

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.

Üks 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

Ipilimumab on täielikult inimese CTLA-4 vastane monoklonaalne antikeha (IgG1 κ) mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga ml kontsentraati sisaldab 0,1 mmol naatriumi, mis vastab 2,30 mg naatriumile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi ja mille pH on 7,0 ja osmolaarsus 260-300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

YERVOY monoteeraapia või kombinatsioonravi nivolumabiga on näidustatud kaugelearenenud (mitteopereeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (vt lõik 4.4).

Nivolumabi monoteeraapiaga võrreldes on nivolumabi ja ipilimumabi kombineeritud kasutamisel progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse pikenemine tõestatud ainult patsientidel, kellel on madal tuumori PD-L1 ekspressioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerurakk-kartsinoom (RCC)

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud keskmise/halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)

YERVOY kombinatsioonis nivolumabi ja 2 tsükli platinapõhise kemoteeraapiaga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanutele, kelle kasvajatel ei ole sensibiliseerivat EGFR mutatsiooni või ALK translokatsiooni.

Maliigne pleuramesoteliom (*malignant pleural mesothelioma*, MPM)

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud mitteresetseeritava maliigse pleuramesoteliomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele.

Valepaardumisreparaatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR) või mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability high*, MSI-H) kolorektaalvähk (*colorectal cancer*, CRC)

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud valepaardumisreparaatsiooni geenide defektiga või mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega metastaatilise kolorektaalvähi raviks täiskasvanud patsientidele pärast eelnevat fluoropürimidiinipõhist kombineeritud keemiaravi (vt lõik 5.1).

Söögitoru lamerakk-kartsinoom (*Oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud mitteresetseeritava, kaugelearenenud retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajakude PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama ja seda jälgima eriarst, kellel on kogemusi vähiravis.

PD-L1 testimine

Kui näidustuses on nii ette nähtud, peab kasvaja PD-L1 ekspressioonil põhinevat patsiendi sobivust raviks YERVOY'ga kinnitama valideeritud test (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annustamine

YERVOY monoteeraapia

Melanoom

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

YERVOY soovituslik induktsioonirežiim on 3 mg/kg, manustatuna intravenoosselt 30 minuti vältel iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Sõltumata uute kollete tekkimisest või olemasolevate kollete kasvamisest tuleb patsientidele talutavuse korral manustada kõik induktsioonirežiimi annused (4 annust). Kasvaja ravivastust tuleb hinnata alles pärast induktsioonravi lõpetamist.

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga

Melanoom

Täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 50 kg on soovitatav annus 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse nivolumabi monoteeraapiat intravenoosselt 240 mg iga 2 nädala järel **või** 480 mg iga 4 nädala järel (vt lõigud 5.1 ja 5.2), nagu näidatud tabelis 1. Monoteeraapia faasis tuleb nivolumabi esimene annus manustada:

- 3 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 240 mg iga 2 nädala järel; või
- 6 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 480 mg iga 4 nädala järel.

12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga alla 50 kg on soovitatav annus 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis 1 mg/kg nivolumabiga manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse nivolumabi monoteeraapiat

intravenoosselt 3 mg/kg iga 2 nädala järel **või** 6 mg/kg iga 4 nädala järel (vt lõigud 5.1 ja 5.2), nagu näidatud tabelis 1. Monoteraapia faasis tuleb nivolumabi esimene annus manustada:

- 3 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 3 mg/kg iga 2 nädala järel; **või**
- 6 nädalat pärast nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni viimast annust, kasutamisel 6 mg/kg iga 4 nädala järel.

Tabel 1: Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga intravenoosseks manustamiseks soovitatavad annused ja infusiooniajad

	Kombinatsiooni faas, iga 3 nädala järel 4-ks annustamise korraks	Monoteraapia faas
Nivolumab	Täiskasvanud ja 12-aastased ning vanemad noorukid: 1 mg/kg 30 minuti jooksul	Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 50 kg): 240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul Noorukid (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga alla 50 kg): 3 mg/kg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 6 mg/kg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul
Ipilimumab	Täiskasvanud ja 12-aastased ning vanemad noorukid: 3 mg/kg 30 minuti jooksul	-

Neerurakk-kartsinoom ja dMMR või MSI-H kolorektaalvähk

Esimese 4 annuse puhul on soovitatav annus 1 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis 3 mg/kg nivolumabiga manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoteraapia 240 mg nivolumabi intravenoosselt iga 2 nädala järel **või** 480 mg iga 4 nädala järel (ainult RCC), nagu on näidatud tabelis 2. Monoteraapia faasis tuleb nivolumabi esimene annus manustada;

- 3 nädalat pärast ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni viimast annust, kui kasutatakse annust 240 mg iga 2 nädala järel; või
- 6 nädalat pärast ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni viimast annust, kui kasutatakse annust 480 mg iga 4 nädala järel (ainult RCC).

Tabel 2: Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga intravenoosseks manustamiseks soovitatavad annused ja infusiooniajad RCC ja dMMR või MSI-H CRC puhul

	Kombinatsiooni faas, iga 3 nädala järel 4-ks annustamise korraks	Monoteraapia faas
Nivolumab	3 mg/kg 30 minuti jooksul	240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul (ainult RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg 30 minuti jooksul	-

Maliigne pleuramesoteliom

Soovitatav annus on 1 mg/kg ipilimumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 6 nädala järel kombinatsioonis 360 mg nivolumabiga, mida manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Ravi jätkatakse kuni 24 kuud ilma haiguse progressioonita patsientidel.

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

Soovitatav annus on 1 mg/kg ipilimumabi manustatuna intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 6 nädala järel kombinatsioonis kas 3 mg/kg nivolumabiga iga 2 nädala järel või 360 mg nivolumabiga iga 3 nädala järel, mis manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul. Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 24 kuud ilma haiguse progressioonita patsientidel.

YERVOY kombinatsioonis nivolumabi ja kemoteraapiaga

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Soovitatav annus on 1 mg/kg ipilimumabi intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 6 nädala järel kombinatsioonis 360 mg nivolumabiga, mida manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel, ja iga 3 nädala järel manustatava platinapõhise kemoteraapiaga. Pärast 2 kemoteraapia tsüklit jätkub ravi 1 mg/kg ipilimumabiga iga 6 nädala järel kombinatsioonis 360 mg nivolumabiga, mida manustatakse intravenoosselt iga 3 nädala järel. Ravi on soovitatav jätkata kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 24 kuud ilma haiguse progressioonita patsientidel.

Ravi kestus

Ravi YERVOY'ga kombinatsioonis nivolumabiga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu (ja kuni maksimaalse ravi kestuseni, kui see on näidustuse puhul määratletud).

Täheldatud on atüüpilisi ravivastuseid (nt kasvaja mõõtmete esialgset mööduvat suurenemist või väikeste uute vähikollete teket esimestel kuudel, millele järgneb kasvaja kahanemine). Kliiniliselt stabiilsetel patsientidel, kellel ilmnevad esialgsed haiguse progresseerumise tunnused, on soovitatav YERVOY ravi kombinatsioonis nivolumabiga jätkata, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.

Enne ravi alustamist YERVOYga ja enne iga annuse manustamist tuleb hinnata maksa ja kilpnäärme funktsiooni näitajaid. Lisaks tuleb YERVOY kasutamise ajal patsienti jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete või sümptomite, sealhulgas diarröa ja koliidi nähtude esinemise osas (vt tabelid 3A, 3B ja lõik 4.4).

Alla 12-aastased lapsed

Ipilimumabi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Ravi lõpetamine või annuste vahelejätmine

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete vältimiseks võib osutada vajalikuks annuse vahelejätmine või YERVOY kasutamise lõpetamine ja suureannuselise süsteemse kortikosteroidravi alustamine. Osadel juhtudel võib olla otstarbekaks muu immunosupressiivse ravimi kasutamine (vt lõik 4.4).

Annust ei soovitata suurendada ega vähendada. Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine.

Ravi lõpetamise või annuste vahelejätmise juhendid on esitatud tabelites 3A ja 3B YERVOY monoterapia ja tabelis 3C YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga manustamiseks teises ravifaasis (nivolumabi monoterapia) kombinatsioonravi järgselt. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete üksikasjalikud ravijuhised on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 3A Millal tuleb YERVOY monoterapia kasutamine lõpetada

YERVOY kasutamine tuleb lõpetada patsientidel, kellel esinevad järgmised kõrvaltoimed. Loetletud kõrvaltoimete esinemise korral võib vajalikuks osutuda ka suureannuseline süsteemne kortikosteroidravi, kui seotus immuunsüsteemiga on kindlaks tehtud või eeldatav (üksikasjalikud ravijuhised vt lõik 4.4).	
Kõrvaltoimed	NCI-CTCAE v4 aste^a
Seedetrakti häired: Rasked sümptomid (kõhuvalu, raske diarröa või roojamise sageduse oluline muutus, veriroe, seedetrakti hemorraagia, seedetrakti perforatsioon).	▪ 3. või 4. astme diarröa või koliit
Maksa häired: Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) või üldbilirubiini taseme oluline tõus või hepatotoksilisuse sümptomid.	▪ ASAT, ALAT või üldbilirubiini 3. või 4. astme tõus
Naha kahjustused: Eluohtlik nahalööve (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs) või raske ulatuslik pruuritus, mis häirib igapäevast elu või vajab meditsiinilist sekkumist	▪ 4. astme lööve või 3. astme pruuritus
Neuroloogilised häired: Esmakordne või süvenev raske motoorne või sensoorne neuropaatia	▪ 3. või 4. astme motoorne või sensoorne neuropaatia
Teised organsüsteemid^b: (nt nefriit, pneumoniit, pankreatiit, mittenakkuslik müokardiit, suhkurtõbi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ immuunsüsteemiga seotud ≥ 3. astme reaktsioonid^c ▪ immuunsüsteemiga seotud ≥ 2. astme silma kahjustused, mis EI allu paiksele immunosupressiivsele ravile ▪ 4. astme suhkurtõbi

^a Toksilisuse astmed vastavad USA Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele, versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Mis tahes teiste kõrvaltoimete, mille seotus immuunsüsteemiga on kindlaks tehtud või eeldatav, aste tuleb määrata vastavalt Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele. Otsus YERVOY kasutamine katkestada peab põhinema kõrvalnähu raskusastmel.

^c Patsiendid, kellel esineb raske (3. või 4. astme) endokriinopaatia, mis allub hormoonasendusravile, võivad ravi jätkata.

