní exprese nádorového PD-L1 ve výši 1 %, 5 % a 10 %.

Vzorky nádorové tkáně byly systematicky shromažďovány před randomizací, aby bylo možné provést předem naplánované analýzy podle úrovně exprese nádorového PD-L1. Expresce nádorového PD-L1 byla stanovena za pomoci PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u obou skupin v zásadě vyvážené. Medián věku činil 60 let (rozpětí 28-83) s 31 % ≥ 65 let a 5 % ≥ 75 let; 83 % byli muži a 83 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (20 %) nebo 1 (78 %), 77 % byli bývalí/současní kuřáci, 90 % pacientů mělo onemocnění stupně IV, 66 % mělo 2 nebo více lézí, 45 %, 34 % a 20 % prošlo 1, 2 resp. 3 nebo více liniemi předchozí systémové terapie a 25 % bylo HPV-16 pozitivní.

S minimálním následným sledováním v délce 11,4 měsíce prokázala studie statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s léčbou podle volby zkoušejícího. Kaplanovy-Meierovy křivky OS jsou znázorněny na obrázku 21. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 31.

**Obrázek 21: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209141)**



Počet pacientů v riziku

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

- Nivolumab 3 mg/kg (případy: 184/240), medián a 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - Volba zkoušejícího (případy: 105/121), medián a 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

**Tabulka 31: Výsledky účinnosti (CA209141)**

	nivolumab (n = 240)	volba zkoušejícího (n = 121)
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Poměr rizik <sup>a</sup>		0,71
(95% CI)		(0,55; 0,90)
p-hodnota <sup>b</sup>		0,0048
Medián (95% CI) (měsíce)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Výskyt (95% CI) v 12 měsících	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Výskyt (95% CI) v 18 měsících	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Případy	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Poměr rizik		0,87
95% CI		(0,69; 1,11)
p-hodnota		0,2597
Medián (95% CI) (měsíce)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Výskyt (95% CI) v 12 měsících	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	<b>nivolumab (n = 240)</b>	<b>volba zkoušejícího (n = 121)</b>
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>c</sup></b>	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Míra relativního rizika (95% CI)	2,49 (1,07; 5,82)	
Úplná odpověď (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Částečná odpověď (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabilní onemocnění (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

<sup>a</sup> Odvozeno z modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>b</sup> P-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle předchozího podání cetuximabu; odpovídající hladina významnosti hranice účinnosti podle O'Brien-Fleminga je 0,0227.

<sup>c</sup> Ve skupině nivolumabu s úrovní exprese nádorového PD-L1 < 1 % dosáhli dva pacienti CR a sedm pacientů PR.

Úroveň exprese nádorového PD-L1 byla kvantifikována u 67 % pacientů ve skupině nivolumabu a u 82 % pacientů ve skupině podle volby zkoušejícího. Úroveň exprese nádorového PD-L1 byla mezi oběma léčebnými skupinami (nivolumab vs. volba zkoušejícího) vyvážená u každé z předem definovaných úrovní exprese nádorového PD-L1:  $\geq 1$  % (55 % vs. 62 %),  $\geq 5$  % (34 % vs. 43 %), a  $\geq 10$  % (27 % vs. 34 %).

Pacienti s expresí nádorového PD-L1 všech předem definovaných úrovní ve skupině nivolumabu prokázali vyšší pravděpodobnost zlepšeného přežití ve srovnání se skupinou s léčbou podle volby zkoušejícího. Výše přínosu u OS byla u všech úrovní exprese nádorového PD-L1 ( $\geq 1$  %,  $\geq 5$  % a  $\geq 10$  %) konzistentní (viz tabulka 32).

**Tabulka 32: OS podle exprese nádorového PD-L1 (CA209141)**

<b>PD-L1 exprese</b>	<b>nivolumab</b>	<b>volba zkoušejícího</b>	
<b>OS podle exprese nádorového PD-L1</b>			
<b>Počet případů (počet pacientů)</b>			<b>Nestratifikovaný poměr rizik (95% CI)</b>
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1$ %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5$ %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10$ %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

V následné výzkumné analýze byla za použití nevalidovaného testu analyzována jak exprese PD-L1 na nádorových buňkách, tak exprese PD-L1 na imunitních buňkách asociovaných s nádorem (tumor-associated immune cell – TAIC), a to ve vztahu k míře účinku léčby nivolumabem ve srovnání s léčbou podle volby zkoušejícího. Tato analýza ukázala, že nejen exprese PD-L1 na nádorových buňkách, ale i na TAIC se zdá být spojena s přínosem u léčby nivolumabem vzhledem k léčbě podle volby zkoušejícího (viz tabulka 33). Vzhledem k malému počtu pacientů v podskupinách a výzkumnému charakteru analýzy nelze učinit z těchto údajů žádné konečné závěry.

**Tabulka 33: Účinnost podle exprese PD-L1 na nádorové buňce a TAIC (CA209141)**

	Medián OS <sup>a</sup> (měsíce)		Medián PFS <sup>a</sup> (měsíce)		ORR (%)	
	HR <sup>b</sup> (95% CI)		HR <sup>b</sup> (95% CI)		(95% CI) <sup>c</sup>	
	nivolumab	volba zkoušejícího	nivolumab	volba zkoušejícího	nivolumab	volba zkoušejícího
<b>PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC častá<sup>d</sup></b> (61 nivolumab, 47 volba zkoušejícího)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)		(10,6; 31,8)	(0; 7,5)
<b>PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC vzácná<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 14 volba zkoušejícího)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)		(2,4; 29,2)	(0,2; 33,9)
<b>PD-L1 &lt; 1 %, PD-L1+ TAIC častá<sup>d</sup></b> (43 nivolumab, 25 volba zkoušejícího)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)		(8,4; 33,4)	(2,5; 31,2)
<b>PD-L1 &lt; 1 %, PD-L1+ TAIC vzácná<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 10 volba zkoušejícího)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50; 2,36)		1,91 (0,84; 4,36)		(< 0,1; 19,0)	(0,3; 44,5)

<sup>a</sup> OS a PFS byly stanoveny Kaplanovou-Meierovou metodou.

<sup>b</sup> Poměr rizik v každé podskupině je odvozen z Coxova modelu proporčních rizik, s léčbou jako jedinou závislou proměnnou

<sup>c</sup> Interval spolehlivosti u ORR je vypočítán Clopper-Personovou metodou

<sup>d</sup> PD-L1 + TAIC v mikroprostředí nádoru bylo kvantitativně zhodnoceno a na základě posouzení patologa definováno jako „četné“, „středně četné“ a „vzácné“. Skupiny „četné“ a „středně četné“ byly následně společně zahrnuty do skupiny „častá“.

Pacienti, u nichž byl jako místo primárního výskytu nádoru určen orofarynx, byli testováni na HPV (stanovenou p16-imunohistochemickým testem [IHC]). Přínos u OS byl pozorován bez ohledu na přítomnost HPV (HPV-pozitivní: HR = 0,63; 95% CI: 0,38, 1,04, HPV-negativní: HR = 0,64; 95% CI: 0,40, 1,03, a HPV-neznámý: HR = 0,78; 95% CI: 0,55, 1,10).

Výsledky hlášené pacienty (patient-reported outcomes – PROs) byly posuzovány podle EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 a 3úrovňového EQ-5D. Během 15týdenního následného sledování vykazovali pacienti léčení nivolumabem stabilní PROs, zatímco skupina léčená podle volby zkoušejícího vykazovala významný pokles funkcí (např. fyzických, zvládnání rolí, sociálních) a zhoršení zdravotního stavu, stejně jako zvýšení symptomatologie (např. únava, dušnost, ztráta chuti k jídlu, bolest, smyslové obtíže, problémy se sociálním kontaktem). PRO údaje je třeba interpretovat v kontextu otevřené studie a přijímat je s opatrností.

#### *Pokročilý uroteliální karcinom*

##### Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 s nivolumabem v kombinaci s chemoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií (CA209901)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem, po nichž následovala monoterapie nivolumabem, byla hodnocena v randomizované, otevřené studii CA209901 u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří byli vhodní pro léčbu cisplatinou. Do studie byly zařazeni pacienti (od 18 let) s histologicky nebo cytologicky prokázaným metastazujícím nebo chirurgicky neresekovatelným uroteliálním karcinomem z přechodných buněk

(*transitional cell carcinoma*, TCC), postihujícím ledvinou pánevku, močovou trubici, močový měchýř nebo močovou trubici, kteří byli vhodní pro léčbu cisplatinou a gemcitabinem. Menší histologické varianty (< 50 % celkově) byly přijatelné (dominantní histologií musel být TCC). Všichni pacienti museli mít onemocnění měřitelné pomocí výpočetní tomografie (*computed tomography*, CT) nebo magnetické rezonance (MR) podle kritérií RECIST 1.1. Předchozí systémová protinádorová léčba metastazujícího nebo chirurgicky neresekovatelného uroteliálního karcinomu nebyla povolena. Předchozí neoadjuvantní chemoterapie nebo předchozí adjuvantní chemoterapie na bázi platiny po radikální cystektomii byly povoleny, pokud k recidivě onemocnění došlo  $\geq 12$  měsíců od ukončení léčby. Předchozí intravezikální léčba byla povolena, pokud byla ukončena nejméně 4 týdny před zahájením hodnocené léčby. Radioterapie (s chemoterapií nebo bez ní) s kurativním záměrem byla povolena, pokud byla léčba ukončena  $\geq 12$  měsíců před zařazením do studie. Paliativní radioterapie byla povolena, pokud byla ukončena nejméně 2 týdny před léčbou.

Celkem 608 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem (n = 304), nebo samotnou cisplatinou a gemcitabinem (n = 304). Randomizace byla stratifikována podle stavu exprese PD-L1 na nádorových buňkách ( $\geq 1$  % vs. < 1 % nebo neurčitá) a jaterních metastáz (ano vs. ne). Medián věku byl 65 let (rozmezí: 32 až 86 let), 51 % pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let a 12 % pacientů ve věku  $\geq 75$  let, 23 % pacientů byli Asijci, 72 % běloši, 0,3 % černoši; 77 % byli muži, 23 % byly ženy. Počáteční ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (53 %) nebo 1 (46 %). Pacienti v rameni s nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem byli léčeni nivolumabem 360 mg každé tři týdny, v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem po dobu až 6 cyklů, poté pacienti dostávali monoterapii nivolumabem 480 mg každé 4 týdny po dobu až 24 měsíců. Pacienti dostávali gemcitabin v dávce 1 000 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut 1. a 8. den 3týdenního léčebného cyklu a cisplatinu v dávce 70 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 až 120 minut 1. den 3týdenního léčebného cyklu. Celkem 92 pacientů (49 v rameni s nivolumabem v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem a 43 v rameni se samotnou cisplatinou a gemcitabinem) přešlo z cisplatinu na karboplatinu po alespoň jednom cyklu cisplatinu.

Studie prokázala statisticky významný přínos v OS a PFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem ve srovnání se samotnou cisplatinou a gemcitabinem. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 34 a na obrázcích 22 a 23.

**Tabulka 34: Výsledky účinnosti (CA209901)**

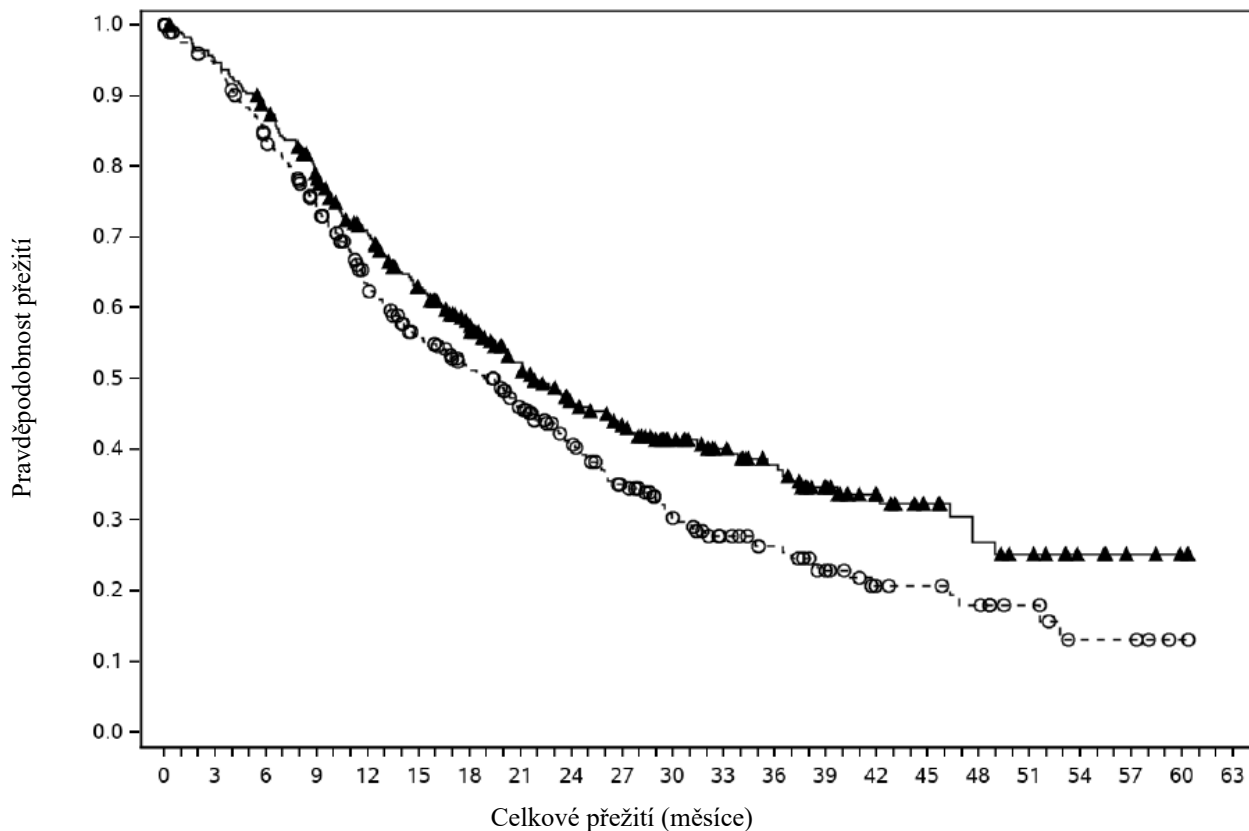
	<b>Nivolumab a chemoterapie cisplatinou + gemcitabin (n = 304)</b>	<b>Chemoterapie cisplatinou + gemcitabin (n = 304)</b>
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Případy	172 (56,6)	193 (63,5)
Medián (měsíce) (95% CI)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	(0,78) (0,63; 0,96)	
p-hodnota <sup>c</sup>	(0,0171)	
<b>Přežití bez progresu<sup>a</sup></b>		
Příhody	211 (69,4)	191 (62,8)
Medián (měsíce) (95% CI)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,72 (0,59; 0,88)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,0012	
<b>Míra objektivní odpovědi</b>		
Odpovídající (95% CI)	175 (57,6) (51,8; 63,2)	131 (43,1) (37,5; 48,9)

<sup>a</sup> Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

<sup>a</sup> Coxův model stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>c</sup> oboustranná p-hodnota ze stratifikovaného log-rank testu.

**Obrázek 22: Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS (CA209901)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

Chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

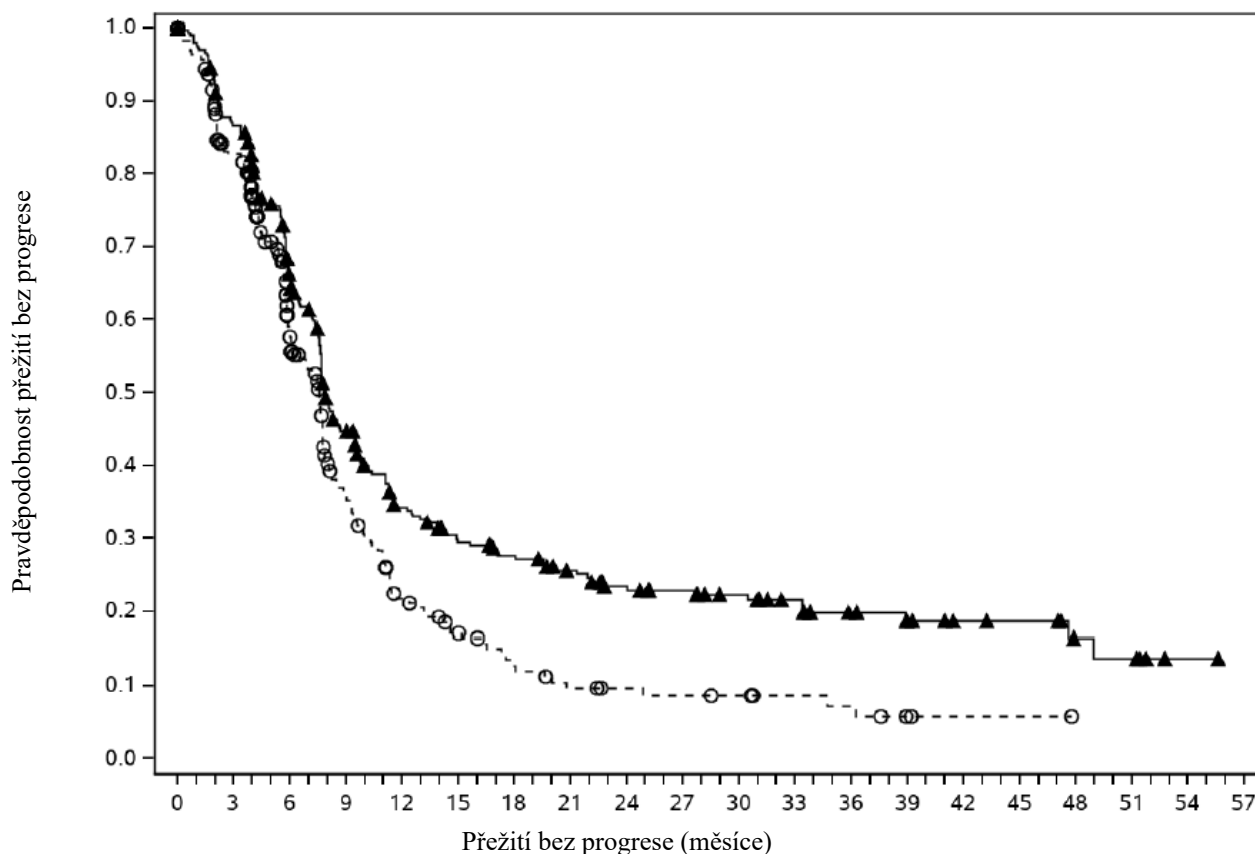
---▲--- Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 172/304), medián a 95% CI: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 193/304), medián a 95% CI: 18,85 (14,72; 22,44)

Založeno na data cut-off: 9. května 2023, minimální doba následného sledování 7,4 měsíce



**Obrázek 23: Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS (CA209901)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

Chemoterapie gemcitabin + cisplatina

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

- ▲--- Nivolumab + chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 211/304), medián a 95% CI: 7,92 (7,62; 9,49)
- Chemoterapie gemcitabin + cisplatina (případy: 191/304), medián a 95% CI: 7,56 (6,05; 7,75)

Založeno na data cut-off: 9. května 2023, minimální doba následného sledování 7,4 měsíce

Primární analýza PFS zahrnovala cenzorování pro novou protinádorovou léčbu před progresí onemocnění (tabulka 34). Výsledky PFS s cenzorováním a bez něj s ohledem na novou protinádorovou léčbu byly konzistentní.

#### Otevřená studie fáze 2 (CA209275)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v monoterapii v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 (CA209275).

Studie zahrnovala dospělé pacienty (18leté a starší), kteří měli progresi pokročilého nebo metastazujícího onemocnění při nebo po léčbě chemoterapií zahrnující platinové deriváty nebo měli progresi onemocnění během 12měsíční neoadjuvantní či adjuvantní léčby chemoterapií zahrnující platinové deriváty. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na jejich stav nádorového PD-L1. Ze studie byli vyřazeni pacienti s aktivními mozgovými metastázami či leptomeningeálními metastázami, s aktivním autoimunitním onemocněním nebo se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi. Ze studie byli také vyloučeni pacienti s předchozími více než dvěma léčbami chemoterapií a jaterními metastázami.

Celkem 270 pacientů, kterým byl podáván nivolumab v dávce 3 mg/kg intravenózně 60 minut každé 2 týdny s minimální dobou následného sledování 8,3 měsíce, bylo hodnotitelných z hlediska účinnosti. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba snášena. První hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno 8 týdnů po začátku léčby a dále každých 8 týdnů až do 48. týdne, poté každých 12 týdnů do progresse onemocnění nebo ukončení léčby, podle toho, co nastalo později. U pacientů, kteří léčbu ukončili z jiných důvodů než kvůli progresi, pokračovalo hodnocení nádorové odpovědi i po ukončení léčby. Pokračování léčby po progresi zhodnocené zkoušejícím podle definice RECIST, verze 1.1, bylo dovoleno, pokud měl pacient podle zhodnocení zkoušejícího z léčby klinický prospěch, nedošlo k rychlé progresi onemocnění a léčba byla snášena. Primárním kritériem účinnosti byl ORR hodnocený dle BICR. Další hodnocení účinnosti zahrnovala trvání odpovědi, PFS a OS.

Medián věku byl 66 let (rozpětí: 38 až 90) přičemž 55 % pacientů bylo  $\geq 65$  let a 14 %  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli běloši (86 %) a muži (78 %). Počáteční ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (54 %) nebo 1 (46 %).

**Tabulka 35: Výsledky účinnosti (CA209275)<sup>a</sup>**

	<b>nivolumab (n = 270)</b>	
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>b</sup></b>	54 (20,0 %)	
(95% CI)	(15,4; 25,3)	
Kompletní odpověď (CR)	8 (3,0 %)	
Částečná odpověď (PR)	46 (17,0 %)	
Stabilní onemocnění (SD)	60 (22,2 %)	
<b>Medián doby trvání odpovědi<sup>b</sup></b>	10,4 (1,9 <sup>+</sup> -12,0 <sup>+</sup> )	
Měsíce (rozpětí)		
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>	1,9 (1,6; 7,2)	
Měsíce (rozpětí)		
<b>Přežití bez progresse</b>	216 (80)	
Příhody (%)	2,0 (1,9; 2,6)	
Medián (95% CI) v měsících	26,1 (20,9; 31,5)	
Výskyt (95% CI) v 6 měsících		
<b>Celkové přežití<sup>c</sup></b>	154 (57)	
Příhody (%)	8,6 (6,05; 11,27)	
Medián (95% CI) v měsících	41,0 (34,8; 47,1)	
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících		
<b>Úroveň nádorové exprese PD-L1</b>		
	<b>&lt; 1 %</b>	<b><math>\geq 1</math> %</b>
<b>Potvrzená objektivní odpověď<sup>b</sup></b>	16 % (10,3; 22,7)	
<b>(95% CI)</b>	25 % (17,7; 33,6)	
	n = 146	n = 124
<b>Medián doby trvání odpovědi</b>	10,4 (3,7; 12,0 <sup>+</sup> )	
<b>Měsíce (rozpětí)</b>	Nedosažen (1,9 <sup>+</sup> ; 12,0 <sup>+</sup> )	
<b>Přežití bez progresse</b>	1,9 (1,8; 2,0)	
Medián (95% CI) v měsících	3,6 (1,9; 3,7)	
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	22,0 (15,6; 29,2)	
	30,8 (22,7; 39,3)	
<b>Celkové přežití</b>	5,9 (4,37; 8,08)	
Medián (95% CI) v měsících	11,6 (9,10; NE)	
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	34,0 (26,1; 42,1)	
	49,2 (39,6; 58,1)	

„<sup>+</sup>“označuje cenzorované sledování.

<sup>a</sup> medián následného sledování 11,5 měsíce.

<sup>b</sup> Nestabilní data vzhledem k omezené době trvání odpovědi.

° včetně 4 úmrtí souvisejících s podáním: 1 pneumonitida, 1 akutního respiračního selhání, 1 respirační selhání a 1 kardiiovaskulární selhání.

NE = nelze stanovit

Výsledky z post-hoc výzkumné analýzy ukazují, že u pacientů s nízkou (např. < 1 %) či žádnou expresí nádorového PD-L1 mohly další pacientovy charakteristiky (např. jaterní metastázy, viscerální metastázy, výchozí hemoglobin < 10g/dl a skóre fyzické aktivity ECOG = 1) přispět ke klinickému výsledku studie.

#### Otevřená studie fáze 1/2 (CA209032)

CA209032 byla otevřená, multikohortová studie fáze 1/2, která zahrnovala kohortu 78 pacientů s uroteliálním karcinomem (včetně 18 pacientů léčených plánovanou zkříženou léčbou kombinací nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg) s podobnými zařazovacími kritérii jako u studie CA209275 s monoterapií nivolumabem 3 mg/kg. Po minimální 9měsíční době sledování bylo dosaženo zkoušejícím hodnocené potvrzené ORR 24,4 % (95% CI: 15,3; 35,4). Mediánu doby trvání odpovědi nebylo dosaženo (rozpětí: 4,4-16,6<sup>+</sup> měsíce). Medián OS byl 9,7 měsíce (95% CI: 7,26; 16,16) a očekávané hodnoty OS po 6 měsících byly 69,2 % (CI: 57,7; 78,2) a po 12 měsících 45,6 % (CI: 34,2; 56,3).

#### Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu

##### Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v adjuvanci vs. placebo (CA209274)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v monoterapii u adjuvantní léčby uroteliálního karcinomu byla hodnocena v multicentrické randomizované placebem kontrolované dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209274). Studie zahrnovala pacienty (ve věku 18 let nebo starší), kteří podstoupili radikální resekci uroteliálního karcinomu postihujícího svalovinu (MIUC) s původem v močovém měchýři nebo horním močovém traktu (ledvinové pánvičce nebo močovodu) a mají vysoké riziko recidivy. Kritéria patologického stadia MIUC, definující pacienty s vysokým rizikem, byla ypT2-ypT4a nebo ypN<sup>+</sup> u dospělých pacientů, kteří dostávali neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatinu a pT3-pT4a nebo pN<sup>+</sup> u dospělých pacientů, kteří nedostávali neoadjuvantní chemoterapii na bázi cisplatinu a nebyli vhodní k léčbě adjuvantní chemoterapií na bázi cisplatinu nebo ji odmítli. Do studie byli zařazeni pacienti bez ohledu na jejich PD-L1 status, kteří měli skóre fyzické výkonnosti ECOG 0 nebo 1 (ECOG PS 2 byl povolen u pacientů, kteří nebyli vhodní k léčbě neoadjuvantní chemoterapií na bázi cisplatinu). Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Pacienti s aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním, pacienti, kteří byli léčeni jakoukoli chemoterapií, radiační terapií, biologickou protinádorovou terapií, intravezikulární terapií nebo experimentální terapií v období 28 dní před prvním podáním studijní léčby byli ze studie vyloučeni.

Celkem 709 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu v dávce 240 mg (n = 353) každé 2 týdny nebo placebo (n = 356) každé 2 týdny až do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity po maximální dobu trvání léčby až 1 rok. Z nich 282 mělo úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ ; 140 v rameni nivolumabu a 142 v rameni placeba. Randomizace byla stratifikována podle patologického stavu lymfatických uzlin (N<sup>+</sup> vs. N0/x s < 10 odstraněnými uzlinami vs. N0 s  $\geq 10$  odstraněnými uzlinami), úrovně nádorové exprese PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs. < 1 %/ nejasná) a použití neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatinu. Hodnocení léčby pomocí zobrazovacích metod byla prováděna každých 12 týdnů od data podání první dávky do týdne 96, poté každých 16 týdnů od týdne 96 do týdne 160, poté každých 24 týdnů do recidivy onemocnění mimo močový trakt nebo do ukončení léčby (cokoliv nastalo později) po dobu maximálně 5 let. Primárními měřítky účinnosti byly přežití bez progresu (DFS) u všech randomizovaných pacientů a DFS u randomizovaných pacientů s úrovní exprese PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . DFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první zdokumentované recidivy hodnocené zkoušejícím (lokální v močovém traktu, lokální mimo močový trakt nebo vzdálená), nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), cokoliv nastalo jako první. Sekundární měřítko účinnosti zahrnovala celkové přežití (OS).

Charakteristiky při vstupu do studie byly napříč léčebnými skupinami v zásadě vyvážené. U pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$  byl medián věku 66 let (rozmezí: 34 - 92 let), 76 % byli muži a 76 % byli běloši. Osmdesát dva procent pacientů mělo uroteliální karcinom postihující

svalovinu (MIBC), 18 % mělo karcinom horního močového traktu (UTUC) (ledvinné pánvičky nebo močovoudu), 42 % pacientů bylo dříve léčeno cisplatinou v neodjuvanci, 45 % pacientů mělo N+ při radikální resekci, pacienti měli skóre fyzické výkonnosti ECOG 0 (61 %), 1 (37 %) nebo 2 (2 %) a 7 % pacientů mělo hladinu hemoglobinu < 10 g/dl.

V primární předem specifikované interim analýze pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1$  % (minimální doba sledování v délce 6,3 měsíce a medián sledování 22,1 měsíce v rameni nivolumabu) studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s placebem. Medián DFS hodnocený zkoušejícím nebyl u nivolumabu dosažen (95% CI: 21,19; N.R.) vs 8,41 měsíce (95% CI: 5,59; 21,19) u placeba, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-hodnota = 0,0005. Primární analýza DFS zahrnovala cenzorování pro novou protinádorovou léčbu. Výsledky DFS s a bez cenzorování pro novou protinádorovou léčbu byly konzistentní.

V aktualizované deskriptivní analýze DFS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1$  % (minimální doba následného sledování v délce 11,4 měsíce a medián sledování v délce 25,5 měsíce v rameni nivolumabu) bylo zlepšení DFS potvrzeno.

Výsledky účinnosti z této deskriptivní aktualizované analýzy jsou uvedeny v tabulce 36 a na obrázku 24.

**Tabulka 36: Výsledky účinnosti u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % (CA209274)**

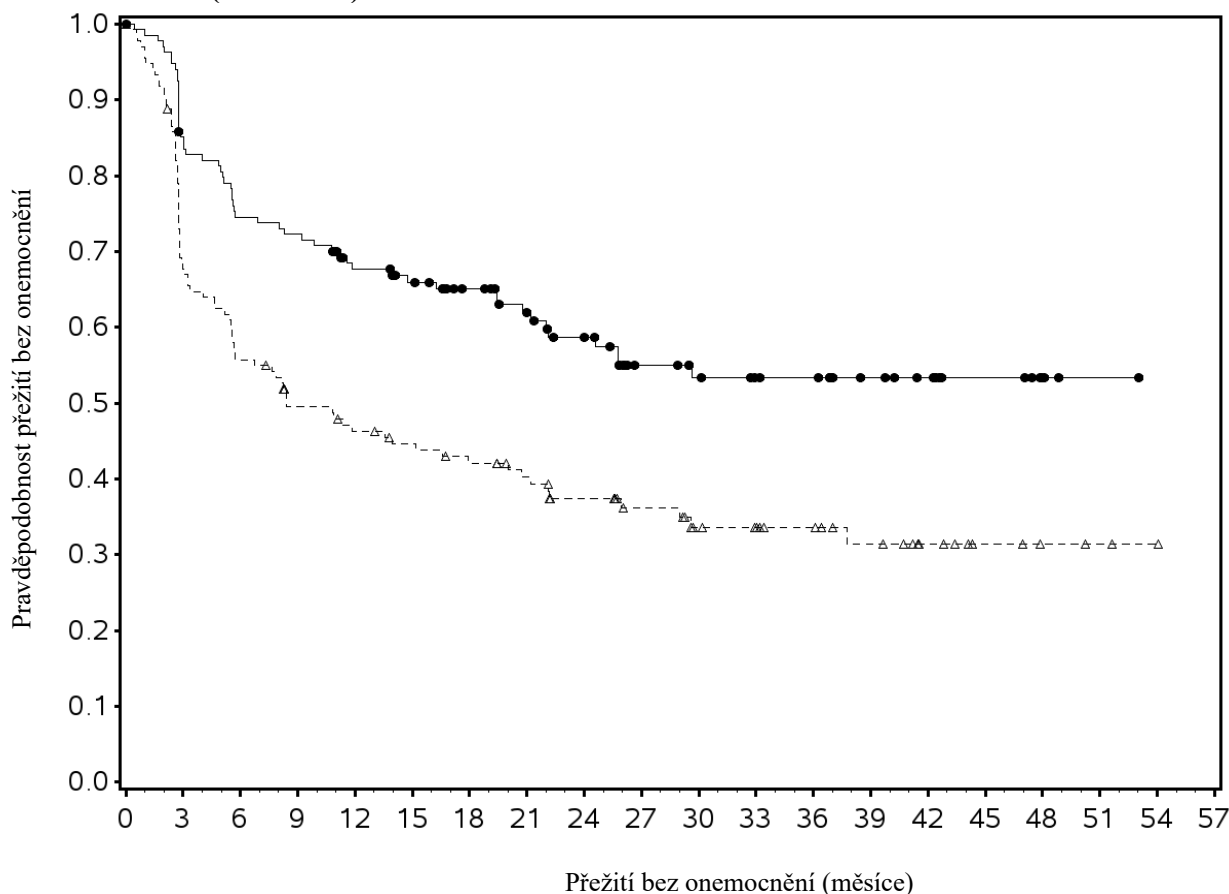
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
<b>Přežití bez progresu</b>	Minimální doba sledování 11,4 měsíce	
Příhody (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Poměr rizik (95% CI) <sup>a</sup>	0,53 (0,38; 0,75)	
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>b</sup>	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: nedosaženo, NE: nelze stanovit.

<sup>a</sup> Coxův model stratifikovaných proporčních rizik Poměr rizik: nivolumab vzhledem k placebu.

<sup>b</sup> Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

**Obrázek 24: Kaplanovy-Meierovy křivky DFS u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1$  % (CA209274)**



Počet pacientů v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
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 (případy: 85/142), medián a 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— Nivolumab (případy: 56/140), medián a 95% CI: N.A. (22,11; N.A.)