Tabel 3B Millal tuleb YERVOY monoterapia annus vahele jätta

YERVOY annus^a tuleb vahele jätta patsientidel, kellel esinevad järgmised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed. Üksikasjalikud ravijuhised vt lõik 4.4.	
Kõrvaltoimed	Tegevus
Seedetrakti häired: Mõõdukas diarröa või koliit, mis kas ei allu meditsiinilisele ravile või püsivad (5-7 päeva) või korduvad.	1. Jätta annus manustamata, kuni kõrvaltoime taandub 1. või 0 astmeni (või saavutatakse ravieelne seisund).
Maksa häired: ASAT, ALAT või üldbilirubiini 2. astme tõus.	2. Kui kõrvalnähud kaovad jätkata ravi. ^d
Naha kahjustused: Mõõdukas kuni raske (3. aste) ^b nahalööve või ulatuslik/intensiivne pruuritus (2. aste), sõltumata etioloogiast.	3. Kui kõrvalnähud ei ole kadunud, jätke annused vahele kuni kõrvalnähtude kadumiseni, seejärel jätkake ravi. ^d
Endokriinsüsteemi häired: Endokriinnäärmetega seotud rasked kõrvaltoimed, nagu näiteks hüpopüüsiit ja türeoidiit, mis ei allu piisaval määral hormoonasendusravile või suureannuselisele immunosupressiivsele ravile. 3. astme suhkurtõbi	4. Kui kõrvalnähud ei taandu 1. või 0 astmeni või ravieelse seisundini, lõpetada ravi YERVOYga.
Neuroloogilised häired: Mõõdukas (2. astme) ^b teadmata põhjusega motoorne neuropaatia, lihaskõrge või sensoorne neuropaatia, mis kestavad rohkem kui 4 päeva.	
Teised mõõdukad kõrvaltoimed^c	

^a YERVOY annuse vähendamine ei ole soovitatav.

- ^b Toksilisuse astmed vastavad USA Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele, versioon 4.0 (NCI-CTCAE v4).
- ^c Mis tahes teiste organsüsteemi kõrvaltoimete, mida seostatakse immuunsüsteemiga, aste tuleb määrata vastavalt Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumitele. Otsus annuse vahelejätmise kohta peab põhinema kõrvalnähu raskusastmel.
- ^d Kuni kõigi 4 annuse manustamiseni või 16 nädalat alates esimesest annusest, mis on varasem.

Tabel 3C: Soovitused YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga või kombinatsioonravile järgneva teise ravifaasi (nivolumabi monoterapia) ravi muutmiseks

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit	2. raskusastme pneumoniit	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud, radiograafilised kõrvalekalded on paranenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	3. või 4. raskusastme pneumoniit	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud koliit	2. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	3. või 4. astme diarröa või koliit	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud hepatiit	2. raskusastme aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse või üldbilirubiini sisalduse suurenemine	Katkestada annus(t)e manustamine kuni laboratoorsed näitajad on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud
	3. või 4. raskusastme ASAT, ALAT või üldbilirubiini tõus	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire	2. või 3. raskusastme kreatiniinisalduse suurenemine	Katkestada annus(t)e manustamine, kuni kreatiniinisaldus on taastunud lähteväärtuseni ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	4. raskusastme kreatiniinisalduse suurenemine	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad	Sümptomaatiline 2. või 3. raskusastme hüpertüreos, hüpofüsiit, 2. raskusastme neerupealiste puudulikkus 3. raskusastme diabeet	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega (kui see oli ägeda põletiku sümptomite tõttu vajalik) on lõppenud. Hormoonasendusravi ^a ajal tuleb ravi katkestada seniks kuni sümptomeid ei esine
	4. raskusastme hüpertüreos 4. raskusastme hüpofüsiit 3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus 4. raskusastme diabeet	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunsüsteemiga seotud naha kahjustused	3. raskusastme lööve	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud
	4. raskusastme lööve Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)	Lõpetada ravi alaliselt Lõpetada ravi alaliselt (vt lõik 4.4)

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
Immuunsüsteemiga seotud müokardiit	2. raskusastme müokardiit	Katkestada annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud ^b
	3. või 4. raskusastme müokardiit	Lõpetada ravi alaliselt
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	3. raskusaste (esmakordne ilmnemine) 4. raskusaste või korduv 3. raskusaste; ravile vaatamata püsiv 2. või 3. raskusaste; kortikosteroidi annust ei ole võimalik vähendada 10 mg prednisooni või selle ekvivalendini ööpäevas.	Katkestada annus(t)e manustamine Lõpetada ravi alaliselt

Märkus: Toksilisuse raskusastmed on kooskõlas NCI-CTCAE versiooniga 4 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4*, USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvalnähtude üldised terminoloogilised kriteeriumid, v4).

^a Soovitud hormoonasendusraviks on toodud lõigus 4.4.

^b Nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud immuunsüsteemiga seotud müokardiiti, on teadmata.

YERVOY kombinatsioonis nivolumabiga ravi tuleb alaliselt lõpetada:

- 4. raskusastme või korduva 3. raskusastme kõrvaltoimete esinemisel;
- 2. või 3. raskusastme kõrvaltoimete püsimisel vaatamata ravile.

Kui YERVOY'd kasutatakse kombinatsioonis nivolumabiga ja neist ühe ravimi manustamine katkestatakse, tuleb katkestada ka teise ravimi manustamine. Kui pärast ravipausi alustatakse annustamist uuesti, võib patsiendi individuaalsele hindamisele põhinedes taasalustada kombinatsioonravi või nivolumabi monoterapiat.

Eripopulatsioonid

Lapsed

YERVOY monoterapiat ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed on väga piiratud. YERVOYd ei tohi alla 12-aastastel lastel kasutada.

YERVOY ja nivolumabi kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud, välja arvatud 12-aastastel ja vanematel melanoomiga noorukitel. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Eakad

Ohutuse ja efektiivsuse osas eakate (≥ 65 aastased) ja nooremate patsientide (< 65 aastased) vahel üldist erinevust ei täheldatud. Andmed 75-aastaste ja vanemate neerurakk-kartsinoomi esmavaliku ravi saavate patsientide kohta on liiga vähesed järelduste tegemiseks selle vanuserühma kohta (vt lõik 5.1). Selles vanuserühmas ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

YERVOY ohutust ja efektiivsust ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Populatsiooni farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

YERVOY ohutust ja efektiivsust ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Populatsiooni farmakokineetika tulemuste põhjal ei ole kerge maksakahjustuse korral annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Patsientidele, kellel enne ravi alustamist on transaminaaside tase $\geq 5 \times$ ULN või bilirubiini tase $> 3 \times$ ULN, tuleb YERVOYd manustada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

YERVOY on intravenoosseks kasutamiseks. Soovitatav infusiooniaeg on 30 minutit.

YERVOYd võib intravenoosselt manustada ilma lahjendamata või lahjendatult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega kontsentratsioonini 1 kuni 4 mg/ml.

YERVOYd ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

Kasutamisel koos nivolumabiga või koos nivolumabi ja kemoterapiaga, tuleb nivolumabi manustada esimesena, millele järgneb YERVOY ja seejärel (kui on asjakohane) kemoterapia manustamine samal päeval. Iga infusiooni puhul tuleb kasutada eraldi infusioonikotte ja -filtreid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatuse hindamisel on tähtis kasutada hästi valideeritud ja kindlat meetodikat.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Kui ipilimumabi manustatakse osana kombinatsioonravist, tuleb enne ravi alustamist tutvuda kombinatsioonravi teiste komponentide ravimi omaduste kokkuvõtetega. Nivolumabi raviga seotud lisainformatsiooniga hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta, tutvuda nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttega. Enamik immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on paranenud või taandunud sobiva raviga, sh kortikosteroidide manustamise või ravi muutmise tulemusena (vt lõik 4.2). Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on esinenud sagedamini nivolumabi manustamisel koos ipilimumabiga võrreldes nivolumabi monoterapiaga.

Kombinatsioonravi puhul on teatatud ka kardiaalsetest ja pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas kopsuembooliast. Patsiente tuleb pidevalt jälgida kardiaalsete ja pulmonaalsete kõrvaltoimete ning enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal elektrolüütide tasakaalu häiretele ja dehüdratsioonile viitavate kliiniliste nähtude, sümptomite või laboratoorsete kõrvalekallete suhtes. Ipilimumabi ja nivolumabi kombineeritud kasutamine tuleb lõpetada eluohtlike või korduvate raskete kardiaalsete ja pulmonaalsete kõrvaltoimete korral (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb pidevalt (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist) jälgida, sest kõrvaltoimed võivad ilmned mis tahes hetkel ipilimumabi ravi või nivolumabiga kombinatsioonravi ajal või pärast selle katkestamist.

Immuunsüsteemiga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi seostatakse põletikuliste kõrvaltoimetega, mis on tingitud immuunsüsteemi suurenenud või ülemäärasest aktiivsusest (immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed), mille tõenäoliseks põhjuseks on ravimi toimemehhanism. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mis võivad osutada raskeks või

eluohtlikuks, võivad hõlmata seedetrakti, maksa, nahka, närvi- ja endokriinsüsteemi või teisi organsüsteeme. Kuigi enamus immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid esines induktsiooniperioodil, on nende tekkest teatatud ka kuid pärast ipilimumabi viimase annuse manustamist. Kui ei ole kindlaks tehtud muud etioloogiat, tuleb diarröad, roojamise sagenemist, veriroed, maksafunktsiooni näitajate suurenemist, löövet ja endokrinopaatiat lugeda põletikuliseks ja seotuks ipilimumabiga. Eluohtlike komplikatsioonide minimeerimiseks on oluline varane diagnoos ja asjakohane ravi.

Raskete immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete korral võib vajalikuks osutuda suureannuseline süsteemne kortikosteroidravi koos täiendava immunosupressiivse raviga või ilma selleta. Alljärgnevalt on esitatud ipilimumabile monoterapiana ja kombinatsioonis nivolumabiga spetsiifilised ravijuhised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada muud põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada ipilimumabi või ipilimumabi ja nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosupressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist või kordumist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide.

Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab kortikosteroide immunosupressiivse annusena või muud immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel tuleb oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada profülaktiliselt antibiootikumi.

Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine tuleb lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoterapiat

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsioonist tingitud surmajuhtumitest (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsientidel, kes said III faasi uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana (MDX010-20, vt lõik 5.1), tekkisid rasked või letaalsed (3.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed keskmiselt 8 (5-13) nädala jooksul ravi alustamisest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud (määratletud kui paranemine kerge [1. aste] või madalama tasemeni või ravieelse raskusastmeni) enamusel juhtudest (90%) keskmiselt 4 (0,6-22) nädala jooksul alates kõrvalnähu tekkest. Patsiente tuleb jälgida seedetrakti nähtude ja sümptomite osas, mis võivad olla iseloomulikud immuunsüsteemiga seotud koliidile või seedetrakti perforatsioonile. Kliiniliste nähtudena võib esineda diarröad, roojamise sagenemist, kõhuvalu ja gastrointestinaalset verejooksu koos palavikuga või ilma. Kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud koliidi korral haavandiline või mitthaavandiline limaskestapõletik ning lümfotsütaarne ja neutrofiilne infiltratsioon. Kortikosteroidravile allumatu immuungeneesiga koliidiga patsientidel on turuletulekujärgsel perioodil teatatud tsütomegaloviirusinfektsioonist / tsütomegaloviiruse reaktivatsioonist. Kõhulahtisuse või koliidi tekkimisel peab patsienti uurima sooleinfektsioonide suhtes, et välistada muud võimalikud infektsioonid ja teised tekkepõhused.

Ravisoovitused diarröa ja koliidi raviks põhinevad sümptomite raskusastmel (vastavalt NCI-CTCAE v4 raskusastmete klassifikatsioonile). Kerge kuni mõõduka (1. või 2. aste) diarröaga (roojamiskordade suurenemine kuni 6 korrani päevas) või kerge kuni mõõduka koliidi kahtlusega (nt kõhuvalu või veriroe) patsientidel võib ravi ipilimumabiga jätkata. Soovitav on rakendada sümptomaatilist ravi (nt loperamiid, vedeliku asendamine) ja patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui kerged kuni mõõdukad sümptomid korduvad või püsivad 5-7 päeva, tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta ja rakendada kortikosteroidravi (nt 1 mg/kg prednisooni suukaudselt üks kord ööpäevas või samaväärset

ravi). Kui kõrvalnähud taanduvad 0-1. astmeni või saavutatakse ravieelne tase, võib ipilimumabi kasutamist jätkata (vt lõik 4.2).

Raske (3. või 4. aste) diarröa või koliidiga patsientidel tuleb ravi ipilimumabiga lõpetada (vt lõik 4.2). ja kohe rakendada süsteemset suureannuselise intravenoosse kortikosteroidravi (kliinilistes uuringutes on kasutatud 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas). Kui diarröa ja teised sümptomid on kontrolli alla saadud, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Kliinilistes uuringutes põhjustas annuse kiire vähendamine (vähem kui 1 kuu jooksul) osadel patsientidel diarröa või koliidi kordumist. Patsiente tuleb kontrollida seedetrakti perforatsiooni või peritoniidi nähtude esinemise suhtes.

Kortikosteroidravile mittealluva diarröa ja koliidi ravi osas on kliinilistes uuringutes vähe kogemusi. Kortikosteroidravile allumatu immuungeenesiga koliidi korral peab pärast muude võimalike tekkepõhjuste välistamist (sh tsütomegaloviirusinfektsiooni /tsütomegaloviiruse reaktivatsiooni hindamine biopsiamaterjalist tehtud PCR-analüüsiga viiruse määramiseks ning muude viiruslike, bakteriaalsete ja parasitaarsete tekitajate määramine) kaaluma täiendava immunosupressiivse ravimi lisamist kortikosteroidravile. Kliinilistes uuringutes lisati üks infliksimabi annus suuruses 5 mg/kg, kui see ei olnud vastunäidustatud. Seedetrakti perforatsiooni või sepsise kahtluse korral ei tohi infliksimabi kasutada (vt infliksimabi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket kõhulahtisust või koliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja teiste koliidi sümptomite, näiteks kõhuvalu ja väljaheites lima või vere esinemise suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Neljanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kolmanda raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Teise raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Püsivat kõhulahtisust või koliiti tuleb ravida kortikosteroididega annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite, näiteks röntgenoloogiliste muutuste (st koldelised "mattklaas"-varjustused, ebaühtlased infiltraadid), düspnoe ja hüpoksia suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Kolmanda või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Teise raskusastme (sümptomaatilise) pneumoniidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 2 kuni 4 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus

Ipilimumabi monoteeraapia

Ipilimumabi seostatakse tõsise immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisusega. Kliinilistes uuringutes on teatatud maksapuudulikkusest tingitud surmajuhtumitest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana, tekkis mõõdukas kuni raske või letaalne (2.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus keskmiselt 3-9 nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähtud 0,7 kuni 2 nädala jooksul.

Enne igat ipilimumabi annust tuleb määrata maksa transaminaaside ja bilirubiini tase, kuna varased muutused laboratoorsete analüüside tulemustes võivad viidata kujunevale immuunsüsteemiga seotud hepatiidile (vt lõik 4.2). Maksafunktsiooni näitajad võivad suureneda kliiniliste sümptomite puudumisel. Kontrollida tuleb ASAT ja ALAT või üldbilirubiini taseme suurenemist, et välistada maksakahjustuse muud põhjused, sealhulgas infektsioonid, tuumori progresseerumine või samaaegselt kasutatavate ravimite toime ning jälgida patsienti kuni kõrvalnähtude taandumiseni. Patsientidele, kellel esines immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus, teostatud maksabiopsia näitas ägedat põletikku (neutrofiilid, lümfotsüüdid ja makrofaagid).

Transaminaaside või üldbilirubiini 2. astme tõusuga patsientidel tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta ja jälgida maksafunktsiooni näitajaid kuni kõrvalnähtude taandumiseni. Pärast paranemist võib ipilimumabi kasutamist jätkata järgmise plaanipärase annusega. (vt lõik 4.2).

Transaminaaside või üldbilirubiini 3. või 4. astme tõusuga patsientidel tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2) ja kohe rakendada suureannuselise intravenoosse süsteemset kortikosteroidravi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas või samaväärset ravi). Sellistel patsientidel tuleb maksafunktsiooni näitajaid jälgida kuni nende normaliseerumiseni. Kui sümptomid on taandunud ja maksafunktsiooni näitajad paranevad jätkuvalt või lähenevad algväärtusele, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu. Maksafunktsiooni näitajate suurenemise korral annuse järkjärgulise vähendamise ajal tuleb kortikosteroidi annust suurendada ja annust aeglasemalt vähendada.

Patsientidel, kellel esineb maksafunktsiooni näitajate oluline suurenemine, mis ei allu kortikosteroidravile, tuleb kaaluda muu immunosupressiivse ravimi lisamist kortikosteroidravile. Kliinilistes uuringutes kasutati patsientidel, kellel haigus ei allunud kortikosteroidravile või kellel kortikosteroidravi järkjärgulise vähendamise ajal suurenenud maksafunktsiooni näitajad ei reageerinud kortikosteroidide annuse suurendamisele mükofenolaatmofetiili (vt mükofenolaatmofetiili ravimi omaduste kokkuvõtte).

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket hepatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite, näiteks transaminaaside aktiivsuse ja üldbilirubiinisalduse tõusu suhtes. Infektsioonid ja haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 3. või 4. raskusastme korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Transaminaaside aktiivsuse või üldbilirubiini tõusu 2. raskusastme korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi manustamine ajutiselt katkestada. Nimetatud laboratoorsete näitajate püsiva suurenemise korral tuleb rakendada ravi kortikosteroididega annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud naha kõrvaltoimed

Ipilimumabi või ipilimumabi ja nivolumabi kasutamisel patsientidel, kellel varasema ravi korral teiste immunostimuleerivate vähivastaste ravimitega on esinenud tõsiseid või eluohtlikke naha kõrvaltoimeid, on vajalik ettevaatus.

Ipilimumabi monoteeraapia

Ipilimumabi seostatakse tõsiste naha kõrvaltoimetega, mis võivad olla seotud immuunsüsteemiga. Harva on esinenud toksilist epidermaalnekrolüüsi (TEN) (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi), millest mõned juhud on lõppenud surmaga. Harva on kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt teatatud ka eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimi reaktsioonist (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) (vt lõik 4.8).

DRESS korral esineb lööve koos eosinofiiliaga, millega kaasneb vähemalt üks järgnevatest nähtudest: palavik, lümfadenopaatia, näoturse ning siseorganite (maks, neerud, kopsud) haaratus. DRESS korral on iseloomulik pikk latentsus ravimi ekspositsiooni ja haigustunnuste tekke vahel (kaks kuni kaheksa nädalat).

Ipilimumabist tingitud lööve ja pruuritus olid peamiselt kerged või mõõdukad (1. või 2. aste) ja allusid sümptomaatilisele ravile. Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana, tekkisid mõõdukad kuni rasked või fataalsed (2...5. astme) naha kõrvaltoimed keskmiselt 3 (vahemik 0,9...16) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud enamasti (87%) keskmiselt 5 (vahemik 0,6...29) nädala jooksul pärast tekkimist.

Ipilimumabist tingitud löövet ja pruuritust tuleb ravida vastavalt raskusastmele. Kerge kuni mõõduka (1. või 2. aste) lööbega patsientidel võib samaaegselt sümptomaatilise raviga (nt antihistamiinidega) jätkata ravi ipilimumabiga. Kerge kuni mõõduka lööbe või kerge pruuritus korral, mis kestab 1-2 nädalat ja ei parane paiksete kortikosteroidide kasutamisel, tuleb rakendada suukaudset kortikosteroidravi (nt 1 mg/kg prednisooni üks kord ööpäevas või samaväärset ravi).

Raske (3. aste) lööbega patsientidel tuleb ipilimumabi plaanipärane annus vahele jätta. Kui esmased sümptomid paranevad kerge astmeni (1. aste) või taanduvad täielikult, võib ipilimumabi kasutamist jätkata (vt lõik 4.2).

Väga raske (4. aste) lööbe või raske (3. aste) pruuritus patsientidel tuleb ravi ipilimumabiga lõpetada (vt lõik 4.2) ja kohe rakendada suureannuselise intravenoosse süsteemset kortikosteroidravi (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas). Kui lööve või pruuritus on kontrolli alla saadud, tuleb vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on esinenud rasket löövet (vt lõik 4.8). Ravi ipilimumabi ja nivolumabiga tuleb katkestada 3. astme lööbe ja lõpetada 4. astme lööbe korral. Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroidide annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Harva on esinenud SJS ja TEN, mis mõnel juhul on olnud letaalne. SJS või TEN sümptomite või nähtude ilmnemisel tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja edasiseks raviks selleks spetsialiseerunud üksusesse. Kui patsiendil on seoses raviga tekkinud SJS või TEN (vt lõik 4.2), on soovitatav ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga alaliselt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud neuroloogilised kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoterapia

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimetega. Kliinilistes uuringutes on registreeritud Guillain-Barré sündroomist tingitud surmajuhtumeid. On registreeritud ka *myasthenia gravis*'e sarnaseid sümptomeid (vt lõik 4.8). Patsientidel võib tekkida lihasnõrkus, samuti võib esineda sensoorset neuropaatiat.

Rohkem kui 4 päeva kestvat teadmata põhjusega motoorset neuropaatiat, lihasnõrkust või sensoorset neuropaatiat tuleb kontrollida ja välistada mittepõletikulised põhjused nagu haiguse progresseerumine, infektsioonid, metaboolsed sündroomid ja samaaegselt kasutatavate ravimite toime. Patsientidel, kellel esineb mõõdukas (2. aste) neuropaatia (motoorne kas koos sensoorsega või ilma selleta), mis on tõenäoliselt tingitud ipilimumabi kasutamisest, tuleb plaanipärane annus vahele jätta. Kui neuroloogilised sümptomid taanduvad ravielsele tasemele, võib patsiendil jätkata ipilimumabi kasutamist (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel tekib raske (3. või 4. aste) sensoorne neuropaatia, mille korral esineb kahtlus, et see on tingitud ipilimumabi kasutamisest, tuleb ipilimumabi manustamine lõpetada (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb ravida vastavalt asutusesisestele sensoorse neuropaatia ravijuhistele ja kohe alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (nt 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas).