Minimální doba sledování 11,4 měsíce

Exploratorní deskriptivní analýzy předem specifikovaných podskupin byly provedeny u pacientů na základě předchozí léčby cisplatinou v neoadjuvanci.

V podskupině pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1$  %, kteří byli dříve léčeni cisplatinou v neoadjuvanci ( $n = 118$ ) byl DFS HR 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) s nedosaženým mediánem DFS v rameni nivolumabu a s mediánem DFS 8,41 měsíce v rameni placeba. V podskupině pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1$  %, kteří nebyli dříve léčeni cisplatinou v neoadjuvanci ( $n = 164$ ) byl DFS HR 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) s mediánem DFS 29,67 a 11,37 měsíce v rameni nivolumabu, resp. placeba.

#### Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg při léčbě metastazujícího CRC s dMMR nebo MSI-H byla hodnocena v multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 (CA209142).

Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s lokálně stanoveným výskytem dMMR nebo MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí léčbě fluorpyrimidinem a oxaliplatinou nebo irinotekanem nebo tuto léčbu netolerovali. U pacientů, kteří podstoupili poslední předchozí léčbu jako adjuvantní, mělo dojít k progresi do 6 měsíců od ukončení této adjuvantní chemoterapie. Pacienti

měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 v nádoru. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni.

Celkem 119 pacientů bylo léčeno nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny ve 4 dávkách s následnou monoterapií nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla léčba tolerována. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST verze 1.1 bylo provedeno každých 6 týdnů během prvních 24 týdnů a dále každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti byla ORR hodnocená zkoušejícím. Sekundárním měřítkem účinnosti byla ORR hodnocená podle BICR a míra kontroly onemocnění. Analýza ORR zahrnovala dobu trvání odpovědi a dobu do nástupu odpovědi. Explorativní měřítka účinnosti zahrnovala PFS a OS.

Medián věku byl 58 let (rozpětí: 21-88), přičemž 32 %  $\geq$  65 let a 9 %  $\geq$  75 let, dále 59 % byli muži a 92 % běloši. Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (45 %) nebo 1 (55 %), 25 % pacientů mělo BRAF mutaci, 37 % mělo KRAS mutaci a u 12 % nebyla mutace známa. Ze 119 léčených pacientů bylo 109 po předchozí léčbě chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu u metastazujícího onemocnění a 9 po adjuvantní léčbě. Před zařazením do studie ze 119 léčených pacientů dostávalo 118 (99 %) fluoruracil, 111 (93 %) oxaliplatinu a 87 (73 %) irinotekan jako součást předchozích terapií; 82 (69 %) bylo dříve léčeno fluorpyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem. Dvacet tři procent, 36 %, 24 % a 16 % pacientů dostávalo 1, 2, 3 a 4 nebo více předchozích terapií a 29 % pacientů dostávalo inhibitor EGFR.

Výsledky účinnosti (minimální doba následného sledování v délce 46,9 měsíce; medián doby následného sledování v délce 51,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 37.

**Tabulka 37: Výsledky účinnosti (CA209142)\***

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 119)</b>
<b>Potvrzená objektivní odpověď, n (%)</b>	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Kompletní odpověď (CR), n (%)	15 (12,6)
Částečná odpověď (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	25 (21,0)
<b>Délka trvání odpovědi</b>	
Medián (rozpětí) v měsících	NR (1,4; 58,0 <sup>+</sup> )
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>	
Měsíce (rozpětí)	2,8 (1,1; 37,1)

\* dle hodnocení zkoušejícího  
 „<sup>+</sup>“ označuje cenzorované sledování.  
 NR = nedosaženo

ORR hodnocená podle BICR byla 61,3 % (95% CI: 52,0; 70,1), včetně výskytu CR 20,2 % (95% CI: 13,4; 28,5), výskytu PR 41,2 % (95% CI: 32,2; 50,6) a výskytu stabilního onemocnění hlášeného u 22,7 % pacientů. Hodnocení podle BICR bylo obecně v souladu s hodnocením zkoušejícího. Potvrzené odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutace BRAF nebo KRAS a hladiny exprese PD-L1 v nádoru.

Ze 119 pacientů bylo 11 (9,2 %) pacientů  $\geq$  75 let. Zkoušejícím hodnocená ORR u pacientů  $\geq$  75 let byla 45,5 % (95% CI: 16,7; 76,6).

Randomizovaná studie fáze 3 s nivolumabem v monoterapii u dříve léčených pacientů (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce 240 mg v monoterapii v léčbě neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu jícnu (ESCC) byla hodnocena v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii fáze 3 (ONO-4538-24/CA209473). Studie zahrnovala dospělé pacienty (20 let a starší), kteří neodpovídali nebo netolerovali léčbu u alespoň jednoho kombinovaného režimu na bázi fluorpyrimidinu a platiny, přičemž byli pacienti zařazeni bez ohledu na úroveň exprese nádorového PD-L1. Pacienti, kteří neodpovídali nebo netolerovali léčbu při podávání taxanů, měli mozkové metastázy, které byly symptomatické nebo vyžadovaly léčbu, měli aktivní autoimunitní onemocnění, zdravotní stavy vyžadující systémovou imunosupresi a pacienti se zjevnou invazí nádoru do orgánů sousedících s jícnem (např. aorty nebo respiračního traktu) byli ze studie vyloučeni.

Celkem 419 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 a dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg podávaný intravenózně po dobu 30 minut každé 2 týdny (n = 210), nebo chemoterapii taxany podle volby zkoušejícího: buď docetaxel (n = 65) v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> podávaný intravenózně každé 3 týdny nebo paklitaxel (n = 144) v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> intravenózně jednou týdně po dobu 6 týdnů a poté 1 týden bez léčby. Randomizace byla stratifikována podle místa (Japonsko vs. zbytek světa), počtu orgánů s metastázami ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ) a exprese nádorového PD-L1 ( $\geq 1$  % vs.  $< 1$  % nebo neznámá). Léčba pokračovala až do progresse onemocnění podle hodnocení zkoušejícím podle RECIST verze 1.1, nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů po dobu 1 roku a poté každých 12 týdnů. Léčba přes počáteční progresi podle hodnocení zkoušejícího byla povolena u pacientů užívajících nivolumab bez rychlé progresse, s přínosem podle hodnocení zkoušejícího, s dobrou tolerancí léčby, stabilní fyzickou výkonností a u pacientů, u nichž léčba přes progresi nezapříčinila odklad bezprostřední intervence zabráňující vážným komplikacím spojeným s progresí onemocnění (např. mozkové metastázy). Primárním měřítkem účinnosti bylo OS. Klíčovými sekundárními měřítky účinnosti byly ORR a PFS podle hodnocení zkoušejícího. Byly provedeny další analýzy podle předem specifikovaných podskupin k vyhodnocení účinnosti podle exprese nádorového PD-L1 na předem definované úrovni 1 %. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Výchozí charakteristiky ve studii byly u obou skupin obecně vyvážené. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 33-87), 53 % bylo ve věku  $\geq 65$  let, 10 % bylo ve věku  $\geq 75$  let, 87 % byli muži, 96 % byli Asiaté a 4 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (50 %) nebo 1 (50 %).

S minimální dobou sledování 17,6 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s chemoterapií taxany podle volby zkoušejícího. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 38 a na obrázku 25.

V prvních 2,5 měsících byl pozorován vyšší počet úmrtí u nivolumabu (32/210, 15,2 %) ve srovnání s chemoterapií (15/209, 7,2 %). Žádné specifické faktory související s časnými úmrtími identifikovány nebyly.

**Tabulka 38: Výsledky účinnosti (ONO-4538-24/CA209473)**

	nivolumab (n = 210)	volba zkoušejícího (n = 209)
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Případy	160 (76 %)	173 (83 %)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>		0,77 (0,62; 0,96)
p-hodnota <sup>c</sup>		0,0189
Medián (95% CI) (měsíce)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>volba zkoušejícího (n = 209)</b>
<b>Objektivní odpověď<sup>d,e</sup></b>	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Kompletní odpověď <sup>f</sup>	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Částečná odpověď <sup>f</sup>	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabilní onemocnění	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Medián doby trvání odpovědi (95% CI) (měsíce)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
<b>Přežití bez progresu<sup>a</sup></b>		
Případy	187 (89 %)	176 (84 %)
Medián (95% CI) (months)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>		1,1 (0,9; 1,3)

<sup>a</sup> Založeno na analýze ITT.

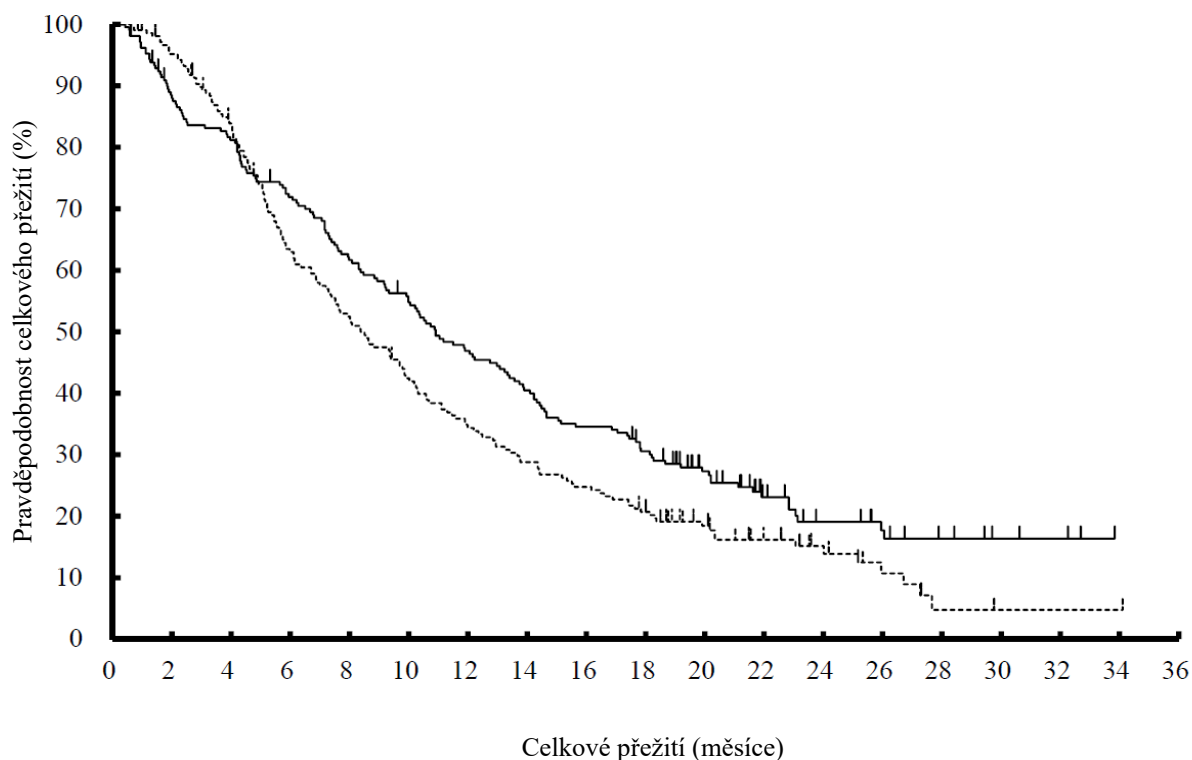
<sup>b</sup> Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>c</sup> Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

<sup>d</sup> Založeno na analýze dle Response Evaluable Set (RES), n=171 ve skupině nivolumabu a n=158 ve skupině podle volby zkoušejícího.

<sup>e</sup> Není významné, p-hodnota 0,6323.

**Obrázek 25: Kaplanova-Meierova křivka OS (ONO-4538-24/CA209473)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab

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

Volba zkoušejícího

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

———— Nivolumab    - - - - - Volba zkoušejícího

Ze 419 pacientů mělo 48 % úroveň nádorové exprese PD-L1  $\geq 1$  %. Zbývajících 52 % pacientů mělo úroveň nádorové exprese PD-L1  $< 1$  %. V pozitivní PD-L1 podskupině byl u OS poměr rizik (HR) 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) s mediánem přežití 10,9 měsíce v rameni nivolumabu a 8,1 měsíce v rameni s chemoterapií taxanem. V negativní PD-L1 podskupině s ESCC byl HR u OS 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) s mediánem přežití 10,9 měsíce v rameni nivolumabu a 9,3 měsíce v rameni s chemoterapií.



Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vs. chemoterapie a nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie v první linii léčby (CA209648)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a nivolumabu v kombinaci s chemoterapií byly hodnoceny v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii (CA209648). Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (ve věku 18 let nebo starší) s dříve neléčeným neresekovatelným pokročilým rekurentním nebo metastazujícím ESCC. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na status nádorové exprese PD-L1; úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Požadavkem bylo, aby pacienti měli skvamózní karcinom jícnu nebo skvamózní adenokarcinom jícnu, bez záměru chemoradiační a/nebo chirurgické léčby. Předchozí adjuvantní, neoadjuvantní nebo definitivní chemoterapie, radioterapie nebo chemoradioterapie byla povolena, pokud byla součástí režimu podaného s kurativním záměrem před zařazením do studie. Pacienti, kteří měli výchozí skóre fyzické výkonnosti  $\geq 2$ , symptomatické mozkové metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění, užívali systémové kortikosteroidy nebo imunosupresiva nebo pacienti s vysokým rizikem krvácení nebo pístělí v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí nádoru jícnu byli ze studie vyřazeni. Randomizace byla stratifikována na základě statusu PD-L1 na nádorových buňkách ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  nebo neznámý), regionu (jižní Asie vs. zbytek Asie vs. zbytek světa), stavu fyzické výkonnosti podle ECOG (0 vs. 1) a počtu orgánů s metastázami ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ).

Celkem 970 pacientů bylo randomizováno buď k nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ( $n = 325$ ), nivolumabu v kombinaci s chemoterapií ( $n = 321$ ) nebo k chemoterapii ( $n = 324$ ). Z nich 473 pacientů mělo úroveň nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$ , 158 bylo v rameni nivolumabu s ipilimumabem, 158 v rameni nivolumabu s chemoterapií a 157 v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s nivolumabem a ipilimumabem dostávali nivolumab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a pacienti v rameni s nivolumabem a chemoterapií dostávali nivolumab v dávce 240 mg každé 2 týdny ve dnech 1 a 15, fluoruracil v dávce 800 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně ve dnech 1 až 5 (po dobu 5 dnů) a cisplatinu v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 (4týdenního cyklu). Pacienti v rameni s chemoterapií obdrželi fluoruracil v dávce 800 mg/m<sup>2</sup>/den intravenózně ve dnech 1 až 5 (po dobu 5 dní) a cisplatinu v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> intravenózně v den 1 (4týdenního cyklu). Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Pacientům v rameni s nivolumabem a ipilimumabem, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků připisovaných ipilimumabu, bylo umožněno pokračovat v léčbě nivolumabem v monoterapii. Pacientům v rameni s nivolumabem a chemoterapií, u nichž byla ukončena buď léčba fluoruracilem a/nebo cisplatinou, bylo umožněno pokračovat v léčbě ostatními složkami léčebného režimu.

Charakteristiky při vstupu do studie byly obecně vyvážené napříč léčebnými skupinami. U pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$  byl medián věku 63 let (rozmezí: 26-85), 8,2 % bylo ve věku  $\geq 75$  let, 81,8 % byli muži, 73,1 % byli Asiaté a 23,3 % byli běloši. Pacienti měli histologicky potvrzený skvamózní karcinom (98,9 %) nebo adenoskvamózní karcinom (1,1 %) jícnu. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (45,2 %) nebo 1 (54,8 %).

*Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem vs. chemoterapie*

Primárním měřítkem účinnosti bylo PFS (podle BICR) a OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . Sekundární cílové parametry podle předem specifikované hierarchie testování zahrnovaly OS, PFS (podle BICR) a ORR (podle BICR) u všech randomizovaných pacientů. Hodnocení léčby bylo prováděno podle RECIST verze 1.1 každých 6 týdnů až do týdne 48 včetně a poté každých 12 týdnů.

V primární předem specifikované analýze s minimálním sledováním v délce 13,1 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$ . Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 39.

**Tabulka 39: Výsledky účinnosti u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq$  1 % (CA209648)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 158)</b>	<b>chemoterapie<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Poměr rizik (98,6% CI) <sup>b</sup>		0,64 (0,46; 0,90)
p-hodnota <sup>c</sup>		0,0010
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících <sup>d</sup>	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
<b>Přežití bez progresse<sup>e</sup></b>		
Případy	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Poměr rizik (98,5% CI) <sup>b</sup>		1,02 (0,73; 1,43)
p-hodnota <sup>c</sup>		0,8958
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících <sup>d</sup>	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
<b>Celkový výskyt odpovědí, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletní odpověď	28 (17,7)	8 (5,1)
Částečná odpověď	28 (17,7)	23 (14,6)
<b>Trvání odpovědi<sup>e</sup></b>		
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Rozpětí	1,4 <sup>+</sup> , 34,5 <sup>+</sup>	1,4 <sup>+</sup> , 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluorouracil a cisplatina.

<sup>b</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

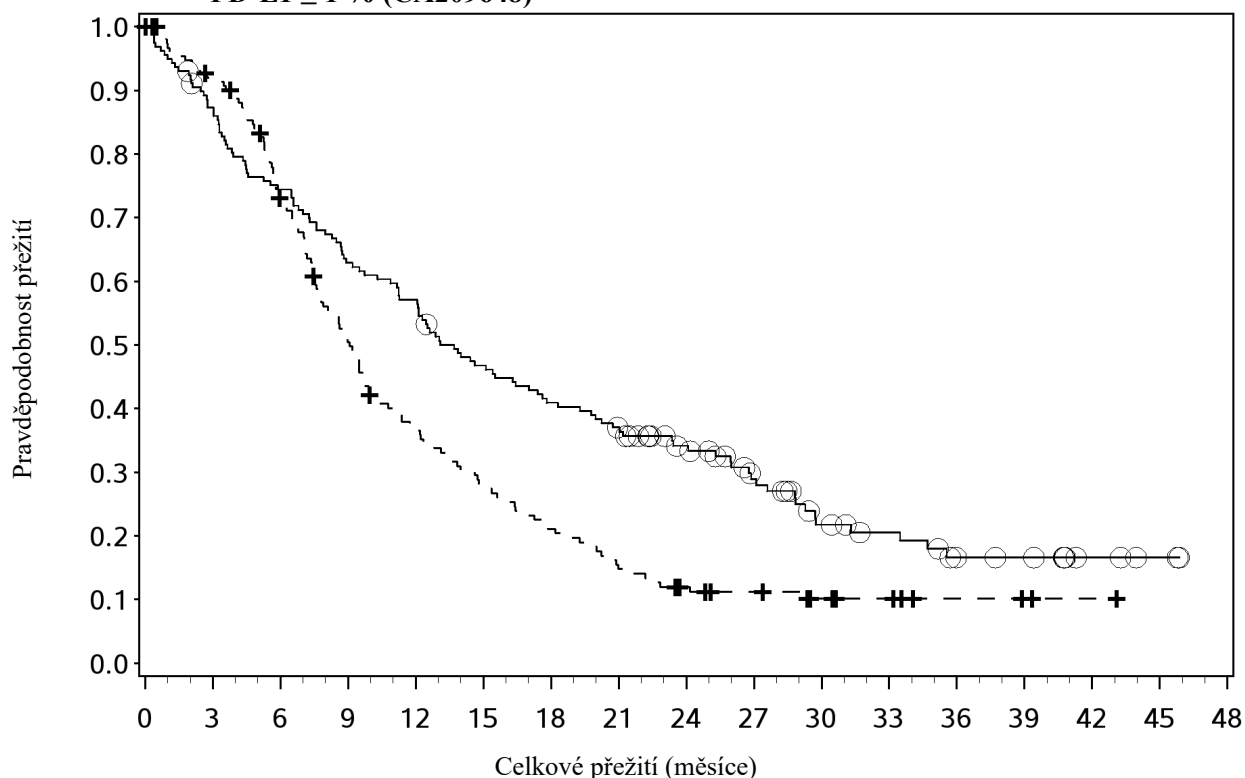
<sup>c</sup> Založeno na stratifikovaném oboustranném log-rank testu.

<sup>d</sup> Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

<sup>e</sup> Potvrzeno pomocí BICR.

V aktualizované deskriptivní analýze s minimálním sledováním v délce 20 měsíců byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Medián OS byl 13,70 měsíce (95% CI: 11,24; 17,41) pro nivolumab a ipilimumab vs. 9,07 měsíce (95% CI: 7,69; 10,02) pro chemoterapii (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Medián PFS byl 4,04 měsíce (95% CI: 2,40; 4,93) pro nivolumab a ipilimumab vs. 4,44 měsíce (95% CI: 2,89; 5,82) pro chemoterapii (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). ORR byl 35,4 % (95% CI: 28,0; 43,4) pro nivolumab a ipilimumab vs. 19,7 % (95% CI: 13,8; 26,8) pro chemoterapii. Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS s dobou minimálního následného sledování v délce 20 měsíců jsou uvedeny na obrázku 26.

**Obrázek 26: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapie

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (případy: 119/158), medián a 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Chemoterapie (případy: 130/157), medián a 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální sledování 20 měsíců

#### *Nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. chemoterapie*

Primárními měřítky účinnosti byly PFS (podle BICR) a OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . Sekundární cílové parametry podle předem specifikované hierarchie testování zahrnovaly OS, PFS (podle BICR) a ORR (podle BICR) u všech randomizovaných pacientů. Hodnocení léčby bylo prováděno podle RECIST verze 1.1 každých 6 týdnů až do týdne 48 včetně a poté každých 12 týdnů.

V primární předem specifikované analýze s minimálním sledováním v délce 12,9 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS u pacientů s úrovní nádorové exprese  $\geq 1\%$ . Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 40.

**Tabulka 40: Výsledky účinnosti u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq$  1 % (CA209648)**

	<b>nivolumab + chemoterapie (n = 158)</b>	<b>chemoterapie<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Poměr rizik (99,5% CI) <sup>b</sup>		0,54 (0,37; 0,80)
p-hodnota <sup>c</sup>		< 0,0001
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících <sup>d</sup>	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
<b>Přežití bez progresse<sup>e</sup></b>		
Případy	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Poměr rizik (98,5% CI) <sup>b</sup>		0,65 (0,46; 0,92)
p-hodnota <sup>c</sup>		0,0023
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících <sup>d</sup>	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
<b>Celková míra odpovědi, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletní odpověď <sup>f</sup>	26 (16,5)	8 (5,1)
Částečná odpověď <sup>f</sup>	58 (36,7)	23 (14,6)
<b>Trvání odpovědi<sup>e</sup></b>		
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>d</sup>	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Rozpětí	1,4 <sup>+</sup> ; 34,6	1,4 <sup>+</sup> ; 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluorouracil a cisplatina.

<sup>b</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

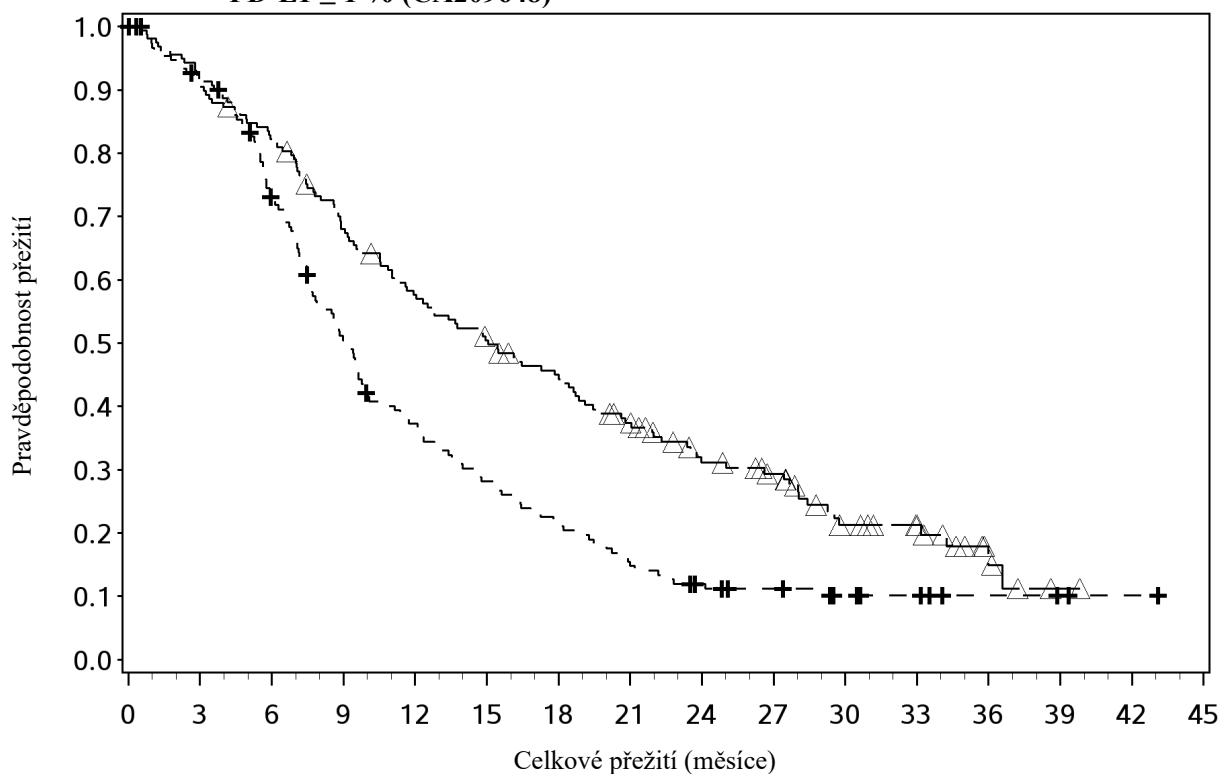
<sup>c</sup> Založeno na stratifikovaném oboustranném log-rank testu.

<sup>d</sup> Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

<sup>e</sup> Potvrzeno pomocí BICR.

V aktualizované deskriptivní analýze s minimálním sledováním v délce 20 měsíců, byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Medián OS byl 15,05 měsíce (95% CI: 11,93; 18,63) pro nivolumab a chemoterapii vs. 9,07 měsíce (95% CI: 7,69; 10,02) pro chemoterapii (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Medián PFS byl 6,93 měsíce (95% CI: 5,68; 8,35) pro nivolumab a chemoterapii vs. 4,44 měsíce (95% CI: 2,89; 5,82) pro chemoterapii (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR byl 53,2 % (95% CI: 45,1; 61,1) pro nivolumab a chemoterapii vs. 19,7 % (95% CI: 13,8; 26,8) pro chemoterapii. Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS a PFS s minimálním sledováním v délce 20 měsíců jsou uvedeny na obrázcích 27 a 28.

**Obrázek 27: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

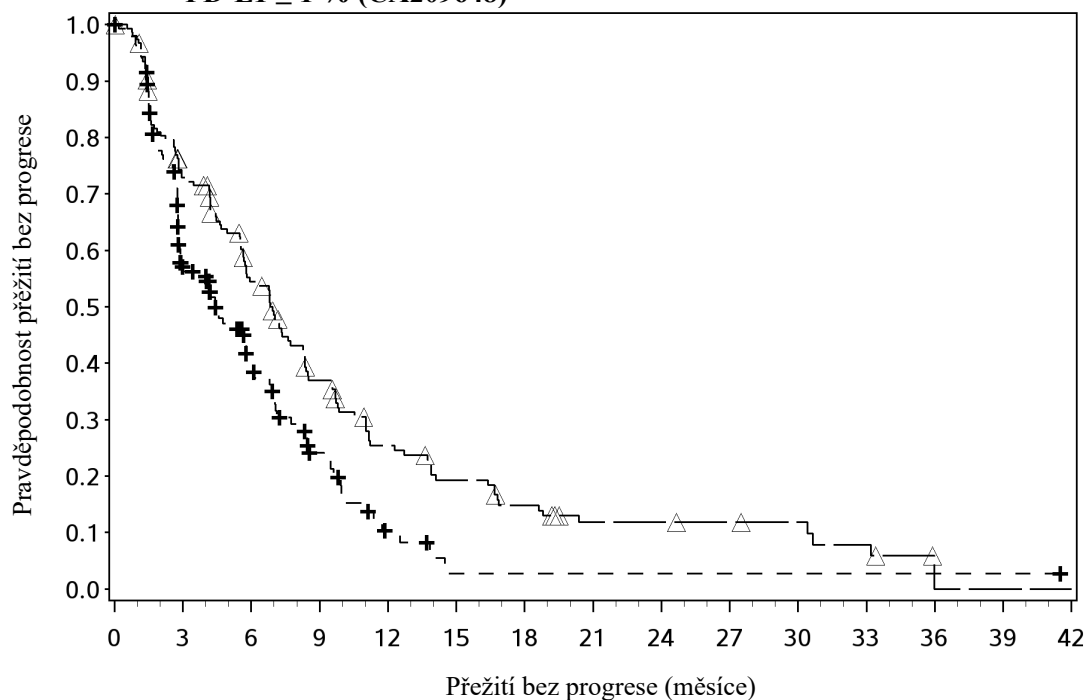
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chemoterapie (případy: 118/158), medián a 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Chemoterapie (případy: 130/157), medián a 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální sledování 20 měsíců

**Obrázek 28: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

---△--- Nivolumab + chemoterapie (případy: 123/158), medián a 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Chemoterapie (případy: 101/157), medián a 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální následné sledování 20 měsíců

#### *Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce*

Bezpečnost a účinnost monoterapie nivolumabem u adjuvantní léčby karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 (CA209577). Studie zahrnovala dospělé pacienty, kteří dostávali CRT, následovanou úplnou chirurgickou resekci karcinomu do 16 týdnů před randomizací a kteří měli reziduální patologické onemocnění potvrzené zkoušejícím s minimálně ypN1 nebo ypT1. Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , pacienti, kteří před operací nedostali souběžně CRT, s resekovatelným onemocněním stadia IV, aktivním autoimunitním onemocněním nebo se zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na úroveň exprese nádoru PD-L1.

Celkem bylo randomizováno 794 pacientů v poměru 2:1, kteří dostávali buď nivolumab v dávce 240 mg ( $n = 532$ ), nebo placebo ( $n = 262$ ). Pacientům byl nivolumab podáván intravenózně po dobu 30 minut každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté následovalo podávání nivolumabu v dávce 480 mg infuzí po dobu 30 minut každé 4 týdny počínaje 17. týdnem. Pacienti dostávali placebo po dobu 30 minut se stejným dávkovacím schématem jako u nivolumabu. Randomizace byla stratifikována podle stavu nádorového PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  nebo neurčitý nebo nehodnotitelný), patologického stavu lymfatických uzlin (pozitivní  $\geq ypN1$  vs. negativní ypN0) a histologie (skvamózní karcinom vs. adenokarcinom). Léčba pokračovala až do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 1 roku celkem. Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez onemocnění (DFS), hodnocené zkoušejícím, definované jako doba mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální, regionální nebo vzdálené od primárního resekování místa) nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastalo dříve. Pacienti na léčbě podstoupili vyšetření nádoru pro recidivu zobrazovací

metodou každých 12 týdnů po dobu 2 let a poté bylo provedeno minimálně jedno vyšetření každých 6 až 12 měsíců v letech 3 až 5.

Základní charakteristiky byly obecně mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku byl 62 let (rozpětí: 26-86) s 36 %  $\geq$  65 let a 5 %  $\geq$  75 let. Většina pacientů byli běloši (82 %) a muži (85 %). Výchozí stav ECOG skóre fyzické aktivity byl 0 (58 %) nebo 1 (42 %).

Při primární předem specifikované průběžné analýze (minimální doba sledování v délce 6,2 měsíce a medián doby sledování v délce 24,4 měsíce) studie prokázala statisticky významné zlepšení DFS u pacientů randomizovaných k nivolumabu ve srovnání s placebem. Medián DFS tak, jak byl zhodnocen zkoušejícím, byl 22,41 měsíce (95% CI: 16,62; 34,00) pro nivolumab versus 11,04 měsíce (95% CI: 8,34, 14,32) pro placebo, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p-value < 0,0003. Primární analýza DFS zahrnovala cenzorování s ohledem na novou protinádorovou léčbu. Výsledky DFS cenzorované i necenzorované s ohledem na novou protinádorovou léčbu byly konzistentní. V aktualizované deskriptivní analýze DFS s minimální dobou sledování v délce 14 měsíců a mediánem v délce 32,2 měsíce bylo zlepšení DFS potvrzeno. Výsledky účinnosti z této sekundární deskriptivní analýzy jsou uvedeny v tabulce 41 a na obrázku 29.