Motoorse neuropaatia progressiivseid märke tuleb lugeda immuunsüsteemiga seotuks ja ravida vastavalt. Raske (3. või 4. aste) motoorse neuropaatiaga patsientidel tuleb sõltumata haiguse põhjusest ipilimumabi kasutamine lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket nefriiti ja neerufunktsiooni häiret (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nefriidi või neerupuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Enamikul patsientidest ilmneb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline tõus. Haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Kreatiniinisalduse 4. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kreatiniinisalduse tõusu 2. või 3. raskusastme korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annusega 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg-ni metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja lõpetada alaliselt ipilimumabi ja nivolumabi manustamine.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia

Ipilimumabi monoterapia

Ipilimumab võib põhjustada endokriinsüsteemi organite põletikku, mis avaldub hüpofüsiidi, hüpopituitarismi, neerupealiste puudulikkuse, hüpotüreoidismi, 1. tüüpi suhkurtõve ja diabeetilise ketoatsidoosina (vt lõigud 4.2 ja 4.8), ning patsientidel võivad esineda mittespetsiifilised sümptomid,

mis võivad sarnaneda teiste põhjustega, nagu aju metastaasid või seda põhjustav haigus. Kõige tavalisemad kliinilised sümptomid on peavalu ja väsimus. Esineda võivad ka sellised sümptomid nagu nägemisvälja defektid, käitumismuutused, elektrolüütide tasakaalu häired ja hüpotensioon. Adrenaalne kriis tuleb patsiendi sümptomite põhjusena välistada. Kliiniline kogemus ipilimumabiga seotud endokrinopaatiaga on piiratud.

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteraapiana, tekkis mõõdukas kuni väga raske (2.-4. astme) immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia 7 kuni peaaegu 20 nädala jooksul alates ravi algusest. Kliinilistes uuringutes täheldatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia saadi üldjuhul kontrolli alla immunosupressiivse ja hormoonasendusraviga.

Kui esineb adrenaalse kriisi märke, nagu raske dehüdratsioon, hüpotensioon või šokk, on soovitatav viivitamatult intravenoosselt manustada mineralokortikoidse aktiivsusega kortikosteroide ja patsienti kontrollida sepsise või infektsioonide esinemise suhtes. Kui esinevad neerupealiste puudulikkuse märgid, kuid patsiendil ei ole tekkinud adrenaalset kriisi, tuleb kaaluda edasiste uuringute, sealhulgas laborianalüüside ja kuvamise, teostamist. Enne kortikosteroidravi alustamist võib endokriinse funktsiooni hindamiseks läbi vaadata laborianalüüside tulemused. Kui hüpofüüsi kuvamise või endokriinse funktsiooni laborianalüüside tulemustes esineb kõrvalekaldeid, on põletikulise näärme raviks soovitatav kasutada suureannuselise kortikosteroidravi lühikest kuuri (nt iga 6 tunni järel 4 mg deksametasooni või samaväärset ravi) ja ipilimumabi plaanipärane annus tuleb vahele jätta (vt lõik 4.2). Praegu ei ole teada, kas kortikosteroidravi rakendamisel osutub näärme talitlushäire pöörduvaks. Alustada tuleks ka kohase hormoonasendusraviga. Vajalikuks võib osutada pikaajaline hormoonasendusravi.

Sümptomaatilise suhkurtõve korral tuleb ipilimumabi kasutamine peatada ja vajadusel alustada insuliinasendusravi. Sobiva insuliinasendusravi tagamiseks peab jätkama veresuhkruisalduse jälgimist. Eluohtliku suhkurtõve korral tuleb ipilimumabi kasutamine alaliselt lõpetada.

Kui sümptomid või kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes on taandunud ja patsiendi üldseisundi paranemine on ilmne, võib ravi ipilimumabiga jätkata ja vastavalt kliinilisele hinnangule alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist. Annuse järkjärguline vähendamine peab kestma vähemalt 1 kuu.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud raskeid endokrinopaatiad, sealhulgas hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, neerupealiste puudulikkust (sh sekundaarset adrenokortikaalset puudulikkust), hüpofüüsi (sh hüpopituitarismi), melliitdiabeeti ja diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning hüperglükeemiat ja muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebatavaline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Sümptomaatilise hüpotüreooosi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Sümptomaatilise hüpotüreooosi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning alustada vajadusel ravi kilpnäärme talitlust pärssiva preparaadiga. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleb mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist. Eluohtliku hüpertüreooosi või hüpotüreooosi tekkimisel tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada.

Sümptomaatilise 2. raskusastme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Raske (3. raskusastme) või eluohtliku (4. raskusastme) neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise 2. või 3. raskusastme hüpfüsiidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpfüüsi põletiku kahtluse korral tuleb mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusega 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Eluohtliku (4. raskusastme) hüpfüsiidi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetada. Hüpfüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabiga katkestada ning alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist. Eluohtliku diabeedi korral peab ravi ipilimumabi ja nivolumabiga alaliselt lõpetama.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi monoteeraapia või kombinatsioonravi nivolumabiga

Ipilimumabi ning ipilimumabi ja nivolumabi kliinilistes uuringutes on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Tõsise või eluohtliku reaktsiooni korral tuleb ipilimumabi ja nivolumabi infusioon katkestada ning määrata asjakohane ravi. Infusiooniga seotud kerge või mõõduka reaktsiooni korral võib hoolikal jälgimisel jätkata ipilimumabi ja nivolumabi manustamist ning infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks võib kasutada premedikatsiooni vastavalt kohalikele ravijuhenditele.

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoteeraapia

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiana, registreeriti järgmisi kõrvaltoimeid, mille korral esines kahtlus, et need olid seotud immuunsüsteemiga: uveiit, eosinofiilia, lipaasi taseme tõus ja glomerulonefriit. Lisaks on patsientidel, kellele manustati MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi ja gp100 peptiidvaktsiini, teatatud iriidi, hemolüütilise aneemia, amülaaside taseme tõusust, mitme organi puudulikkuse ja pneumoniidi esinemisest. Turuletulekujärgselt on teatatud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi, seroosse võrkkesta irdumise ja mittenakkusliku tsüstiidi juhtudest (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Kui need reaktsioonid on tõsised (3. või 4. aste), võib vajalikuks osutuda kohene süsteemne suureannuseline kortikosteroidravi ja ipilimumabi kasutamise lõpetamine (vt lõik 4.2). Ipilimumabi kasutamisest tingitud uveidi, iriidi, seroosse võrkkesta irdumise või episkleriidi esinemise korral tuleb kaaluda paikse kortikosteroidravi kasutamist silmatilkade kujul vastavalt meditsiinilisele näidustusele. Ipilimumabiga seotud silmapõletikega patsientidel on teatatud mööduvast nägemiskaotusest.

Ipilimumabiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud soliidorgani transplantaadi äratõukereaktsioonist. Soliidorgani transplantaadi retsipientidel võib ravi ipilimumabiga suurendada äratõukereaktsiooni riski. Nendel patsientidel tuleb kaaluda ipilimumabiga ravist saadavat kasu ja võimaliku äratõukereaktsiooni riski.

Ipilimumabi monoteeraapia või kombinatsioonravi PD-1 või PD-L1 inhibiitoriga

Ipilimumabi kasutamisel monoteeraapiana või kombinatsioonis PD-1 või PD-L1 inhibiitoriga (sealhulgas nivolumabiga) on täheldatud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi (HLH) teket. Ipilimumabi manustamisel monoteeraapiana või kombinatsioonis PD-1 või PD-L1 inhibiitoriga peab olema ettevaatlik. Kui HLH leiab kinnitust, tuleb ipilimumabi või ipilimumabi ja PD-1 või PD-L1 inhibiitori kombinatsiooni kasutamine lõpetada ja alustada HLH ravi.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Erinevate annuste ja mitmete kasvajatüüpide ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes esines vähem kui 1%-l patsientidest järgmisi immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid: pankreatiit, uveit, demüelinisatsioon, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas näonärvi ja eemaldajanärvi parees), Guillain-Barré sündroom, *myasthenia gravis*, müasteeniline sündroom, aseptiline meningiit, entsefaliit, gastriit, sarkoidoos, duodeniit, müosiit, müokardiit, rabdomüolüüs ja müeliit. Turuletulekujärgselt on teatatud Vogt-Koyanagi-Harada sündroomi, seroosse võrkkesta irdumise ja mittenakkusliku tsüstiidi juhtudest (vt lõik 4.2 ja 4.8). Ipilimumabiga seotud silmapõletikega patsientidel on teatatud mööduvast nägemiskaotusest.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks anda adekvaatne hinnang või välistada teised põhjused. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb katkestada ipilimumabi ja nivolumabi kasutamine ning manustada kortikosteroide. Paranemise korral võib ipilimumabi ja nivolumabi manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Nivolumabi või nivolumabi ja ipilimumabi kasutamine tuleb alaiselt lõpetada immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kasutamisel on teatatud müotoksilisuse juhtudest (müosiit, müokardiit ja rabdomüolüüs), millest mõned on olnud letaalsed. Müotoksilisuse nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning viivitamatult suunata olukorra hindamiseks ja raviks spetsialistile. Sõltuvalt müotoksilisuse raskusastmest tuleb ravi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2) ning rakendada sobivat ravi.

Müokardiidi diagnoosimiseks on vajalik kõrge kahtlusindeks. Kardiaalsete või kardiopulmonaalsete sümptomitega patsiente tuleb hinnata võimaliku müokardiidi suhtes. Müokardiidi kahtluse korral tuleb koheselt alustada ravi suures annuses kortikosteroididega (prednisoon 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas või metüülprednisoloon 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas), kohe konsulteerida kardioloogiga ning viia läbi diagnostilised testid vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele. Müokardiidi diagnoosi kinnitamisel tuleb ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga ravi katkestada või lõpetada alaiselt (vt lõik 4.2).

Haiguspetsiifilised ettevaatusabinõud

Melanoom

Silma melanoomi, KNS primaarse melanoomi ja aktiivsete aju metastaasidega patsiente ei haaratud uuringusse MDX010-20 (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga patsiente kliinilisse uuringusse CA184-169 ei kaasatud. Uuringusse kaasati aga ajumetastaasidega patsiendid juhul, kui neil ei esinenud metastaatiliste ajukahjustustega seotud neuroloogilisi sümptomeid ja kui nad ei vajanud või ei saanud 10 päeva jooksul enne ravi ipilimumabiga süsteemset kortikosteroidravi (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga, aktiivsete ajumetastaasidega ning eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiente ei kaasatud laste uuringusse CA184070 (vt lõik 5.1).

Silma melanoomiga, aktiivsete ajumetastaasidega ning eelnevalt CTLA-4, PD-1, PD-L1 või CD137 sihtmärkravimitega ravitud patsiente ei kaasatud laste uuringusse CA184178 (vt lõik 5.1).