**Tabulka 41: Výsledky účinnosti (CA209577)**

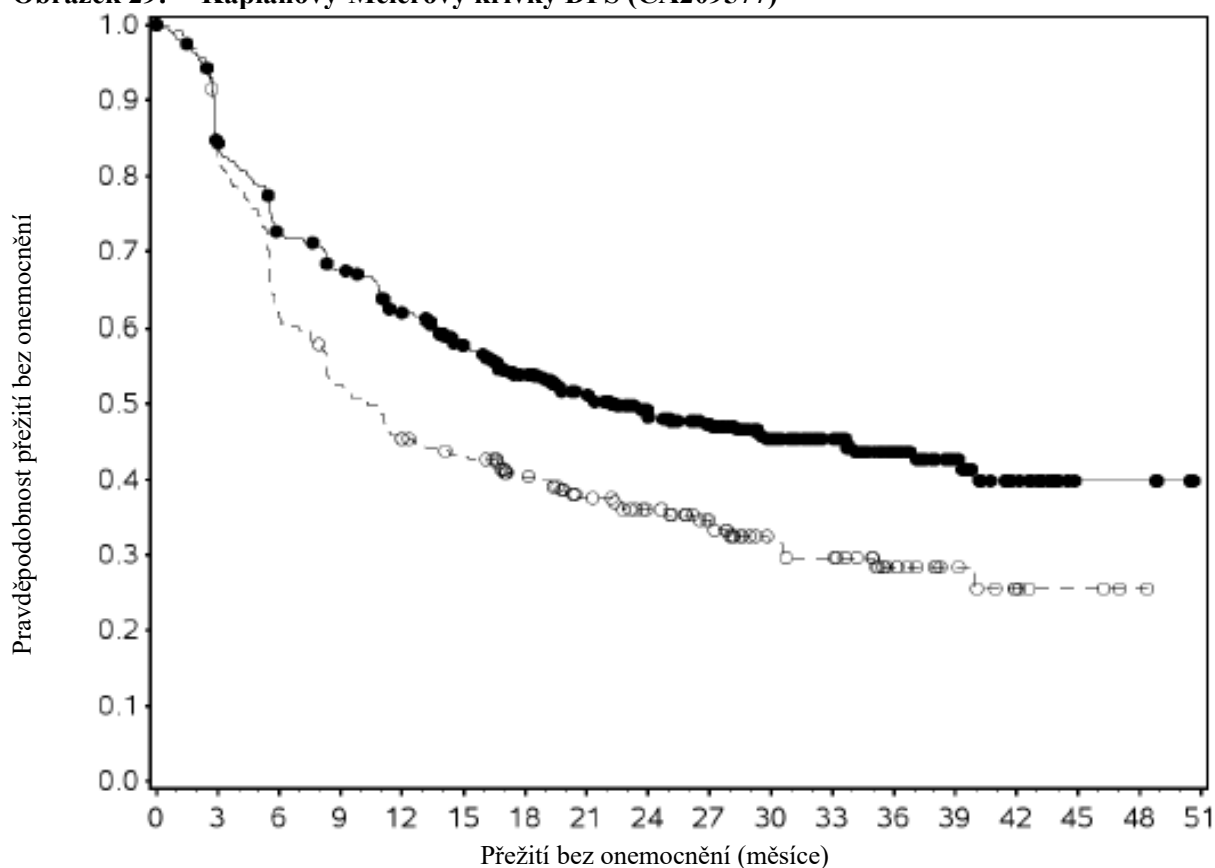
	<b>nivolumab (n = 532)</b>	<b>placebo (n = 262)</b>
<b>Přežití bez onemocnění<sup>a</sup> s minimální dobou sledování v délce 14 měsíců<sup>c</sup></b>		
Případy (%)	268 (50)	171 (65)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95% CI) (měsíce)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Výskyt (95% CI) v 12 měsících	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

<sup>a</sup> Odvozeno ze všech randomizovaných pacientů.

<sup>b</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>c</sup> Deskriptivní analýza na základě data cut-off:18/02/2021.

**Obrázek 29: Kaplanovy-Meierovy křivky DFS (CA209577)**



Počet pacientů v riziku

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 (případy: 268/532), medián a 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (případy: 171/262), medián a 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Založeno na data cut-off: 18/02/2021, minimální následné sledování 14 měsíců

Přínos v DFS byl pozorován bez ohledu na histologii a expresi PD-L1.

#### *Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu*

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v dávce v 240 mg každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií (dávka a dávkovací schéma nivolumabu zvolené v závislosti na použitém chemoterapeutickém režimu, viz níže) byla hodnocena v randomizované, otevřené studii fáze 3 (CA209649). Studie zahrnovala dospělé pacienty (ve věku 18 let a starší) s předchozím neléčeným pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu bez předchozí systémové terapie (včetně inhibitorů HER2) a ECOG skóre fyzické výkonnosti 0 nebo 1. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na status PD-L1 nádorových buněk a exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDX testu. Retrospektivní opětovné hodnocení statusu PD-L1 pomocí CPS bylo provedeno za užití vzorků nádorové tkáně barvených za účelem zjištění exprese PD-L1 použitých pro randomizaci. Pacienti s HER2-pozitivními tumory, výchozím skóre fyzické aktivity  $\geq 2$ , neléčenými metastázami centrálního nervového systému, aktivním potvrzeným nebo suspektním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Do studie bylo zařazeno celkem 643 pacientů s neurčeným statusem HER2 (40,3 % studijní populace). Randomizace byla stratifikována podle nádorového statusu PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ), regionu (Asie vs. USA vs. zbytek světa), ECOG skóre fyzické výkonnosti (0 vs. 1) a režimu chemoterapie. Chemoterapie se skládala



z režimu FOLFOX (fluoruracil, leukovorin a oxaliplatina) nebo režimu CapeOX (kapecitabin a oxaliplatina).

Celkem 1581 pacientů bylo randomizováno buď k užívání nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo k chemoterapii. Z toho 955 pacientů mělo PD-L1 CPS  $\geq 5$  %, 473 pacientů bylo v rameni s nivolumabem a chemoterapií a 482 pacientů v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s nivolumabem a chemoterapií obdrželi buď nivolumab v dávce 240 mg intravenózní infuzí v délce 30 minut v kombinaci s režimem FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> a fluoruracil 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 1. den a fluoruracil 1200 mg/m<sup>2</sup> intravenózně kontinuální infuzí po dobu 24 hodin denně nebo dle lokálních zvyklostí 1. nebo 2. den) každé 2 týdny nebo nivolumab v dávce 360 mg intravenózní infuzí po dobu 30 min v kombinaci s režimem CapeOX (oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> intravenózně 1. den a kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně 1.-14. den) každé 3 týdny. Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo v případě nivolumabu až 24 měsíců. U pacientů, kteří obdrželi nivolumab v kombinaci s chemoterapií a u kterých byla chemoterapie ukončena, byla povolena monoterapie nivolumabem v dávce 240 mg každé 2 týdny, 360 mg každé 3 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny až po dobu 24 měsíců od zahájení léčby. Hodnocení nádoru byla prováděna každých 6 týdnů až do týdne 48 (včetně) a poté každých 12 týdnů.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u léčebných skupin v zásadě vyvážené. U pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$  % činil medián věku 62 let (rozpětí: 18-90), 11 % pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let, 71 % byli muži, 25 % byli Asiaté a 69 % byli běloši. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (42 %) nebo 1 (58 %). Lokalizace tumoru byla následující: 70 % žaludek, 18 % gastroezofageální junkce a 12 % jícen.

Primárními kritérii účinnosti byly PFS (podle BICR) a OS hodnocené u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$  na základě PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundární cílové parametry účinnosti podle předem specifikované hierarchie testování byly OS u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 1$  a u všech randomizovaných pacientů; další cílové parametry zahrnovaly ORR (BICR) u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$  a všech randomizovaných pacientů. V primární předem specifikované analýze s minimální dobou sledování 12,1 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Medián OS byl 14,4 měsíce (95% CI: 13,1; 16,2) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 11,1 měsíce (95% CI: 10,0; 12,1) pro chemoterapii (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p < 0.0001). Medián PFS byl 7,69 měsíce (95% CI: 7,03; 9,17) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 6,05 měsíce (95% CI: 5,55; 6,90) pro chemoterapii (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p < 0.0001). ORR byl 60 % (95% CI: 55, 65) pro nivolumab v kombinaci s chemoterapií vs. 45 % (95% CI: 40, 50) pro chemoterapii.

Při aktualizované deskriptivní analýze s minimální dobou následného sledování v délce 19,4 měsíce, byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 42 a na obrázcích 30 a 31.

**Tabulka 42: Výsledky účinnosti u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$  (CA209649)**

	nivolumab + chemoterapie (n = 473)	chemoterapie (n = 482)
Minimální doba sledování 19,4 měsíce <sup>a</sup>		
<b>Celkové přežití</b>		
Případy	344 (73 %)	397 (82 %)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,69 (0,60; 0,81)	
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>c</sup>	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
<b>Přežití bez progresed</b>		
Případy	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>c</sup>	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	<b>nivolumab + chemoterapie (n = 473)</b>	<b>chemoterapie (n = 482)</b>
<b>Objektivní odpověď, n<sup>d,e</sup></b>	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Kompletní odpověď	12,2 %	6,7 %
Částečná odpověď	47,9 %	38,5 %
<b>Délka trvání odpovědi<sup>d,e</sup></b>		
Medián (95% CI) (měsíce) <sup>c</sup>	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

<sup>a</sup> Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 04/01/2021.

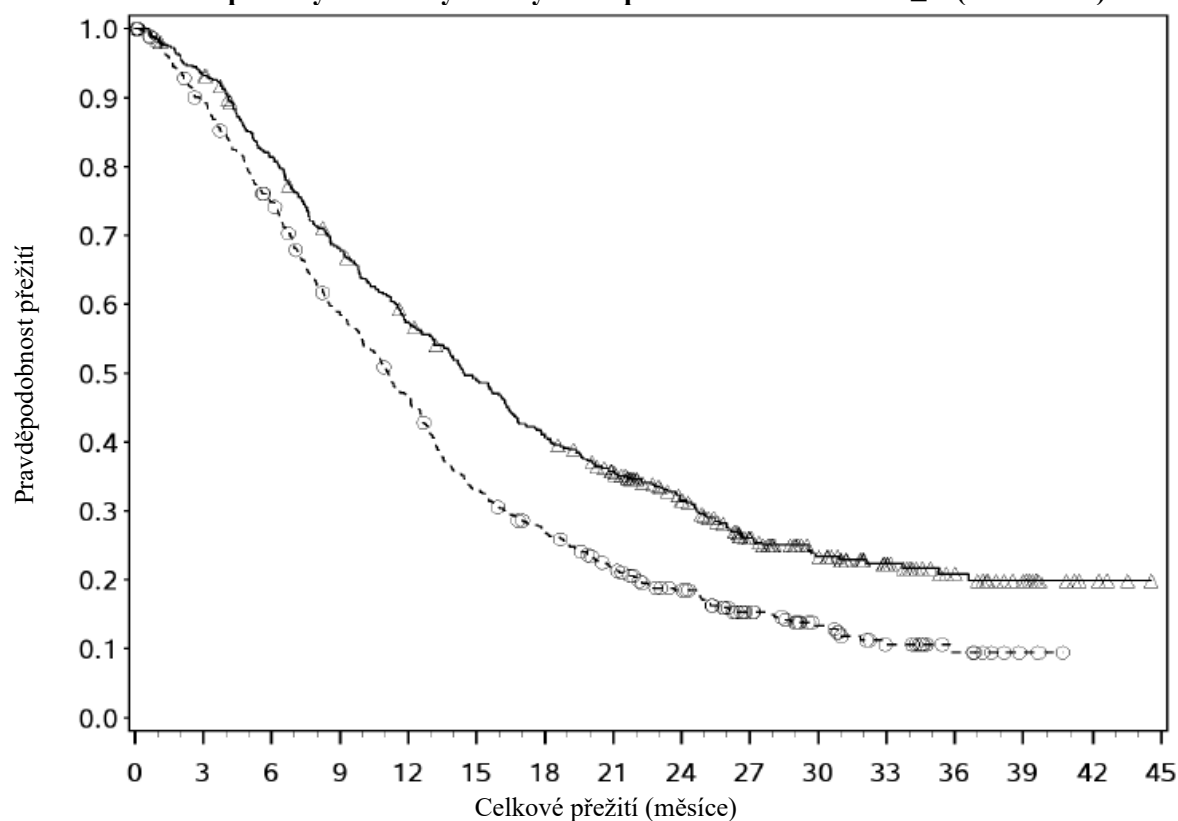
<sup>b</sup> Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.

<sup>c</sup> Kaplanův-Meierův odhadu.

<sup>d</sup> Potvrzeno pomocí BICR.

<sup>e</sup> Na základě pacientů s měřitelným onemocněním při vstupu do studie.

**Obrázek 30: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq$  5 (CA209649)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

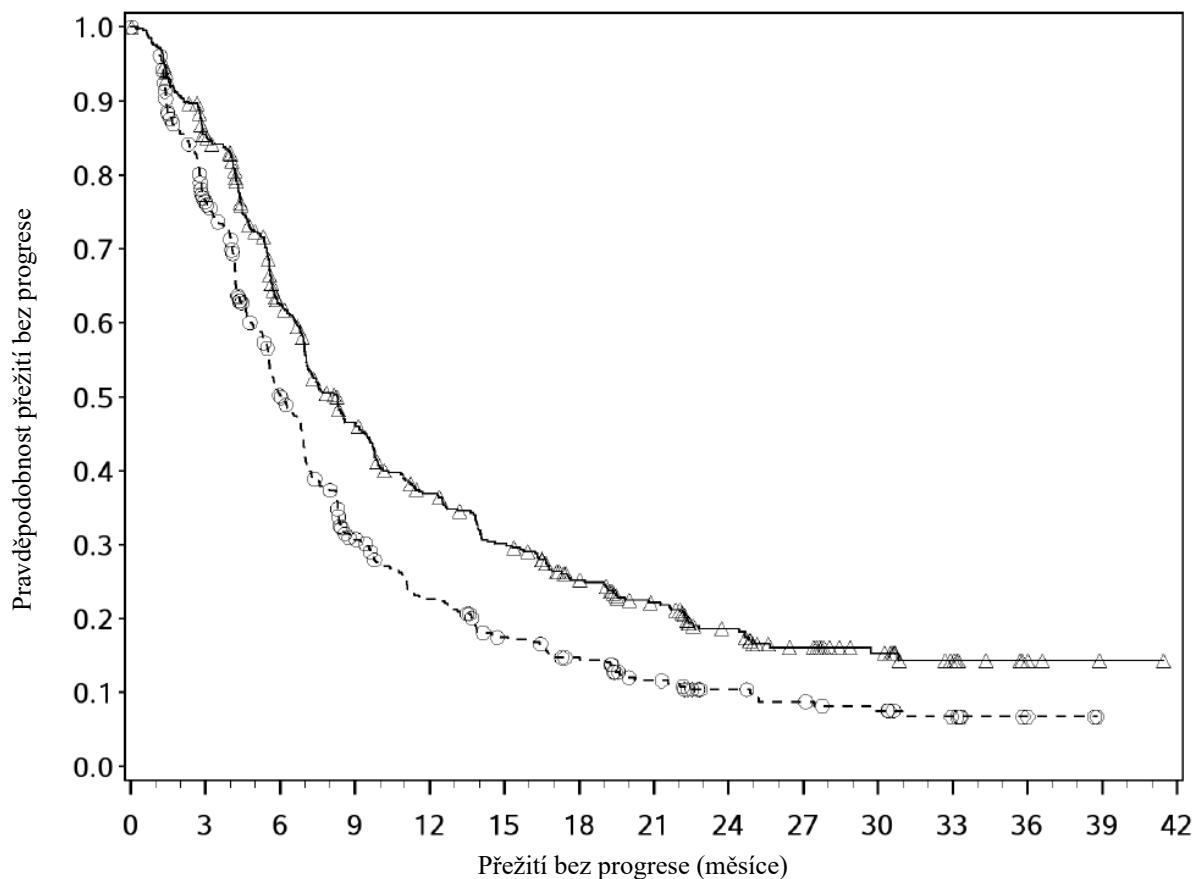
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chemoterapie (případy: 344/473), medián a 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Chemoterapie (případy: 397/482), medián a 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimální následné sledování 19,4 měsíce

**Obrázek 31: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 5$  (CA209649)**



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + chemoterapie

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

Chemoterapie

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

—△— Nivolumab + chemoterapie (případy: 342/473), medián a 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Chemoterapie (případy: 397/482), medián a 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimální následné sledování 19,4 měsíce

### Pediatrická populace

#### *Otevřená studie fáze 1/2 (CA209070)*

Studie CA209070 byla otevřená, jednoramenná studie fáze 1/2 pro potvrzení dávky a rozšíření dávky zkoumající nivolumab jako samostatný přípravek a v kombinaci s ipilimumabem u pediatrických a mladých dospělých pacientů s recidivujícími nebo refrakterními solidními nebo hematologickými nádory, včetně neuroblastomu, osteosarkomu, rhabdomyosarkomu, Ewingova sarkomu, pokročilého melanomu, cHL a ne Hodgkinského lymfomu (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Ze 126 léčených pacientů bylo 97 pediatrických pacientů ve věku od 12 měsíců do < 18 let. Z 97 pediatrických pacientů bylo 64 léčeno nivolumabem v monoterapii (3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny) a 33 pacientů bylo léčeno nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (nivolumab 1 mg/kg nebo 3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny po dobu prvních 4 dávek, poté nivolumab 3 mg/kg jako monoterapie každé 2 týdny). Pacienti dostávali buď nivolumab v monoterapii s mediánem 2 dávek (rozpětí: 1; 89), nebo nivolumab v kombinaci s ipilimumabem s mediánem 2 dávek (rozpětí: 1; 24). Hlavními primárními cílovými parametry byly bezpečnost, snášenlivost a protinádorová aktivita hodnocená pomocí deskriptivní analýzy ORR a OS.

Mezi 64 pediatrickými pacienty léčenými nivolumabem v monoterapii bylo 60 pacientů s hodnotitelnou odpovědí (melanom n = 1, solidní nádory n = 47 a hematologické nádory n = 12). U 48 pediatrických pacientů s melanomem nebo solidními nádory, u kterých bylo možné hodnotit odpověď, nebyla pozorována žádná objektivní odpověď. U 12 pediatrických pacientů s hematologickými nádory s hodnotitelnou odpovědí byla ORR 25,0 % (95% CI: 5,5; 57,2), včetně 1 kompletní odpovědi u cHL a 2 částečných odpovědí, jedné u cHL a druhé u NHL. V deskriptivních analýzách 64 pediatrických pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl medián OS 6,67 měsíce (95% CI: 5,98; NA); 6,14 měsíce (95% CI: 5,39; 24,67) u pacientů s melanomem nebo solidními nádory a nebyl dosažen u pacientů s hematologickými nádory.

U 30 pediatrických pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (pouze solidní nádory jiné než melanom), u kterých bylo možné hodnotit odpověď, nebyla pozorována žádná objektivní odpověď. U 33 pediatrických pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem byl v deskriptivní analýze medián OS 8,25 měsíce (95% CI: 5,45; 16,95).

#### *Otevřená studie fáze 1b/2 (CA209908)*

Studie CA209908 byla otevřená klinická studie fáze 1b/2 se sekvenčními rameny hodnotící nivolumab v monoterapii a nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u pediatrických pacientů a mladých dospělých s primárními nádory CNS s vysokým stupněm malignity, včetně difúzního vnitřního pontinního gliomu (DIPG), gliomů s vysokým stupněm malignity, meduloblastomu, ependymomu a dalších rekurentních podtypů nádorů CNS s vysokým stupněm malignity (např. pineoblastom, atypický teratoidní rhabdoidní tumor a embryonální nádory CNS). Ze 151 pediatrických pacientů (ve věku od  $\geq 6$  měsíců do  $< 18$  let) zařazených do studie bylo 77 léčeno nivolumabem v monoterapii (3 mg/kg každé 2 týdny) a 74 bylo léčeno nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem (nivolumab v dávce 3 mg/kg následovaný ipilimumabem v dávce 1 mg/kg, každé 3 týdny u prvních 4 dávek, následováno nivolumabem v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny). Primárními kritérii účinnosti byly OS v kohortě DIPG a PFS hodnocené zkoušejícím na základě kritérií RANO u všech ostatních typů nádorů. Medián OS v kohortě DIPG byl 10,97 měsíce (80% CI: 9,92; 12,16) u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a 10,50 měsíce (80% CI: 9,10; 12,32) u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem. U všech ostatních studovaných typů nádorů CNS u pediatrických pacientů se medián PFS pohyboval v rozmezí od 1,23 do 2,35 měsíce u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a 1,45 do 3,09 měsíce u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem. Ve studii nebyly pozorovány žádné objektivní odpovědi s výjimkou jednoho pacienta s ependymomem léčeného nivolumabem v monoterapii, který měl částečnou odpověď. Výsledky u OS, PFS a ORR pozorované ve studii CA209908 nenaznačují klinicky významný přínos ve srovnání s tím, co lze u těchto populací pacientů očekávat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s nivolumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních novotvarů lymfatické tkáně (informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2).

#### Bezpečnost a účinnost u starších pacientů

Celkově nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti či účinnosti mezi staršími ( $\geq 65$  let) a mladšími pacienty ( $< 65$  let). Data získaná sledováním pacientů se SCCHN, pacientů s adjuvantní léčbou melanomu a pacientů s adjuvantní léčbou EC nebo GEJC ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace. Data získaná sledováním pacientů s cHL ve věku 65 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů pro tuto populaci. Data získaná sledováním pacientů s MPM ukázala vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších (68 %, resp. 35 %) v porovnání se všemi pacienty, kteří dostávali nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (54 % resp. 28 %).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Nivolumab v monoterapii

Farmakokinetika (PK) nivolumabu je lineární v rozpětí dávek 0,1 až 10 mg/kg. Na základě populační PK analýzy údajů činily geometrický průměr clearance (CL), terminální biologický poločas a míra

průměrné expozice v ustáleném stavu při dávce 3 mg/kg nivolumabu každé dva týdny 7,9 ml/h, resp. 25,0 dní a 86,6 µg/ml.

Clearance nivolumabu u cHL pacientů byla přibližně o 32 % nižší než u pacientů s NSCLC. Počáteční CL nivolumabu u pacientů s adjuvantní léčbou melanomu byla nižší přibližně o 40 % a CL nivolumabu v ustáleném stavu nižší přibližně o 20 % ve srovnání s pokročilým melanomem. Bezpečnostní data, která jsou k dispozici, ukazují, že tyto poklesy CL nemají klinický význam.

Metabolická cesta nivolumabu nebyla plně charakterizována. U nivolumabu se očekává, že jeho degradace na malé peptidy a aminokyseliny skrze katabolické dráhy probíhá stejným způsobem jako u endogenní IgG.

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem

Pokud byl nivolumab v dávce 1 mg/kg podáván v kombinaci s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg, CL nivolumabu se zvýšila o 29 % a CL ipilimumabu se zvýšila o 9 %, což nebylo považováno za klinicky významné. Pokud byl podáván nivolumab 3 mg/kg v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg, zvýšila se CL nivolumabu o 1 % a CL ipilimumabu o 1,5 % klesla, ož nebylo považováno za klinicky významné.

V přítomnosti protilátek proti nivolumabu se CL nivolumabu zvýšila o 20 %, pokud byl podáván v kombinaci s ipilimumabem; CL ipilimumabu se zvýšila o 5,7 % za přítomnosti protilátek proti ipilimumabu. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií

Pokud byl nivolumab v dávce 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a se 2 cykly chemoterapie, CL nivolumabu klesla přibližně o 10 % a CL ipilimumabu se zvýšila přibližně o 22 %, což nebylo považováno za klinicky významné.

#### Zvláštní populace

Populační PK analýza ukázala, že není rozdíl v CL nivolumabu v závislosti na věku, pohlaví, rase, typu solidního tumoru a velikosti nádoru a poruše funkce jater. Ačkoli skóre ECOG, výchozí výskyt glomerulární filtrace (GFR), albumin, tělesná hmotnost a lehká porucha funkce jater měly vliv na CL nivolumabu, tento účinek nebyl klinicky významný.

#### *Pediatrická populace*

U monoterapie nivolumabem se očekává, že expozice nivolumabu u dospívajících ve věku od 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 50 kg, budou srovnatelné s expozicemi u dospělých pacientů při doporučené dávce. U dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg, se doporučuje dávkování podle tělesné hmotnosti.

U nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem se očekává, že expozice nivolumabu a ipilimumabu u dospívajících ve věku od 12 let budou srovnatelné s expozicemi u dospělých pacientů při doporučené dávce.

#### *Porucha funkce ledvin*

Vliv poruchy ledvin na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s lehkou (GFR < 90 a  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), střední (GFR < 60 a  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179), nebo těžkou (GFR < 30 a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) poruchou funkce ledvin oproti pacientům s normální funkcí ledvin (GFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Údaje od pacientů s těžkou poruchou ledvin jsou příliš omezené a neumožňují učinit pro tuto populaci nějaké závěry (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Účinek poruchy funkce jater na CL nivolumabu byl v populační PK analýze hodnocen u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $1,0 \times$  až  $1,5 \times$  ULN nebo AST > ULN podle definice jaterní dysfunkce Národního onkologického institutu; n = 92) oproti pacientům s normální

funkcí jater (celkový bilirubin a AST  $\leq$  ULN; n = 804). Nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v CL nivolumabu mezi pacienty s lehkou poruchou funkce jater a normální funkcí jater. Nivolumab nebyl studován u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin  $> 1,5 \times$  až  $3 \times$  ULN a jakékoli AST) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $> 3 \times$  ULN a jakékoli AST) (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Blokáda signalizace PD-L1 prokázala u myších modelů narušení této tolerance matky k plodu a tudíž zvýšení počtu potratů. Účinky nivolumabu na prenatalní a postnatalní vývoj byly hodnoceny u opic, které dostávaly nivolumab dvakrát týdně od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, při expozici osmkrát nebo 35krát vyšší, než jaká je pozorována při klinické dávce 3 mg/kg nivolumabu (podle AUC). Na počátku třetího trimestru byl pozorován nárůst potratů v závislosti na dávce a zvýšená novorozenecká úmrtnost.

Zbývající potomstvo nivolumabem léčených samic přežilo do plánovaného ukončení studie, bez klinických příznaků spojených s lékem, změn v normálním vývoji, účinků na hmotnost orgánů nebo makro- a mikroskopických patologických změn. Výsledky indexů růstu, stejně jako teratogenních, neurobehaviorálních, imunologických a klinických patologických parametrů během 6měsíčního postnatalního období byly srovnatelné s výsledky kontrolní skupiny. Nicméně vzhledem k mechanismu účinku nivolumabu, fetální expozice nivolumabu může zvýšit riziko vzniku chorob souvisejících s imunitním systémem nebo ovlivnit normální imunitní odpověď; choroby související s imunitním systémem byly pozorovány u myši s odstraněným genem pro receptor PD-1.

Studie fertility nebyly s nivolumabem provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu  
Chlorid sodný  
Mannitol (E 421)  
Kyselina pentetová  
Polysorbát 80 (E 433)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako infuze současně stejnou intravenózní linkou jako jiné léčivé přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička  
3 roky

### Po přípravě infuze

Byla prokázána následující chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (časy zahrnují dobu podávání přípravku):

Příprava infuze	Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím	
	Uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněno před světlem	Uchovávání při pokojové teplotě (≤ 25 °C) a pokojovém světle
Injekční roztok neředěný nebo naředěný roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)	30 dnů	24 hodin (z celkových 30 dnů uchovávání)
Injekční roztok naředěný roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %)	7 dnů	8 hodin (z celkových 7 dnů uchovávání)

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok, bez ohledu na rozpouštědlo, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 7 dnů při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin (z celkem 7 dnů uchovávání) při pokojové teplotě (≤ 25 °C). Během přípravy infuze je třeba dodržovat aseptická opatření a postupy (viz bod 6.6).

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě do 25 °C při pokojovém světle až po dobu 48 hodin.

Podmínky pro uchovávání po přípravě infuze viz bod 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

4 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a tmavě modrým odtrhovacím víčkem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a šedým odtrhovacím víčkem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

12 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a modrým odtrhovacím víčkem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a červeným matným odtrhovacím víčkem (hliník). Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu musí provádět vyškolený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

## Příprava a podání

### *Výpočet dávky*

K podání celkové dávky pacientovi může být třeba více než jedné injekční lahvičky koncentráту přípravku OPDIVO.

### *Nivolumab v monoterapii*

Předepsaná dávka pro dospělého pacienta je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost v závislosti na indikaci (viz bod 4.2).

Melanom (pokročilý nebo adjuvantní léčba) u dospívajících. Předepsaná dávka pro dospívající ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je 240 mg nebo 480 mg. Pro dospívající ve věku od 12 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg se předepsaná dávka uvádí v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat.

- Celková dávka nivolumabu v mg = tělesná hmotnost pacienta v kg × předepsaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentráту přípravku OPDIVO k přípravě dávky (ml) = celková dávka nivolumabu v mg dělená deseti (síla koncentráту přípravku OPDIVO je 10 mg/ml).

### *Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem*

Předepsaná dávka pro pacienta se udává v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat (viz výše).

### *Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u MPM*

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u ESCC*

Předepsaná dávka pro pacienta může být stanovena na základě tělesné hmotnosti (3 mg/kg) nebo se podává 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u resekovatelného NSCLC*

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u ESCC*

Předepsaná dávka pro pacienta je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu*

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg nebo 240 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií*

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem*

Předepsaná dávka pro pacienta je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### *Příprava infuze*

Když připravujete infuzi, věnujte pozornost zajištění aseptické manipulace.

Přípravek OPDIVO lze použít pro intravenózní podání buď:

- neředěný po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky; nebo
- po naředění podle následujících pokynů:
  - Konečná koncentrace infuze se má pohybovat v rozpětí mezi 1 a 10 mg/ml
  - Celkový objem infuze nesmí přesáhnout 160 ml. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nesmí celkový objem infuze přesáhnout 4 ml na kilogram tělesné hmotnosti.



Koncentrát přípravku OPDIVO se může ředit buď:

- injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pro injekce; nebo
- roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) pro injekce.

#### KROK 1

- Prohlédněte koncentrát přípravku OPDIVO, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila barva. Lahvičku neprotřepávejte. Koncentrát přípravku OPDIVO je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu či pokud obsahuje jiné částice než několik průsvitných až bílých částic, lahvičku zlikvidujte.
- Odeberte požadovaný objem koncentrátu OPDIVO pomocí vhodné sterilní stříkačky.

#### KROK 2

- Vstříkněte koncentrát do sterilní, prázdné skleněné lahvičky nebo intravenózní nádoby (PVC nebo polyolefin).
- Podle potřeby nařed'te injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Za účelem zjednodušení přípravy lze koncentrát přenést přímo do předplněného infuzního vaku obsahujícího odpovídající množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy 50 mg/ml (5%).
- Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

#### Podávání

Infuze přípravku OPDIVO se nesmí podávat jako intravenózní bolus nebo bolusová injekce.

Podávejte infuzi přípravku OPDIVO intravenózně po dobu 30 nebo 60 minut v závislosti na dávce.

Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako infuze současně ve stejné intravenózní lince s jinými látkami. Pro infuzi používejte oddělenou infuzní linku.

Používejte infuzní set a sériový, sterilní, apyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2-1,2 µm).

Infuze přípravku OPDIVO je kompatibilní s: PVC a polyolefinovými nádobami, skleněnými lahvemi, infuzními sety z PVC a in-line filtry s polyétersulfonovou membránou o velikosti pórů 0,2 µm až 1,2 µm.

Po podání dávky nivolumabu vypláchněte linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

#### Likvidace

Neuchovávejte nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublín 15, D15 T867  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/15/1014/001  
EU/1/15/1014/002  
EU/1/15/1014/003  
EU/1/15/1014/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. června 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irsko

### Název a adresa výrobce odpovědných za propouštění šarží

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečující osoby, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat nebo používat přípravek OPDIVO, budou mít přístup nebo jim bude poskytnuta karta pacienta.

- **Karta pacienta** má obsahovat tato klíčová sdělení:
- Léčba přípravkem OPDIVO může zvýšit riziko:
  - imunitně podmíněné pneumonitidy
  - imunitně podmíněné kolitidy
  - imunitně podmíněné hepatitidy
  - imunitně podmíněné nefritidy a renální dysfunkce
  - imunitně podmíněných endokrinopatií
  - imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky
  - ostatních imunitně podmíněných nežádoucích účinků.
- Znamky a příznaky bezpečnostního problému a kdy se poradit se zdravotnickým pracovníkem
- Kontaktní údaje na lékaře, který přípravek OPDIVO předepsal
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
1. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího vyjasnění příspěvku ipilimumabu k účinnosti a bezpečnosti kombinovaného režimu nivolumabu s ipilimumabem MAH provede a předloží výsledky randomizované klinické studie srovnávající účinnost a bezpečnost kombinace nivolumabu s ipilimumabem a monoterapie nivolumabem u dosud neléčených dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem se středním nebo vysokým rizikem a ve vhodném spektru úrovní exprese PD-L1. Tato studie má být provedena podle odsouhlaseného protokolu.	28. února 2026
2. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace účinnosti nivolumabu v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem jícnu nebo gastroezofageální funkce MAH předloží údaje o OS z druhé průběžné analýzy a finální OS analýzy studie fáze III CA209577.	30. června 2025
3. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace účinnosti nivolumabu v neoadjuvantní léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic MAH předloží údaje o OS z finální OS analýzy studie fáze 3 CA209816.	30. června 2025
4. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace účinnosti nivolumabu v adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu MAH předloží údaje o OS ze 2. IA a finální OS analýzy studie fáze 3 CA209274 v populaci s PD-L1 $\geq$ 1 %.	31. prosince 2027
5. Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace účinnosti nivolumabu v adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC MAH předloží údaje o OS z první průběžné OS analýzy studie fáze 3 CA20976K.	31. března 2029

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
nivolumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje nivolumabum 10 mg.  
Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 40 mg.  
Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 100 mg.  
Jedna 12ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 120 mg.  
Jedna 24ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 240 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, mannitol (E 421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml  
120 mg/12 ml  
240 mg/24 ml

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.  
Pouze pro jednorázové použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1014/001 40 mg injekční lahvička

EU/1/15/1014/002 100 mg injekční lahvička

EU/1/15/1014/003 240 mg injekční lahvička

EU/1/15/1014/004 120 mg injekční lahvička

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
nivolumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje nivolumabum 10 mg.  
Jedna 12ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 120 mg.  
Jedna 24ml injekční lahvička obsahuje nivolumabum 240 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný, mannitol (E 421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sterilní koncentrát

120 mg/12 ml  
240 mg/24 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.  
Pouze pro jednorázové použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1014/003 240 mg injekční lahvička

EU/1/15/1014/004 120 mg injekční lahvička

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

OPDIVO 10 mg/ml sterilní koncentrát  
nivolumabum  
i.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pouze pro jednorázové použití.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok nivolumabum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste po dobu léčby u sebe stále nosil(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek OPDIVO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OPDIVO používat
3. Jak se přípravek OPDIVO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek OPDIVO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek OPDIVO a k čemu se používá**

Přípravek OPDIVO se používá k léčbě:

- pokročilého melanomu (typ rakoviny kůže) u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let
- melanomu po úplném chirurgickém odstranění u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let (léčba po chirurgickém zákroku se nazývá adjuvantní)
- pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (typ rakoviny plic) u dospělých
- nemalobuněčného karcinomu plic (typ rakoviny plic) před chirurgickým odstraněním části orgánu u dospělých (léčba před operací se nazývá neoadjuvantní léčba)
- maligního (zhoubného) mezoteliomu pohrudnice (typ rakoviny, která postihuje výstelku hrudní dutiny) u dospělých
- pokročilého renálního karcinomu (pokročilé rakoviny ledvin) u dospělých
- klasického Hodgkinova lymfomu, který se znovu vrátil či neodpovídal na předchozí léčby, včetně autologní transplantace kmenových buněk (transplantace Vašich vlastních krvetvorných buněk) u dospělých
- pokročilého karcinomu hlavy a krku u dospělých
- pokročilého uroteliálního karcinomu (karcinomu močového měchýře a močových cest) u dospělých
- uroteliálního karcinomu (karcinomu močového měchýře a močových cest) po úplné resekci (operativním odstranění) u dospělých
- pokročilého kolorektálního karcinomu (rakoviny tlustého střeva nebo konečníku) u dospělých
- pokročilého karcinomu jícnu u dospělých
- ezofageálního karcinomu (rakoviny jícnu) nebo karcinomu gastroezofageální junkce (rakoviny v oblasti přechodu jícnu a žaludku) s přetrvávajícím onemocněním po léčbě chemoterapií a ozařováním následované operací u dospělých
- pokročilého adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu (rakoviny žaludku, oblasti přechodu jícnu a žaludku nebo jícnu) u dospělých.