Ipilimumabi ja nivolumabi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ravieelne sooritusvõime indeks oli ≥ 2 , kellel olid aktiivsed ajumetastaasid või autoimmuunhaigus ja kes olid enne uuringuga liitumist saanud süsteemset ravi immunosuppressantidega. Melanoomi kliinilistest uuringutest jäeti välja silma/ või soonkesta melanoomiga patsiendid. Andmete puudumise tõttu tuleb sellel populatsioonil nivolumabi kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

Nivolumabi monoterapiaga võrreldes on ipilimumabi ja nivolumabi kombineeritud kasutamisel PFS-i (*progressioon-free survival*, progressioonivaba elulemus) pikenemine tõestatud ainult patsientidel, kellel on madal tuumori PD-L1 ekspressioon. OS-i (*overall survival*, üldine elulemus) paranemine oli ipilimumabi ja nivolumabi ning nivolumabi monoterapia kasutamisel kõrge tuumori PD-L1 ekspressiooniga (PD-L1 \geq 1%) patsientidel sarnane. Enne kombinatsioonravi alustamist soovitatakse arstidel iga individuaalset patsienti ja kasvaja tunnuseid hoolikalt hinnata, võttes arvesse kombinatsioonraviga seoses täheldatud kasu ja toksilisust võrreldes nivolumabi monoterapiaga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Ipilimumabi kasutamine melanoomi patsientidel kiirelt progresseeruva haiguse korral.

Ravi alustamisel kiirelt progresseeruva haigusega patsiendil peab arst arvesse võtma ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni toime ilmnemise viivitust (vt lõik 5.1).

Neerurakk-kartsinoom

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis samaaegsed ajumetastaasid, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosupressioonravi vajavad haigusseisundid (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Andmete puudumise tõttu tuleb nendel patsientidel ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

NSCLC esmavaliku ravi olulisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, sümptomaatiline interstitsiaalne kopsuhaigus, süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid, aktiivsed (ravimata) ajumetastaasid, kes said eelnevat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse tõttu või kellel olid sensibiliseerivad EGFR mutatsioonid või ALK translokatsioonid (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Eakate (\geq 75-aastaste) patsientide kohta on saadud piiratud hulgal andmeid (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tuleb ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja kemoterapiaga kasutada ettevaatusega pärast individuaalset hoolikat võimaliku kasu ja riski suhte hindamist.

Maliigne pleuramesoteliom

MPM-i esmavaliku ravi olulisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli primaarne kõhukelme-, perikardi-, munandi- või *tunica vaginalis*'e mesoteliom, interstitsiaalne kopsuhaigus, aktiivne autoimmuunhaigus, süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid ja ajumetastaasid (välja arvatud juhul, kui need olid kirurgiliselt resetseeritud või stereotaktilise kiiritusraviga ravitud ning uuringusse kaasamisele eelneva 3 kuu jooksul puudusid taastekke ilmingud) (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Andmete puudumise tõttu tuleb nendel patsientidel ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

dMMR või MSI-H kolorektaalvähk

dMMR või MSI-H metastaatilise CRC kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelne sooritusvõime skoor \geq 2, esinesid aktiivsed aju- või leptomeningealsed metastaasid, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Andmete puudumise tõttu tuleb nendel patsientidel ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte individuaalset hindamist.

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

Söögitoru lamerakk-kartsinoomi kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelne sooritusvõime skoor \geq 2, anamneesis samaaegsed peaju metastaasid, aktiivne autoimmuunhaigus, süsteemset immunosupressiooni vajav seisund või suur risk verejooksu või fistuli tekkeks söögitorukasvaja ilmse invasiooni tõttu naaberorganitesse (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Andmete puudumise tõttu tuleb nendel patsientidel ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutada ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat individuaalset hindamist.

Söögitoru lamerakk-kartsinoomi esmavaliku ravi uuringus esines 4 kuu jooksul rohkem surmajuhtusid ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kasutamisel võrreldes kemoterapiaga. Enne ravi

alustamist kehvema prognoosiga ja/või agressiivse haigusega patsientidel peab arst arvesse võtma toime ilmumise viivitust ravi korral ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga (vt lõik 5.1).

Autoimmuunhaigusega patsiendid

Varasema autoimmuunhaigusega patsiente (välja arvatud vitiliigo ja adekvaatselt kontrollitud endokriinsed vaegused, nagu hüpötüreoidism), kaasa arvatud need kes vajavad olemasoleva aktiivse autoimmuunhaiguse raviks või transplantaadi säilitamise tõttu süsteemset immunosupressiivset ravi, kliinilistes uuringutes ei hinnatud. Ipilimumab on T-rakkude toime võimendaja, mis võimaldab immuunvastuse teket (vt lõik 5.1) ja võib häirida immunosupressiivset ravi, põhjustades põhihaiguse ägenemist või äratõukereaktsiooni riski suurenemist. Ipilimumabi kasutamist tuleb vältida raske autoimmuunhaigusega patsientidel, kelle immuunsüsteemi täiendav aktiveerimine võib osutuda otseselt eluohtlikuks. Ipilimumabi tuleb kasutada ettevaatusega varasemalt autoimmuunhaigust põdenud patsientidel, pärast individuaalset hoolikat võimaliku kasu ja riski suhte hindamist.

Kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevad patsiendid

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi 10 ml viaalis ja 92 mg naatriumi 40 ml viaalis, mis on võrdne vastavalt 1,15% ja 4,60%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide ravimisel arvestada.

Samaaegne manustamine koos vemurafenibiga

Ipilimumabi (3 mg/kg) ja vemurafenibi (960 mg kaks korda päevas või 720 mg kaks korda päevas) samaaegsel manustamisel täheldati I faasi uuringus transaminaaside (ALT/AST > 5 × ULN) ja bilirubiini (üldbilirubiin > 3 × ULN) asümptomaatilist suurenemist. Selliste esialgsete andmete alusel ei ole ipilimumabi ja vemurafenibi samaaegne manustamine soovitatav.

Järjestikune manustamine vemurafenibiiga

Teise faasi uuringus, milles BRAF mutatsiooniga metastaatilise melanoomiga patsientidele manustati 10 mg/kg ipilimumabi järjestikku vemurafenibiiga, täheldati naha 3+ astme kõrvaltoimeid sagedamini kui ainult ipilimumabiga. Ettevaatus on vajalik kui ipilimumabi manustatakse pärast vemurafenibi.

Lapsed

Ipilimumabi kasutamise ohutuse kohta noorukitel alates 12 aasta vanusest on olemas piiratud, aga lühiajalised andmed.

Alla 12-aastaste laste kohta on andmed väga piiratud. Seetõttu ei tohi alla 12-aastastel lastel ipilimumabi kasutada.

Enne ipilimumabi monoterapiat ravi alustamist noorukitel alates 12 aasta vanusest soovatakse arstidel hoolikalt hinnata iga üksikut patsienti arvestades piiratud teadaolevaid andmeid ning lastel täheldatud ipilimumabi monoterapiat kasu ja toksilisust (vt lõik 4.8 ja 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ipilimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mida ei metaboliseeri tsütokroom P450 ensüümid (CYP) ega teised ravimeid metaboliseerivad ensüümid.

Ravimite koostoime uuringus täiskasvanutel CYP isoensüümide (eeskätt CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ja CYP3A4) koostoime hindamiseks manustati ipilimumabi eraldi ning koos kemoterapiaga (dakarbaasiin või paklitaksel/karboplatiin) varasemat ravi mittesaanud kaugelearenenud melanoomiga patsientidele. Ipilimumabi ja paklitaksel/karboplatiin, dakarbaasiini või selle metaboliidi

5-aminoimidasool-4-karboksamiidi (AIC) vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimitevahelisi koostoimeid.

Muud koostoimed

Kortikosteroidid

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamist tuleb enne ravi alustamist ipilimumabiga vältida, kuna need võivad häirida ipilimumabi farmakodünaamilist aktiivsust ja efektiivsust. Süsteemseid kortikosteroide või teisi immunosupressante võib aga kasutada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks pärast ravi alustamist ipilimumabiga. Süsteemsete kortikosteroidide kasutamine pärast ravi alustamist ipilimumabiga ei paista ipilimumabi efektiivsust vähendavat.

Antikoagulandid

Teadaolevalt suurendab antikoagulantide kasutamine seedetrakti verejooksude riski. Kuna seedetrakti verejooks on ipilimumabi üks kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8), siis tuleb patsiente, kes vajavad samaaegset ravi antikoagulandiga, tähelepanelikult jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ipilimumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktiivsuse uuringud loomadel on näidanud toksilisust reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimese IgG1 läbib platsentabarjääri. Ravi võimalik risk arenevale lootele on teadmata. YERVOYd ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal või fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, kui just kliiniline kasu ei ületa võimalikku riski.

Imetamine

Tiinuse ajal ravitud makaakidel on leitud rinnapiimas väga väheses koguses ipilimumabi. Ei ole teada, kas ipilimumab eritub inimese rinnapiima. IgG1 eritub inimese rinnapiima üldjuhul vähesel määral ja IgG1 suukaudne biosaadavus on väike. Ravimi oluline süsteemne ülekandumine imikule ei ole tõenäoline ja toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata. Võimaliku kõrvaltoime ohu tõttu imikule tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada ravi YERVOYga, võttes arvesse nii rinnaga toitmise kasu lapsele kui ka ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Ipilimumabi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud. Seega on ipilimumabi toime meeste ja naiste fertiilsusele teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

YERVOY omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Võimalike kõrvaltoimete, nagu väsimuse, esinemise tõttu (vt lõik 4.8), tuleb patsientidele öelda, et nad oleksid autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlikud, kuni nad on veendunud, et ipilimumab ei avalda neile kahjulikku toimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ipilimumabi monoteeraapia (vt lõik 4.2)

a. Ohutusomaduste kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, kus hinnati ipilimumabi kasutamist erinevates annustes ja kasvajatüüpidel, manustati ipilimumabi ligikaudu 10 000 patsiendile. Kui ei ole märgitud teisiti, kajastavad

alljärgnevad andmed ipilimumabi manustamist melanoomi kliinilistes uuringutes annuses 3 mg/kg. III faasi uuringus MDX010-20 (vt lõik 5.1) manustati patsientidele keskmiselt 4 annust (vahemikus 1-4).

Ipilimumabi manustamisega kaasnevad kõige sagedamini kõrvaltoimed, mis on tingitud immuunsüsteemi suurenenud või ülemäärasest aktiivsusest. Enamus nendest, sealhulgas tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast asjakohase ravi alustamist või ipilimumabi lõpetamist (immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ravi vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes said MDX010-20 uuringus 3 mg/kg ipilimumabi monoteerapiana, olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$ patsientidest) diarröa, lööve, pruuritus, väsimus, iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine ja kõhuvalu. Enamus kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. aste). Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi ipilimumabiga 10% patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 4 on esitatud kõrvaltoimed, mida registreeriti kaugelarenenud melanoomiga patsientidel, keda kliinilistes uuringutes (n = 767) ja turuletulekujärgselt raviti ipilimumabiga annuses 3 mg/kg.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate turustamisjärgsete andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused olid HLA-A2*0201 positiivsetel patsientidel, kellele manustati ipilimumabi MDX010-20 uuringus, sarnased kogu kliinilises uuringus täheldatud sagedustega.