Obsahuje léčivou látku nivolumab, což je monoklonální protilátka, druh proteinu (bílkoviny), který rozpoznává a váže se na specifickou cílovou látku v těle.

Nivolumab se váže na cílový protein, který se nazývá receptor programované buněčné smrti (PD-1), který může vypnout činnost T-buněk (druh bílých krvinek, které tvoří součást imunitního systému,

přirozené obrany organismu). Navázáním na PD-1 blokuje nivolumab tuto činnost a zabraňuje tak vypnutí T-buněk. To pomáhá zvýšit jejich aktivitu proti buňkám melanomu, nádoru plic, ledvin, rakovinným buňkám lymfomu, nádoru hlavy a krku, močového měchýře, tlustého střeva, konečníku, žaludku, jícnu nebo gastroezofageální junkce.

Přípravek OPDIVO může být podáván v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky. Je důležité si také přečíst příbalovou informaci těchto dalších přípravků. Pokud máte k těmto přípravkům jakékoli dotazy, obraťte se na svého lékaře.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek OPDIVO používat

### Nepoužívejte přípravek OPDIVO

- jestliže jste **alergický(á)** na nivolumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Obsah balení a další informace“). Jestliže si nejste jistý(á), **porad'te se se svým lékařem**.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku OPDIVO se porad'te se svým lékařem. Přípravek OPDIVO může způsobit:

- **potíže se srdcem**, jako jsou změny srdečního rytmu nebo srdeční frekvence nebo abnormální srdeční rytmus.
- **plicní potíže**, jako je obtížné dýchání nebo kašel. Tyto potíže mohou znamenat zánět plic (pneumonitidu nebo intersticiální plicní proces).
- **průjem** (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolicí) nebo příznaky **zánětu střev** (kolitidy), jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici.
- **zánět jater (hepatitidu)**. Znamky a příznaky hepatitidy mohou zahrnovat abnormální testy funkce jater, žloutnutí očí nebo kůže (žloutenku), bolest na pravé straně břicha nebo únavu.
- **zánět ledvin nebo ledvinové potíže**. Znamky a příznaky mohou zahrnovat abnormální testy funkce ledvin nebo snížené množství moči.
- **problémy se žlázami produkujícími hormony** (včetně hypofýzy (podvěsku mozkového), štítné žlázy, příštítných tělísek a nadledvin), které mohou mít dopad na funkci těchto žláz. Znamky a příznaky signalizující, že žlázy nefungují řádně, mohou zahrnovat vyčerpanost (extrémní únavu), změnu tělesné hmotnosti nebo bolest hlavy, snížené množství vápníku v krvi a poruchy zraku.
- **diabetes** (cukrovka) včetně závažného, někdy život ohrožujícího problému způsobeného kyselinou v krvi v důsledku diabetu (diabetická ketoacidóza). Příznaky mohou zahrnovat pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější potřebu močení, snížení tělesné hmotnosti, pocit únavy nebo potíže jasně myslet, nasládlý nebo ovocný zápach dechu, sladkou nebo kovovou chuť v ústech nebo odlišný zápach moči nebo potu, nevolnost nebo zvracení, bolest břicha a hluboké nebo rychlé dýchání.
- **zánět kůže**, který může vést k závažným kožním reakcím (známým jako toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom). Znamky a příznaky závažných kožních reakcí mohou zahrnovat vyrážku, svědění a odlupování kůže (může vést k úmrtí).
- **zánět svalů** jako je myokarditida (zánět srdečního svalu), myozitida (zánět svalů) a rabdomyolýza (ztuhlost svalů a kloubů, svalová křeč). Znamky a příznaky mohou zahrnovat bolest svalů, ztuhlost, slabost, bolest na hrudi nebo těžkou únavu.
- **odmítnutí transplantovaného pevného orgánu**
- **reakci štěpu proti hostiteli**
- **hemofagocytující lymfocytóza**: Vzácné onemocnění, při němž Váš imunitní systém vytváří příliš mnoho jinak normálních buněk bojujících s infekcí, které se nazývají histiocyty a lymfocyty. Příznaky zahrnují zvětšená játra a/nebo slezinu, kožní vyrážku, zvětšené mízní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, ledvinové abnormality a srdeční problémy.

**Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže máte nebo zhoršují-li se kterékoli z těchto známek nebo příznaků. Nepokoušejte se sám (sama) léčit příznaky jinými léky.** Váš lékař Vám může

- dát jiné léky, aby zabránil komplikacím a omezil příznaky,



- vysadit příští dávku přípravku OPDIVO,
- nebo léčbu přípravkem OPDIVO zcela ukončit.

Prosím povšimněte si, že tyto známky a příznaky se mohou **někdy** objevit **se zpožděním**, a mohou se rozvinout týdny nebo měsíce po poslední dávce. Před léčbou lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. Během léčby budou také prováděny **krevní testy**.

**Než dostanete přípravek OPDIVO, porad'te se s lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:**

- trpíte **autoimunitním onemocněním** (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky);
- máte **oční melanom**;
- Vám byl dříve podáván ipilimumab, jiný lék k léčbě melanomu, a měl(a) jste kvůli tomuto léku **vážné nežádoucí účinky**;
- jste byl(a) informována, že se **nádorové onemocnění rozšířilo do mozku**;
- jste v minulosti měl(a) **zánět plic**;
- Vám byly dříve podávány **léky k potlačení imunitního systému**.

**Komplikace po transplantaci kmenových buněk, u které se používají kmenové buňky dárce (alogenní) po léčbě přípravkem OPDIVO.** Tyto komplikace mohou být závažné a mohou vést k úmrtí. Lékař Vás bude sledovat kvůli možným příznakům komplikací, pokud podstupujete alogenní transplantaci kmenových buněk.

### **Děti a dospívající**

Přípravek OPDIVO se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, kromě dospívajících ve věku od 12 let s melanomem.

### **Další léčivé přípravky a přípravek OPDIVO**

**Předtím, než Vám bude podán přípravek OPDIVO, informujte svého lékaře,** pokud užíváte některé léky, které potlačují funkci imunitního systému, jako jsou kortikosteroidy, protože tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku OPDIVO. Nicméně jakmile jste léčen(a) přípravkem OPDIVO, Váš lékař Vám může předepsat kortikosteroidy, aby se zmírnily projevy nežádoucích účinků, které se mohou objevit během léčby, a nebude to mít vliv na účinek přípravku.

**Informujte svého lékaře** o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

**Neužívejte** během své léčby **žádné jiné léky**, aniž byste se nejdříve poradil(a) s lékařem.

### **Těhotenství a kojení**

**Informujte svého lékaře,** jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, plánujete otěhotnění nebo kojíte.

**Nepoužívejte přípravek OPDIVO, jste-li těhotná,** pokud Vám to lékař výslovně neřekne. Účinky přípravku OPDIVO u těhotných žen nejsou známy, ale je možné, že léčivá látka nivolumab by mohla poškodit nenarozené dítě.

- Jste-li žena, která by mohla otěhotnět, musíte po dobu léčby přípravkem OPDIVO a ještě alespoň 5 měsíců po podání poslední dávky přípravku OPDIVO používat **účinnou antikoncepci**.
- Jestliže otěhotníte během používání přípravku OPDIVO, **informujte svého lékaře**.

Není známo, zda se přípravek OPDIVO vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. **Zptejte se svého lékaře,** zda můžete kojit během nebo po léčbě přípravkem OPDIVO.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek OPDIVO nebo přípravek OPDIVO v kombinaci s ipilimumbem má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje; provádějte však tyto činnosti s opatrností, dokud si nebudete jistý(á), že na Vás přípravek OPDIVO nemá nežádoucí účinky.

### **Přípravek OPDIVO obsahuje sodík**

Pokud držíte dietu s nízkým obsahem sodíku (s nízkým obsahem soli), **informujte svého lékaře,** než Vám bude přípravek OPDIVO podán. Tento přípravek obsahuje 2,5 mg sodíku (hlavní složka

kuchyňské soli) v jednom ml koncentrátu. Přípravek OPDIVO obsahuje 10 mg sodíku ve 4ml lahvičce, 25 mg sodíku v 10ml lahvičce, 30 mg sodíku ve 12ml lahvičce nebo 60 mg sodíku ve 24ml lahvičce, což odpovídá 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % nebo 3 % doporučené maximální denní dávky sodíku pro dospělého.

Tyto klíčové informace z příbalové informace naleznete rovněž v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od lékaře. Je důležité, abyste měl(a) tuto kartu pacienta u sebe a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečovateli.

### **3. Jak se přípravek OPDIVO používá**

#### **Kolik přípravku OPDIVO dostanete**

Pokud dostáváte přípravek OPDIVO samostatně, je doporučená dávka buď 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny v závislosti na indikaci.

Pokud se přípravek OPDIVO podává samostatně k léčbě rakoviny kůže u dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg, je doporučená dávka 240 mg podávaná každé 2 týdny nebo 480 mg podávaná každé 4 týdny. U dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučená dávka buď 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti podávané každé 2 týdny, nebo 6 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti podávané každé 4 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě rakoviny kůže u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 1 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti pro první 4 dávky (fáze kombinované léčby). Dále se podává doporučená dávka 240 mg přípravku OPDIVO (fáze léčby jedním přípravkem) každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 50 kg, nebo 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti podávané každé 2 týdny, nebo 6 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti podávané každé 4 týdny u dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilé rakoviny ledvin, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti pro první 4 dávky (fáze kombinované léčby). Dále je doporučená dávka 240 mg přípravku OPDIVO každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny (fáze léčby jedním přípravkem).

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilé rakoviny tlustého střeva nebo konečníku, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti pro první 4 dávky (fáze kombinované léčby). Dále je doporučená dávka 240 mg přípravku OPDIVO každé 2 týdny (fáze léčby jedním přípravkem).

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě maligního mezoteliomu pohrudnice, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 360 mg každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého karcinomu jícnu, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 3 mg nivolumabu na kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 360 mg každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě neoadjuvantní léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 360 mg každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě pokročilého karcinomu jícnu, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě pokročilého adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 360 mg každé 3 týdny nebo 240 mg každé 2 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě uroteliálního karcinomu, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 360 mg nivolumabu každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, po nichž následuje monoterapie nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny **nebo** 480 mg každé 4 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic, je doporučená dávka přípravku OPDIVO 360 mg každé 3 týdny. Po dokončení 2 cyklů chemoterapie se přípravek OPDIVO podává v kombinaci s ipilimumabem, doporučená dávka přípravku OPDIVO je 360 mg každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem k léčbě pokročilého karcinomu ledvin, je doporučená dávka 240 mg přípravku OPDIVO každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny.

V závislosti na Vaší dávce bude patřičné množství přípravku OPDIVO před použitím naředěno injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). Pro dosažení požadované dávky se může použít i více než jedna lahvička přípravku OPDIVO.

### **Jak se přípravek OPDIVO podává**

Léčbu přípravkem OPDIVO budete dostávat v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

Přípravek OPDIVO budete dostávat jako infuzi (kapačku) do žíly (intravenózně, nitrožilně) po dobu 30 nebo 60 minut každé 2 týdny nebo 4 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte. Lékař Vám bude podávat přípravek OPDIVO tak dlouho, dokud z něho budete mít prospěch nebo dokud budete léčbu snášet.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě rakoviny kůže, pokročilé rakoviny ledvin nebo pokročilé rakoviny tlustého střeva nebo konečníku, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek (fáze kombinované léčby). Poté budete dostávat infuzi po dobu 30 nebo 60 minut každé 2 týdny nebo 4 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte (fáze léčby jedním přípravkem).

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě maligního mezoteliomu pohrudnice, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého karcinomu jícnu, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 2 nebo 3 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k neoadjuvantní léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě pokročilého karcinomu jícnu, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 2 nebo 4 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě pokročilého adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 3 týdny nebo každé 2 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s chemoterapií k léčbě uroteliálního karcinomu, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 2, 3 nebo 4 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic, budete dostávat infuzi po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s kabozantinibem, budete dostávat infuzi po dobu 30 nebo 60 minut každé 2 týdny nebo 4 týdny, v závislosti na dávce, kterou dostáváte.

#### **Jestliže vynecháte dávku přípravku OPDIVO**

Je velmi důležité, abyste dodržoval(a) všechny termíny k podávání přípravku OPDIVO. Jestliže některý termín nestihnete, zeptejte se svého lékaře, na kdy se má naplánovat další dávka.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek OPDIVO**

Ukončení léčby může zastavit účinek léku. Nepřerušujte léčbu přípravkem OPDIVO, dokud toto neproberete se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se Vaší léčby nebo používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

Pokud je přípravek OPDIVO podáván v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky, dostanete nejprve OPDIVO, potom další přípravek.

Seznamte se s příbalovou informací i pro tyto ostatní přípravky, abyste porozuměli užívání těchto přípravků. Pokud máte jakékoliv dotazy týkající se těchto přípravků, obraťte se prosím, na svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař s Vámi tyto účinky prodiskutuje a vysvětlí Vám rizika a přínosy léčby.

**Sledujte důležité příznaky zánětu.** Přípravek OPDIVO působí na Váš imunitní systém a může způsobit zánět v určitých částech těla. Zánět může způsobit závažné poškození Vašeho těla a některé zánětlivé stavy mohou být život ohrožující a potřebovat léčbu nebo vysazení přípravku OPDIVO.

**U samotného přípravku OPDIVO** byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

#### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)**

- infekce horních cest dýchacích
- snížení počtu červených krvinek (které přenášejí kyslík), bílých krvinek (které jsou důležité v boji s infekcí) nebo krevních destiček (buňky, které pomáhají srážet krev)
- snížená chuť k jídlu, vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- bolest hlavy
- dušnost (dyspnoe), kašel
- průjem (vodnatá, řídká nebo měkká stolice), zvracení, pocit na zvracení, bolest břicha, zácpa
- vyrážka na kůži někdy s puchýři, svědění
- bolest svalů, kostí (muskuloskeletální bolest) a kloubů (artralgie)
- pocity únavy nebo slabosti, horečka

#### **Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)**

- zápal plic (pneumonie), zánět průdušek (bronchitida)
- reakce spojené s infuzí léku, alergická reakce, (včetně život ohrožující alergické reakce)
- nedostatečná funkce štítné žlázy (což může způsobit únavu nebo zvyšování tělesné hmotnosti), nadměrná činnost štítné žlázy (což může vést ke zrychlenému pulzu, pocení a ztrátě tělesné hmotnosti), otok štítné žlázy
- dehydratace, snížení tělesné hmotnosti, nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)
- zánět nervů (způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo pálení paží a nohou), závratě

- rozmazané vidění, suché oči
- zvýšená tepová frekvence, abnormální srdeční rytmus
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- zánět plic (pneumonitida, charakterizovaný kašlem a obtížným dýcháním), tekutina v plicích
- zánět střev (kolitida), vředy a opary v ústech (zánět sliznice dutiny ústní), sucho v ústech
- skvrny se změněnou barvou kůže (vitiligo), suchá kůže, začervenání kůže, neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů
- zánět kloubů (artritida)
- selhání ledvin (včetně náhlé ztráty funkce ledvin)
- bolest, bolest na hrudi, otok (edém)