Ipilimumabi 3 mg/kg ohutusprofiil varasemat kemoteerapiat mittesaanud patsientide 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute koondandmetes (N = 75, ravitud), varasemat ravi mittesaanud patsientide kahes retrospektiivses uuringus (N = 273 ja N = 157) ja uuringus CA184-169 (N = 362) oli sarnane sellega, mida täheldati varasemalt ravitud kaugelarenenud melanoomi korral.

Ohutusandmed mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientide kohta, keda raviti ipilimumabiga (3 mg/kg, vähemalt 3-aastase jälgimisperioodiga) ja kaasati rahvusvahelisse prospektiivsesse jälgimisuuringusse CA184143 (n = 1151), olid sarnased ipilimumabi kliinilistes uuringutes teatatud andmetega kaugelarenenud melanoomi korral.

Tabel 4: Kõrvaltoimed kaugelarenenud melanoomiga patsientidel, keda raviti ipilimumabiga annuses 3 mg/kg^a

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	sepsis ^b , kuseteede infektsioon, hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	septiline šokk ^b , pneumoonia
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	kasvaja valu
Aeg-ajalt	paraneoplastiline sündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia, lümfopenia, trombotsütopeenia, neutropeenia
Aeg-ajalt	hemolüütiline aneemia ^b , eosinofiilia
Tadmata	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos ^e
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus
Väga harv	anafülaktiline reaktsioon
Tadmata	soliidorgani transplantaadi äratõukereaktsioon ^e

Endokriinsüsteemi häired	
Sage	hüpopituitarism (sealhulgas hüpofüsiit) ^c , hüpötüreoidism ^c
Aeg-ajalt	neerupealiste puudulikkus ^c , sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus ^d , hüpertüreoidism ^c , hüpogonadism
Harv	autoimmuunne türeoidiit ^d , türeoidiit ^d
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	dehüdratsioon, hüpokaleemia, kehakaalu vähenemine, hüponatreemia
Aeg-ajalt	alkaloos, hüpofosfateemia, tuumori lüüsi sündroom, hüpokaltseemia ^d
Harv	1. tüüpi suhkurtõbi (sealhulgas diabeetiline ketoatsidoos) ^h
Psühhiaatrilised häired	
Sage	segasusseisund, depressioon
Aeg-ajalt	vaimse seisundi muutus, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	
Sage	perifeerne sensoorne neuropaatia, pearinglus, peavalu, letargia, kraniaalne neuropaatia, ajuturse, perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	Guillain-Barré sündroom ^{b,c} , meningiit (aseptiline), autoimmuunne tsentraalne neuropaatia (entsefaliit) ^d , süngoop, ataksia, treemor, müokloonus, düsartria
Harv	<i>myasthenia gravis</i> ^d
Teadmata	müeliit
Silma kahjustused	
Sage	nägemise hägustumine, silmavalu
Aeg-ajalt	uveiit ^c , klaaskeha hemorraagia, iriit ^c , silmaturse ^d , blefariit ^d , nägemisteravuse vähenemine, võõrkeha tunne silmades, konjunktiviit
Harv	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom ^c , seroosne võrkkesta irdumine
Südame häired	
Sage	arütmia, kodade virvendusarütmia
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon, õhetus, kuumahood
Aeg-ajalt	vaskuliit, angiopaatia ^b , perifeerne isheemia, ortostaatiline hüpotensioon
Harv	temporaalarteriit ^d
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe, köha, allergiline riniit
Aeg-ajalt	hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom ^b , kopsu infiltratsioon, kopsuturse, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	diarröa ^c , oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu
Sage	seedetrakti hemorraagia, koliit ^{b,c} , gastroösofageaalne reflukshaigus, limaskestapõletik ^d , gastroenteriit, stomatiit
Aeg-ajalt	seedetrakti perforatsioon ^{b,c} , jämesoole perforatsioon ^{b,c} , soole perforatsioon ^{b,c} , peritoniit ^b , divertikuliit, pankreatiit, enterokoliit, maohaavand, jämesoole haavand, ösofagiit, iileus ^d , proktiit ^d
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	maksafunktsiooni kõrvalekalded
Aeg-ajalt	maksapuudulikkus ^{b,c} , hepatiit, hepatomegalia, ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^c , pruuritus ^c
Sage	dermatiit, erüteem, vitiliigo, urtikaaria, ekseem ^d , alopeetsia, öine higistamine, nahakuivus
Aeg-ajalt	toksiline epidermaalnekrolüüs ^{a,b} , leukotsütoklastiline vaskuliit, naha eksfoliatsioon, juuste värvuse muutus ^d
Harv	multiformne erüteem ^d , psoriaas ^d , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega reaktsioon ravimile (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>) ^d
Teadmata	pemfigoid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	muskuloskeetaalne valu ^f
Sage	artralgia, müalgia, lihaskrambid, artriit
Aeg-ajalt	reumaatiline polümüalgia, müosiit ^d , lihasnõrkus ^d
Harv	polümüosiit ^d
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerupuudulikkus ^b
Aeg-ajalt	glomerulonefriit ^c , autoimmuunne nefriit ^d , neerutuubulite atsidoos, hematuuria ^d , mittenakkuslik tsüstiit ^e , proteiinuuria ^d
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	amenorröa
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, süstekoha reaktsioonid, pürektsia, turse, valu
Sage	külmavärinad, astenia, gripilaadsed sümptomid ^d
Aeg-ajalt	mitme organi puudulikkus ^{b,c} , süsteemse põletikureaktsiooni sündroom ^d , infusiooniga seotud reaktsioon
Uuringud	
Sage	alaniini aminotransferaasi taseme suurenemine ^c , aspartaadi aminotransferaasi taseme suurenemine ^c , vere aluselise fosfataasi taseme suurenemine ^d , vere bilirubiini taseme suurenemine, lipaasitaseme tõus ^c ,
Aeg-ajalt	gamma-glutamültransferaasi taseme suurenemine ^d , vere kreatiniinitaseme tõus, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres, vere kortisoolitaseme alanemine, vere kortikotropiini taseme alanemine, vere amülaasitaseme tõus ^c , positiivsed tuumavastased antikehad ^d vere testosteroonitaseme alanemine
Harv	kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme alanemine veres ^d , türoksiini taseme vähenemine ^d , prolaktiini ebanormaalne tase veres ^d

Tabelis 4 esitatud kõrvaltoimete sagedused ei pruugi olla täielikult omistatavad ainult ipilimumabile, vaid võivad olla seotud kaasuva haigusega.

^a Sagedused tulenevad 3 mg/kg ipilimumabi annusega melanoomiravi üheksa uuringu koondandmetest.

^b Sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

^c Lisainfo nende potentsiaalselt põletikuliste kõrvaltoimete kohta on esitatud osas „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“ ja lõigus 4.4. Nendes lõikudes esitatud andmed kajastavad peamiselt III faasi uuringu MDX010-20 tulemusi.

^d Andmed üheksast lõpetatud kliinilisest uuringust melanoomiga patsientidel lisati vastavalt esinemissagedusele.

^e Turustamisjärgne juhtum (vt ka lõik 4.4).

^f Lihas-skeleti valu on ühine nimetaja seisunditele, mille hulka kuuluvad seljavalu, luuvalu, lihas-skeleti valu rindkeres, lihas-skeleti ebamugavustunne, müalgia, kaelavalu, jäsemevalu ja lülisamba valu.

^g Teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt.

^h 1. tüüpi suhkurtõbi, mis võib olla seotud diabeetilise ketoatsidoosiga.

Patsientidel, kellele manustati melanoomi kliinilistes uuringutes ipilimumabi teisi annuseid (kas < või > 3 mg/kg), registreeriti veel teisi kõrvaltoimeid, mida Tabelis 4 loetletud ei ole. Need täiendavad kõrvaltoimed esinesid sagedusega alla 1% kui pole märgitud teisiti: meningism, müokardiit, perikardi efusioon, kardiomiopaatia, autoimmuunne hepatiit, nodoosne erüteem, autoimmuunne pankreatiit, hüperpituitarism, hüpoparatiroidism, infektsioosne peritoniit, episkleriit, skleriit, Raynaud' sündroom, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, tsütokiini vabanemise sündroom, sarkoidoos, vere gonadotropiinitaseme alanemine, leukopeenia, polütsüteemia, lümfotsütoos, okulaarne müosiit ja neurosensoorne hüpakuusia.

Kliinilises uuringus CA184-169 (N = 362) oli ipilimumabi 3 mg/kg üldine ohutus vastavuses varasemalt teadaoleva ipilimumabi ohutusega kauglearenenud melanoomiga patsientidel.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga (kemoterapiaga või ilma) (vt lõik 4.2)

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kui ipilimumabi manustatakse osana kombinatsioonravist, tuleb enne ravi alustamist tutvuda teis(t)e kasutatavate ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõt(e)tega. Lisateavet teiste ipilimumabiga kombinatsioonis kasutatavate ravimite ohutusprofiilide kohta vt asjaomasest ravimi omaduste kokkuvõttest.

Erinevat tüüpi kasvajat (n = 2094) ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi korral (kemoterapiaga või ilma) saadud ühendandmekogu kohaselt (minimaalne järelkontrolli kestus jäi vahemikku 6...47 kuud) olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) väsimus (50%), lööve (38%), kõhulahtisus (37%), iiveldus (31%), sügelus (29%), lihaste ja luustiku valu (28%), pürektsia (25%), köha (24%), söögiisu vähenemine (23%), oksendamine (20%), düspnoe (19%), kõhukinnisus (19%), artralgia (19%), kõhuvalu (18%), hüpotüreos (16%), peavalu (16%), ülemiste hingamisteede infektsioon (15%), tursed (13%) ja pearinglus (11%). 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi korral (kemoterapiaga või ilma) oli 67% ning uuringuravimi kasutamise seostatud surmaga lõppenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli 0,7%. 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientidel olid väsimuse (62%), lööbe (57%), kõhulahtisuse (52%), iivelduse (42%), sügeluse (40%), pürektsia (36%) ja peavalu (26%) esinemissagedused $\geq 10\%$ suuremad kui esinemissagedused, mis olid registreeritud ühendandmekogudes nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) kohta. 1 mg/kg ipilimumabi ja 360 mg nivolumabi ning kemoterapia kombinatsioonravi saanud patsientidel olid aneemia (32%) ja neutropeenia (15%) esinemissagedused $\geq 10\%$ suuremad kui esinemissagedused, mis olid registreeritud ühendandmekogudes nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) kohta.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelis 5 on esitatud ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) (n = 2094) ja turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed ühendatud andmekogus. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: Ipilimumabi ja teiste raviainete kombinatsioonravi kõrvaltoimed

Kombinatsioonis nivolumabiga (koos kemoterapiaga või ilma)	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	pneumoonia, bronhiit, konjunktiviit
Harv	aseptiline meningiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia ^{b,i} , trombotsütopeenia ^b , leukopeenia ^b , lümfopeenia ^b , neutropeenia ^b
Sage	eosinofiilia
Aeg-ajalt	febriilne neutropeenia
Teadmata	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon (sh tsütokiinide vabanemise sündroom), ülilitundlikkus
Harv	sarkoidoos
Teadmata	soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon ^f

	Kombinatsioonis nivolumabiga (koos kemoterapiaga või ilma)
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreosis
Sage	hüpotüreosis, türeoidiit, neerupealiste puudulikkus, hüpofüsiit, hüpofüüsi vaegtalitus, mellitidiabeet
Aeg-ajalt	diabeetiline ketoatsidoos
Harv	hüoparatiireosis
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine, hüperglükeemia ^b , hüpoplükeemia ^b
Sage	vedelikupuudus, hüpoalbumineemia, hüpofosfateemia, kehakaalu vähenemine
Aeg-ajalt	metaboolne atsidoos
Teadmata	kasvaja lahustussündroom ^g
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu, pearinglus
Sage	perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	polüneuropaatia, pindluunärvi halvatus, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas n. facialise ja n. abducensii parees), entsefaliit, myasthenia gravis
Harv	Guillaini-Barré sündroom, neuriit, müeliit (sh transversaalne müeliit)
Silma kahjustused	
Sage	hägune nägemine, silmakuivus
Aeg-ajalt	uveiit, episkleriit
Harv	Vogt-Koyanagi-Harada sündroom, seroosne võrkkesta irdumine
Südame häired	
Sage	tahhükardia, kodade virvendusarütmia
Aeg-ajalt	müokardiit ^a , rütmihäired (sealhulgas ventrikulaarsed rütmihäired) ^a , bradükardia
Teadmata	perikardi häired ^b
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha, düspnoe
Sage	pneumoniit ^a , kopsuemboolia ^a , pleuraefusioon
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus
Sage	koliit ^a , pankreatiit, stomatiit, gastriit, suukuivus
Aeg-ajalt	duodeniit
Harv	soolemlugustus ^a
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve ^c , sügelus
Sage	alopeetsia, vitiliigo, urtikaaria, nahakuivus, erüteem
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, psoriaas
Harv	toksiline epidermaalne nekroolüüs ^{a,d} , sklerootiline lihhen, muud lihheni vormid

Kombinatsioonis nivolumabiga (koos kemoterapiaga või ilma)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	muskuloskeetaalne valu ^c , liigesvalu
Sage	lihasspasmid, lihasnõrkus, artriit
Aeg-ajalt	reumaatiline polümüalgia, müopaatia, müosiit (sh polümüosiit) ^a
Harv	spondüloartropaatia, Sjögreni sündroom, rabdomüolüüs ^a
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerupuudulikkus (sh äge neerukahjustus) ^a
Aeg-ajalt	tubulointerstitsiaalne nefriit, nefriit
Harv	mittenakkuslik tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, palavik, tursed (sealhulgas perifeersed tursed)
Sage	rindkerevalu, valu, külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^b , ASAT aktiivsuse suurenemine ^b , ALAT aktiivsuse suurenemine ^b , üldbilirubiinisalduse suurenemine ^b , kreatiniinisalduse suurenemine ^b , amülaasi aktiivsuse suurenemine ^b , lipaasi aktiivsuse suurenemine ^b , hüponatreemia ^b , hüperkaleemia ^b , hüpokaleemia ^b , hüperkaltseemia ^b , hüpokaltseemia ^b
Sage	hüpernatreemia ^b , hüpermagneesiumia ^b , kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine

Tabelis 5 esitatud kõrvaltoimete sagedused ei pruugi olla täielikult omistatavad ainult ipilimumabile ega kombinatsioonravile koos teiste raviainetega, vaid võivad olla seotud kaasuva haigusega või kombinatsioonravi osana kasutatava ravipreparaadiga.

^a Lõppenud või käimasolevates kliinilistes uuringutes on teatatud surmaga lõppenud juhtudest.

^b Laboratoorsete terminite esinemissagedused viitavad patsientide osakaalule, kellel ilmnes laboratoorsete näitajate halvenemine võrreldes lähteväärtusega. Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus; laboratoorsete näitajate kõrvalekalde“ allpool.

^c Lööve on üldmõiste, mille hulka kuuluvad makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, sügelev lööve, follikulaarne lööve, makuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, pustuloosne lööve, papuloskvamooosne lööve, vesikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, eksfoliatiivne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, allergiline dermatiit, atoopiline dermatiit, bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, psoriasiformne dermatiit, ravimlööve, sölmeline lööve ja pemfigoid.

^d Teatatud ka uuringutes väljaspool ühendandmekogu. Sagedus põhineb kogu uuringu programmi hõlmaval ekspositsioonil.

^e Muskuloskeetaalne valu on ühine nimetaja seisunditele, mille hulka kuuluvad seljavalu, luuvalu, muskuloskeetaalne valu rindkeres, muskuloskeetaalne ebamugavustunne, müalgia, interkostaalne müalgia, kaelavalu, jäsemevalu ja lülisamba valu.

^f Teatatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

^g Teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

^h Perikardi häired on ühine nimetaja seisunditele, mille hulka kuuluvad perikardiit, perikardi efusioon, südame tamponaad ja Dressleri sündroom.

ⁱ Aneemia on üldmõiste, mis hõlmab muude põhjuste hulgas hemolüütilist aneemiat ja autoimmuunset aneemiat, hemoglobiinisalduse vähenemist, rauavaegusaneemiat ja vere punaliblede arvu vähenemist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui ei ole märgitud teisiti, on ipilimumabi monoterapiaga seoses esitatud andmed saadud patsientidelt, kes said kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomi III faasi uuringus (MDX010-20, vt lõik 5.1) kas 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana (n = 131) või 3 mg/kg ipilimumabi ja gp100 kombineeritud ravi (n = 380).

Ipilimumab osana kombinatsioonravist võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Sobiva raviga immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed enamasti taandusid. Ravi pidi üldiselt alaliselt lõpetama suurem protsent ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi kui nivolumabi monoterapiat saavaid patsiente. Tabelis 6 on toodud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi alaliselt lõpetanud patsientide protsent. Lisaks on tabelis 6 esitatud patsientide protsent, kellel tekkis kõrvaltoime ja kes vajasis suurem annuses kortikosteroide (vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti ööpäevas). Nimetatud kõrvaltoimete ravijuhised on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 6: Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetati alaliselt või oli vajadus manustada suures annuses kortikosteroide

	Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabi (kemoterapiaga või ilma) %
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravi lõpetati alaliselt	
Pneumoniit	2,5
Koliit	6
Hepatiit	5
Nefriit ja neerufunktsiooni häire	1,2
Endokrinopaatiaid	2,0
Nahk	1,0
Ülitundlikkus- / infusiooniga seotud reaktsioon	0,3
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu oli vajadus manustada suures annuses kortikosteroide^{a,b}	
Pneumoniit	59
Koliit	32
Hepatiit	37
Nefriit ja neerufunktsiooni häire	27
Endokrinopaatiaid	20
Nahk	8
Ülitundlikkus- / infusiooniga seotud reaktsioon	16

^a vähemalt 40 mg prednisooni ekvivalenti ööpäevas

^b esinemissagedus põhineb patsientide arvul, kellel tekkis immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime

Immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimetega. Seedetrakti perforatsioonist tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga.

3 mg/kg ipilimumabi monoterapias rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega diarröad 27% ja koliiti 8% patsientidest. Nii raske (3. või 4. astme) diarröa kui ka raske (3. või 4. astme) koliidi esinemissagedus oli 5%. Rasked või fataalsed (3.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimed tekkisid keskmiselt 8 (5-13) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud (määratletud kui paranemine kerge [1. aste] või madalama tasemeni või ravieelse raskusastmeni) enamusel juhtudest (90%) aja mediaanväärtusega 4 (0,6-22) nädalat alates kõrvalnähu tekkest kuni selle lahenumiseni. Kliinilistes uuringutes esines immuunsüsteemiga seotud koliidi korral haavandiline või mittehaavandiline limaskestapõletik ning lümfotsütaarne ja neutrofiilne infiltratsioon.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) saanud patsientidel oli kõhulahtisuse või koliidi esinemissagedus 27,7% (580/2094). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 8,8%-l (184/2094), 6,8%-l (142/2094) ja 0,1%-l (3/2094) patsientidest. Ühe patsiendi (< 0,1%) puhul oli tagajärjeks surm. Tekkeaja mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 0,0...48,9). Seisund lahenes 577 patsiendil (90,8%), lahenumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 2,7 nädalat (vahemik: 0,1...159,4⁺). 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientidel oli kõhulahtisuse või koliidi esinemissagedus 46,7%, millest 2. raskusaste moodustas 13,6%, 3. raskusaste 15,8% ja 4. raskusaste 0,4%.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoteraapiaga või ilma) saanud patsientidel oli pneumoniidi, sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus 6,9% (145/2094). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 3,5%-1 (73/2094), 1,1%-1 (24/2094) ja 0,4%-1 (8/2094) patsientidest. Nelja patsiendi (0,2%) puhul oli tulemuseks surm. Tekkeaja mediaan oli 2,7 kuud (vahemik: 0,1...56,8). Seisund lahenes 119 patsiendil (82,1%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 6,1 nädalat (vahemik: 0,3...149,3⁺).

Immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus

Ipilimumabi seostatakse tõsise immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisusega. Maksapuudulikkusest tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kes said 3 mg/kg ipilimumabi monoterapiana.

ASAT ja ALAT taseme mis tahes raskusastmes tõusu registreeriti vastavalt 1 ja 2% patsientidest. ASAT või ALAT taseme rasket (3. või 4. astme) tõusu ei registreeritud. Mõõdukas kuni raske või letaalne (2.-5. astme) immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus tekkis keskmiselt 3-9 nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud 0,7 kuni 2 nädala jooksul. Patsientidele, kellel esines immuunsüsteemiga seotud hepatotoksilisus, kliinilistes uuringutes teostatud maksabiopsia näitas ägedat põletikku (neutrofiilid, lümfotsüüdid ja makrofaagid).

Patsientidel, kes said soovitatust suuremaid ipilimumabi annuseid koos dakarbasiiniga, esines immuunsusega seotud maksakahjustust sagedamini kui patsientidel, kes said ipilimumabi 3 mg/kg monoterapiana.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoteraapiaga või ilma) saanud patsientidel oli maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete esinemissagedus 19,2% (402/2094). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 4,2%-1 (88/2094), 7,8%-1 (163/2094) ja 1,2%-1 (25/2094) patsientidest. Tekkeaja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 0,0...36,6). Seisund lahenes 351 patsiendil (87,8%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 5,3 nädalat (vahemik: 0,1...175,9⁺). 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientidel oli maksafunktsiooni näitajate kõrvalekallete esinemissagedus 30,1%, millest 2. raskusaste moodustas 6,9%, 3. raskusaste 15,8% ja 4. raskusaste 1,8%.