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)**

- zvýšení počtu některých bílých krvinek
- chronická onemocnění spojená s hromaděním zánětlivých buněk v různých orgánech a tkáních, nejčastěji v plicích (sarkoidóza)
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami (žlázy uložené nad ledvinami), nedostatečná funkce (hypopituitarismus) nebo zánět (hypofyzitida) podvěsku mozkového (hypofýza), žlázy uložené na bázi lebky, cukrovka (diabetes mellitus)
- zvýšená kyselost krve (metabolická acidóza)
- poškození nervů způsobující necitlivost a slabost (polyneuropatie), zánět nervů způsobený tím, že tělo tvoří látky poškozující vlastní orgány, což způsobuje necitlivost, slabost, brnění nebo palčivou bolest (autoimunitní neuropatie)
- zánět oka (který způsobuje bolest a zarudnutí)
- zánět srdečního svalu, zánět srdečního obalu a hromadění tekutiny kolem srdce (onemocnění osrdečníku), změny srdečního rytmu nebo frekvence
- tekutina v plicích
- zánět slinivky břišní (pankreatitida), zánět žaludku (gastritida)
- zánět jater (hepatitida), ucpání žlučových (cholestáza)
- kožní onemocnění se zesílenými červenými skvrnami na kůži, často se stříbřitými šupinami (psoriáza, lupénka); stav kůže na obličeji, kdy jsou nos a tváře neobvykle červené (rosacea, růžovka), závažné onemocnění kůže, které způsobuje červené, často svědící skvrny, podobné spalničkové vyrážce, které začíná na končetinách a někdy na obličeji a zbytku těla (erythema multiforme), kopřivka (svědivá, vystouplá vyrážka)
- zánět svalů způsobující bolest nebo ztuhlost (polymyalgia rheumatica)

#### **Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)**

- dočasný a vratný neinfekční zánět ochranných obalů mozku a míchy (aseptická meningitida)
- onemocnění způsobující zánět nebo zvětšení lymfatických (mízních) uzlin (Kikuchiho lymfadenitida)
- kyselina v krvi zapříčiněná cukrovkou (diabetická ketoacidóza), snížená funkce příštítných tělísek
- přechodný zánět nervů, který způsobuje bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom); ztráta ochranného pouzdra nervových vláken (demyelinizace); stav, kdy dochází ke svalové slabosti a snadnému vyčerpání (myastenický syndrom), zánět mozku
- zánětlivé postižení žil
- vřed tenkého střeva
- závažné odlupování kůže (toxická epidermální nekrolýza nebo Stevensův-Johnsonův syndrom), které případně vede k úmrtí
- onemocnění, kdy imunitní systém napadá žlázy produkující tělní tekutiny, jako jsou slzy nebo sliny (Sjogrenův syndrom), svalová bolest, svalová citlivost a slabost nezpůsobené cvičením (myopatie), zánět svalů (myozitida), ztuhlost svalů a kloubů, svalová křeč (rabdomyolýza)
- zánět ledvin, zánět močového měchýře; známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v dolní polovině břicha
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

**Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit):**

- stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících proti infekci zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou způsobovat různé příznaky (hemofagocytyující lymfohistiocytóza)
- odhojení transplantovaného solidního (pevného) orgánu
- skupina metabolických komplikací po nádorové léčbě charakterizovaná vysokou hladinou draslíku a fosfátů v krvi a nízkou hladinou vápníku (syndrom nádorového rozpadu)
- zánětlivé onemocnění (s největší pravděpodobností autoimunitního původu) postihující oči, kůži a membrány ucha, mozků a míchy (Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom)
- bolest, necitlivost, brnění nebo slabost v horních nebo dolních končetinách; problémy s močovým měchýřem nebo střevy, včetně častější potřeby močení, úniku moči, potíží s močením a zácpy (myelitida / transverzální myelitida)
- změny kdekoli na kůži a/nebo v oblasti genitálu spojené s vysušením, ztenčením, svěděním a bolestí (lichen sclerosus nebo jiná lichenoidní onemocnění)

**U přípravku OPDIVO v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky** byly hlášeny tyto nežádoucí účinky (frekvence a závažnost nežádoucích účinků se může lišit podle kombinace užívaných protinádorových léků):

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)**

- infekce horních cest dýchacích
- snížený počet červených krvinek (které přenášejí kyslík), bílých krvinek (které jsou důležité pro boj s infekcí), nebo krevních destiček (buněk napomáhajících srážení krve)
- nedostatečná funkce štítné žlázy (což může způsobit únavu nebo zvyšování tělesné hmotnosti), zvýšená činnost štítné žlázy (může vést ke zrychlenému pulzu, pocení a ztrátě tělesné hmotnosti)
- snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, snížené hladiny albuminu v krvi, vysoká (hyperglykemie) nebo nízká (hypoglykemie) hladina cukru v krvi
- zánět nervů (způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo pálení paží a nohou), bolest hlavy, závratě, změněné vnímání chuti
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- ztížené dýchání (dušnost), kašel, abnormální barva hlasu (dysfonie)
- průjem (vodnatá, řídká nebo měkká stolice), zácpa, zvracení, pocit na zvracení, bolest břicha, vředy a opary v ústech (zánět sliznice dutiny ústní), trávicí obtíže (dyspepsie)
- vyrážka na kůži někdy s puchýři, svědění, bolest rukou nebo chodidel: vyrážka nebo zarudnutí kůže, brnění a citlivost vedoucí k symetrickému zarudnutí, otoku a bolesti primárně na dlani ruky nebo chodidle nohy (syndrom palmoplantární erytrodysestie)
- bolest kloubů (artralgie), bolest svalů a kostí (muskuloskeletální bolest), svalové křeče
- přemíra bílkoviny v moči
- pocity únavy nebo slabosti, horečka, otok (edém)

**Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)**

- zápal plic (pneumonie), zánět průdušek (bronchitida), zánět oka (zánět spojivek)
- zvýšení počtu některých bílých krvinek, snížení počtu neutrofilů provázené horečkou
- alergická reakce, reakce spojené s infuzí léku
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami (žlázy uložené nad ledvinami), nedostatečná funkce (hypopituitarismus) nebo zánět (hypofyzitida) podvěsku mozkového (hypofýza), žlázy uložené na bázi lebky, otok štítné žlázy, diabetes (cukrovka)
- dehydratace (nedostatek vody v těle), snížené hodnoty fosfátů v krvi
- pocit necitlivosti a brnění (parestie)
- vnímání neustálého zvuku v uchu, ačkoliv žádný zvuk neexistuje (ušní šelest)
- rozmazané vidění, suché oko
- zvýšená tepová frekvence, abnormální tepová frekvence, zánětlivé onemocnění krevních cév
- tvorba krevní sraženiny v cévě (trombóza)
- zánět plic (pneumonitida), charakterizovaný kašlem a obtížným dýcháním, tekutina kolem plic, krevní sraženiny, krvácení z nosu

- zánět střev (kolitida), zánět slinivky břišní (pankreatitida), sucho v ústech, zánět žaludku (gastritida), bolest v ústech, hemoroidy
- zánět jater
- skvrny se změněnou barvou kůže (zahrnující vitiligo), zarudnutí kůže, neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů, změna barvy vlasů, kopřivka (svědivá vyrážka), změny zbarvení nebo abnormální ztmavnutí kůže (hyperpigmentace kůže), suchá kůže
- zánět kloubů (artritida), svalová slabost, bolest svalů
- selhání ledvin (včetně náhlé ztráty funkce ledvin)
- bolest, bolest na hrudi, zimnice
- celkový pocit nemoci (malátnost)

### **Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)**

- kyselina v krvi zapříčiněná cukrovkou (diabetická ketoacidóza)
- zvýšená hladina kyseliny v krvi
- přechodný zánět nervů, který způsobuje bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom); poškození nervů způsobující necitlivost a slabost (polyneuropatie), obrna lýtkového nervu, záněty nervů způsobené tím, že tělo tvoří látky poškozující vlastní orgány, které způsobují necitlivost, slabost, brnění nebo palčivou bolest (autoimunitní neuropatie); svalová slabost a únava bez atrofie (*myasthenia gravis* nebo myastenický syndrom),
- zánět mozku
- zánět oka (který způsobuje bolest a zarudnutí)
- změny srdečního rytmu nebo frekvence, snížená srdeční frekvence, zánět srdečního svalu
- proděravění střeva, zánět dvanáctníku, pálení nebo bolestivý pocit na jazyku (glosodynie)
- závažné odlupování kůže (Stevensův-Johnsonův syndrom), které případně vede k úmrtí, kožní onemocnění se zesílenými červenými skvrnami na kůži, často se stříbřitými šupinami (psoriáza, lupénka), závažné onemocnění kůže, které způsobuje červené, často svědicí skvrny, podobné spalničkové vyrážce, které se začnou objevovat na končetinách a někdy na obličeji a zbytku těla (erythema multiforme)
- svalová citlivost nebo slabost nezpůsobené cvičením (myopatie), zánět svalů (myozitida), ztuhlost svalů a kloubů, zánět svalů způsobující bolest a ztuhlost (polymyalgia rheumatica), poškození kostí v čelisti, abnormálně vzniklé propojení mezi dvěma tkáněmi v těle, jako např. orgánem, cévou nebo jinou strukturou (pístěl)
- zánět ledvin, zánět močového měchýře. Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v dolní polovině břicha.

### **Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)**

- dočasný a vratný neinfekční zánět ochranných obalů mozku a míchy (aseptická meningitida)
- chronická onemocnění spojená s hromaděním zánětlivých buněk v různých orgánech a tkáních, nejčastěji v plicích (sarkoidóza)
- snížená funkce příštítných tělísek
- skupina metabolických komplikací po nádorové léčbě charakterizovaná vysokou hladinou draslíku a fosfátů v krvi a nízkou hladinou vápníku (syndrom nádorového rozpadu)
- zánětlivé onemocnění (s největší pravděpodobností autoimunitního původu) postihující oči, kůži a membrány ucha, mozku a míchy (Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom)
- zánět nervů
- bolest, necitlivost, brnění nebo slabost v horních nebo dolních končetinách; problémy s močovým měchýřem nebo střevy, včetně častější potřeby močení, úniku moči, potíží s močením a zácpy (myelitida / transverzální myelitida)
- závažné odlupování kůže (toxická epidermální nekrolýza), které případně vede k úmrtí, změny kdekoli nakůži a/nebo v oblasti genitálu spojené s vysušením, ztenčením, svěděním a bolestí (lichen sclerosus nebo jiná lichenoidní onemocnění)
- chronické onemocnění kloubů (spondylartropatie), onemocnění, kdy imunitní systém napadá žlázy produkující tělní tekutiny, jako jsou slzy nebo sliny (Sjogrenův syndrom), rozpad svalových vláken (rhabdomyolýza)
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

#### **Další hlášené nežádoucí účinky s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit):**

- stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících proti infekci zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou způsobovat různé příznaky (hemofagocytyující lymfohistiocytóza)
- odmítnutí transplantovaného pevného orgánu
- zánět srdečního obalu a hromadění tekutiny kolem srdce (onemocnění osrdečníku)

**Informujte okamžitě svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše. Nepokoušejte se sám (sama) léčit své příznaky jinými léky.

#### **Změny výsledků testů**

Přípravek OPDIVO používaný samostatně nebo v kombinaci může způsobit změny ve výsledcích testů prováděných Vaším lékařem. Mezi ně patří:

- abnormální testy funkce jater (zvýšené množství jaterních enzymů aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi, vyšší hladina odpadní látky bilirubinu v krvi)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšené množství kreatininu v krvi)
- zvýšená hladina enzymu, který štěpí tuky, a enzymu, který štěpí škrob
- zvýšené nebo snížené množství vápníku nebo draslíku
- zvýšené nebo snížené hladiny hořčíku nebo sodíku
- zvýšené množství hormonu stimulujícího štítnou žlázu
- zvýšená hladina triglyceridů v krvi
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek OPDIVO uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě do 25 °C při pokojovém světle až po dobu 48 hodin.

Neuchovávejte žádnou nespotřebovanou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek OPDIVO obsahuje**

- Léčivou látkou je nivolumabum.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje nivolumabum 10 mg.



Jedna lahvička obsahuje nivolumabum buď 40 mg (v 4 ml), 100 mg (v 10 ml), 120 mg (ve 12 ml) nebo 240 mg (ve 24 ml)

- Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, chlorid sodný (viz bod 2 „OPDIVO obsahuje sodík“), mannitol (E 421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

### **Jak přípravek OPDIVO vypadá a co obsahuje toto balení**

OPDIVO koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat několik světlých částic.

Dodává se v baleních obsahujících jednu lahvičku se 4 ml, jednu lahvičku s 10 ml, jednu lahvičku s 12 ml nebo jednu lahvičku s 24 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublín 15, D15 T867  
Irsko

### **Výrobce**

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublín 15, D15 H6EF  
Irsko

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

### **Příprava a podání přípravku OPDIVO**

Přípravu musí provádět školený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou manipulaci.

### **Výpočet dávky**

K podání celkové dávky pacientovi může být třeba více než jedné injekční lahvičky koncentráту přípravku OPDIVO.

### **Nivolumab v monoterapii**

Předepsaná dávka pro dospělé je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost v závislosti na indikaci.

Melanom (pokročilý nebo adjuvantní léčba) u dospívajících. Předepsaná dávka pro dospívající ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je 240 mg nebo 480 mg. Pro dospívající ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg se předepsaná dávka uvádí v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat.

- **Celková dávka nivolumabu** v mg = tělesná hmotnost pacienta v kg × předepsaná dávka v mg/kg.
- **Objem koncentráту přípravku OPDIVO** k přípravě dávky (ml) = celková dávka nivolumabu v mg dělená deseti (síla koncentráту přípravku OPDIVO je 10 mg/ml).

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem

**Předepsaná dávka** pro pacienta se udává v mg/kg. Podle této předepsané dávky vypočítejte celkovou dávku, která se má podat (viz výše).

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u maligního mezoteliomu pohrudnice

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem u pokročilého karcinomu jícnu

Předepsaná dávka pro pacienta může být stanovena na základě tělesné hmotnosti (3 mg/kg) nebo se podává 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u pokročilého karcinomu jícnu

Předepsaná dávka pro pacienta je 240 mg nebo 480 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s chemoterapií u adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg nebo 240 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií

Předepsaná dávka pro pacienta je 360 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost.

#### Nivolumab v kombinaci s kabozantinibem

Předepsaná dávka pro pacienta je 240 mg nebo 480 mg nivolumabu bez ohledu na tělesnou hmotnost.

### **Příprava infuze**

Když připravujete infuzi, **věnujte pozornost zajištění aseptické manipulace.**

Přípravek OPDIVO lze použít pro intravenózní podání buď:

- **neředěný** po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky; nebo
- **po naředění** podle následujících pokynů:
  - Konečná koncentrace infuze se má pohybovat v rozpětí mezi 1 a 10 mg/ml
  - Celkový objem infuze nesmí přesáhnout 160 ml. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nesmí celkový objem infuze přesáhnout 4 ml na kilogram tělesné hmotnosti.
- Koncentrát přípravku OPDIVO se může ředit buď:
  - injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%); nebo
  - injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

### **KROK 1**

- Prohlédněte koncentrát přípravku OPDIVO, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila barva. Lahvičku neprotřepávejte. Koncentrát přípravku OPDIVO je čirá až opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu či pokud obsahuje jiné částice než několik průsvitných až bílých částic, lahvičku zlikvidujte.
- Odeberte požadovaný objem koncentrátu OPDIVO pomocí vhodné sterilní stříkačky.

## KROK 2

- Vstříkněte koncentrát do sterilní, prázdné skleněné lahvičky nebo intravenózní nádoby (PVC nebo polyolefin).
- Podle potřeby nařed'te injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Za účelem zjednodušení přípravy lze koncentrát přenést přímo do předplněného infuzního vaku obsahujícího odpovídající množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).
- Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

## Podávání

Infuze přípravku OPDIVO se nesmí podávat jako intravenózní bolus nebo bolusová injekce.

Podávejte infuzi přípravku OPDIVO **intravenózně po dobu 30 nebo 60 minut v závislosti na dávce a indikaci.**

Přípravek OPDIVO se nesmí podávat jako infuze současně ve stejné intravenózní lince s jinými látkami. Pro infuzi použijte oddělenou infuzní linku.

Používejte infuzní set a in-line, sterilní, nepyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ ).

Infuze přípravku OPDIVO je kompatibilní s:

- PVC nádobami
- polyolefinovými nádobami
- skleněnými lahvemi
- infuzními sety z PVC
- sériovými filtry s polyétersulfonovou membránou o velikostí pórů 0,2  $\mu\text{m}$  až 1,2  $\mu\text{m}$ .

Po podání dávky nivolumabu vypláchněte linku roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) pro injekce.

## Podmínky pro uchovávání a doba použitelnosti

### Neotevřená lahvička

Přípravek OPDIVO musí být **uchováván v chladničce** (2 °C až 8 °C). Lahvičky musí být uchovávány v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek OPDIVO musí být chráněn před mrazem.

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě do 25 °C při pokojovém světle až po dobu 48 hodin.

Nepoužívejte přípravek OPDIVO po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

### Infuze přípravku OPDIVO

Byla prokázána následující chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (časy zahrnují dobu podávání přípravku):

Příprava infuze	Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím	
	Uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněno před světlem	Uchovávání při pokojové teplotě (≤ 25 °C) a pokojovém světle
Injekční roztok neředěný nebo naředěný roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %)	30 dnů	24 hodin (z celkových 30 dnů uchovávání)
Injekční roztok naředěný roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %)	7 dnů	8 hodin (z celkových 7 dnů uchovávání)

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok, bez ohledu na rozpouštědlo, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 7 dnů při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin (z celkem 7 dnů uchovávání) při pokojové teplotě (≤ 25 °C). Během přípravy infuze je třeba dodržovat aseptická opatření a postupy.

#### Likvidace

Neuchovávejte žádnou nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.