Immuunsüsteemiga seotud naha kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste naha kõrvaltoimetega, mis võivad olla seotud immuunsüsteemiga. Toksilisest epidermaalnekroolüüsist (sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist) tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes ning turustamisjärgselt on harva teatatud ipilimumabiga seotud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega reaktsioonist ravimile (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Turuletulekujärgselt on teatatud üksikutest pemfigoidi juhtudest.

3 mg/kg ipilimumabi monoterapia rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega löövet ja pruuritust kumbagi 26% patsientidest. Ipilimumabist tingitud lööve ja pruuritus olid peamiselt kerged (1. aste) või mõõdukad (2. aste) ja allusid sümptomaatilisele ravile. Mõõdukad kuni rasked või fataalsed (2.-5. astme) naha kõrvaltoimed tekkisid keskmiselt 3 (vahemik: 0,9...16 nädalat) nädala jooksul alates ravi algusest. Uuringuplaani järgse ravijuhise järgimise korral taandusid kõrvalnähud enamasti (87%) keskmiselt 5 (vahemik: 0,6...29 nädalat) nädala jooksul pärast tekkimist.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (koos kemoteraapiaga või ilma) saanud patsientidel oli lööbe esinemissagedus 46,2% (968/2094). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 14,1%-1 (296/2094), 4,6%-1 (97/2094) ja < 0,1%-1 (2/2094) patsientidest. Tekkeaja mediaan oli 0,7 kuud (vahemik: 0,0...33,8) Seisund lahenes 671 patsiendil (69,6%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 11,1 nädalat (vahemik: 0,1...268,7⁺). 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientidel oli lööbe esinemissagedus 65,2%, millest 2. raskusaste moodustas 20,3% ja 3. raskusaste 7,8%

Immuunsüsteemiga seotud neuroloogilised kõrvaltoimed

Ipilimumabi seostatakse tõsiste immuunsüsteemiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimetega. Guillain-Barré sündroomist tingitud surmajuhtumeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis gp100ga. Ka *myasthenia gravis*'e sarnaseid sümptomeid registreeriti vähem kui 1% patsientidest, kellele manustati kliinilistes uuringutes ipilimumabi kõrgemaid annuseid.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) saanud patsientidel oli nefriidi või neerufunktsiooni häirete esinemissagedus 6,1% (128/2094). 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 2,3%-l (49/2094), 1,0%-l (20/2094) ja 0,5%-l (10/2094) patsientidest. Kahe patsiendi (< 0,1%) puhul oli tulemuseks surm. Tekkeaja mediaan oli 2,5 kuud (vahemik: 0,0...34,8). Seisund lahenes 97 patsiendil (75,8%), lahenemiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 6,3 nädalat (vahemik: 0,1...172,1⁺).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia

3 mg/kg ipilimumabi monoterapias rühmas registreeriti mis tahes raskusastmega hüpofüütarismi 4% patsientidest. Mis tahes raskusastmega neerupealiste puudulikkust, hüpertüreoidismi ja hüpofüütarismi registreeriti igapäevaste 2% patsientidest. Rasket (3. või 4. astme) hüpofüütarismi registreeriti 3% patsientidest. Mõõdukas kuni väga raske (2.-4. astme) immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tekkis 7 kuni peaaegu 20 nädala jooksul alates ravi algusest. Kliinilistes uuringutes täheldatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia saadi üldjuhul kontrolli alla hormoonasendusraviga.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) saanud patsientidel oli kilpnäärmehäirete esinemissagedus 22,9% (479/2094). 2. ja 3. raskusastme kilpnäärmehäiretest teatati vastavalt 12,5%-l (261/2094) ja 1,0%-l (21/2094) patsientidest. 2. ja 3. raskusastme hüpofüüsiit (sealhulgas lümfotsütaarne hüpofüüsiit) tekkis vastavalt 2,0%-l (42/2094) ja 1,6%-l (33/2094) patsientidest. 2. ja 3. raskusastme hüpofüütarism tekkis vastavalt 0,8%-l (16/2094) ja 0,5%-l (11/2094) patsientidest. 2., 3. ja 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus (sealhulgas sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus) tekkis vastavalt 2,3%-l (49/2094), 1,5%-l (32/2094) ja 0,2%-l (4/2094) patsientidest. 1., 2., 3. ja 4. raskusastme suhkurtõbi tekkis vastavalt 0,1%-l (1/2094), 0,2%-l (4/2094), < 0,1%-l (1/2094) ja 0,1%-l (3/2094) patsientidest ning 4. raskusastme diabeetilist ketoatsidoosist teatati < 0,1%-l (2/2094) patsientidest. Nende endokrinopaatiade tekkeaja mediaan oli 2,1 kuud (vahemik: 0,0...28,1). Seisund lahenes 201 patsiendil (40,7%). Lahenemiseni kulunud ajavahemik oli 0,3...257,1⁺ nädalat.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (kemoterapiaga või ilma) saanud patsientidel oli ülitundlikkus- / infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 4,9% (103/2094). 1., 2., 3. ja 4. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 2,1%-l (44/2094), 2,5%-l (53/2094), 0,2%-l (5/2094) ja < 0,1%-l (1/2094) patsientidest. 1 mg/kg ipilimumabi ja 3 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud maliigse pleuramesoteliomiga patsientidel oli ülitundlikkus- / infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus 12%.

Immunogeensus

Ipilimumabi vastu tekkisid antikehad vähem kui 2% kauglearenenud melanoomiga patsientidest, kellele II ja III faasi kliinilistes uuringutes manustati ipilimumabi. Ühelgi patsiendil ei tekkinud infusiooniga seotud ega infusiooniaegseid ülitundlikkus- ega anafülaktilisi reaktsioone. Ipilimumabivastaseid neutraliseerivaid antikehasid ei tuvastatud. Kokkuvõttes ei täheldatud selget seost antikehade tekke ja kõrvaltoimete esinemise vahel.

Patsientide seas, keda raviti ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooniga ning kellel oli võimalik hinnata ipilimumabi vastaste antikehade olemasolu, esines ipilimumabi vastaseid antikehi 6,3...13,7%-l. Neutraliseerivaid ipilimumabi vastaseid antikehi esines 0...0,4%-l. Patsientide seas, keda raviti ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapiaga kombinatsiooniga ning kellel oli võimalik hinnata

ipilimumabi vastaste antikehade või neutraliseerivate antikehade olemasolu, esines ipilimumabi vastaseid antikehi 7,5%-l ja neutraliseerivaid ipilimumabi vastaseid antikehi 1,6%-l. Patsientide seas, kellel oli võimalik hinnata nivolumabi vastaste antikehade olemasolu, esines nivolumabi vastaseid antikehi 26%-l 3 mg/kg nivolumabi ja 1 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 3 nädala järel, 24,9%-l 3 mg/kg nivolumabi manustamisel iga 2 nädala järel ja 1 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 6 nädala järel, 37,8%-l 1 mg/kg nivolumabi ja 3 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 3 nädala järel ning 33,8%-l iga 3 nädala järel manustatud 360 mg nivolumabi, iga 6 nädala järel manustatud 1 mg/kg ipilimumabi ja kemoterapia puhul. Neutraliseerivaid nivolumabi vastaseid antikehi tuvastati 0,8%-l 3 mg/kg nivolumabi ja 1 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 3 nädala järel, 1,5%-l 3 mg/kg nivolumabi manustamisel iga 2 nädala järel ja 1 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 6 nädala järel, 4,6%-l 1 mg/kg nivolumabi ja 3 mg/kg ipilimumabi manustamisel iga 3 nädala järel ning 2,6%-l iga 3 nädala järel manustatud 360 mg nivolumabi, iga 6 nädala järel manustatud 1 mg/kg ipilimumabi ja kemoterapia puhul.

Koos nivolumabiga manustamisel ei muutunud ipilimumabi kliirens ipilimumabi vastaste antikehade olemasolu korral ning puudusid tõendid toksilisuse profiili muutuste kohta.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi (koos või ilma kemoterapiata) saanud patsientide protsentuaalsed osakaalud, kellel ilmses laboratoorsete näitajate halvenemine lähteväärtusest 3. või 4. raskusastmeni, olid järgmised: 4,9% aneemia, 1,5% trombotsütopeenia, 2,3% leukopeenia, 7,3% lümfopeenia, 3,4% neutropeenia, 2,9% aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, 7,3% ASAT aktiivsuse suurenemine, 8,4% ALAT aktiivsuse suurenemine, 1,2% üldbilirubiini sisalduse suurenemine, 1,6% kreatiniinisalduse suurenemine, 5,8% hüperglükeemia, 0,9% hüpoglükeemia, 8,4% amülaasi aktiivsuse suurenemine, 16,7% lipaasi aktiivsuse suurenemine, 0,8% hüpokaltseemia, 0,2% hüpernatreemia, 1,0% hüperkaltseemia, 1,9% hüperkaleemia, 0,5% hüpermagneseemia, 3,4% hüpokaleemia ja 9,8% hüponatreemia. Patsientide, kelle näitajad halvenesid lähteväärtustelt 3. või 4. raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemisele, osakaal oli suurem 3 mg/kg ipilimumabi ja 1 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi saanud patsientide hulgas (15,3%).

Lapsed

Ipilimumabi monoterapia

12-aastastel ja vanematel noorukitel uusi ravimi kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Uuringus CA184070 ei täheldatud mitte ühelgi ipilimumabi annusega 3 mg/kg ravitud 12-aastaselt või vanemal patsiendil \geq 3. raskusastme immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Kahel patsiendil kaheksast (25%), keda raviti annusega 5 mg/kg ja ühel patsiendil üheksast (11,1%), keda raviti annusega 10 mg/kg, täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimeid. Ükski juhtudest ei lõppenud surmaga. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete tüübid olid sarnased täiskasvanutel esinevatega. Kõige sagedamini esines immuunsüsteemiga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg], 44,4% [10 mg/kg]), maksafunktsiooni häireid (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) ja naha kõrvaltoimeid (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Uusi või ootamatuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid selles uuringus ei täheldatud. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete spekter täiskasvanutel ja lastel ei erinenud.

Uuringus CA181478 uusi või ootamatuid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid ei esinenud ning täheldatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed olid oma sageduselt, intensiivsusest ja organpaikmelt sarnased täiskasvanutel täheldatutega. Kahel patsiendil 10 mg/kg rühmas esines 1. astme ja 3. astme immuunsüsteemiga seotud endokriinsüsteemi kõrvaltoime hüperglükeemia näol. Teisi endokriinsüsteemi kõrvalekaldeid ei täheldatud.

Noorukitel alates 12 aasta vanusest ja täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on esitatud tabelis 7.

Tabel 7: Kõrvaltoimete kokkuvõte pärast kuni nelja annuse 3 mg/kg, 5 mg/kg või 10 mg/kg manustamist. Kõik ravitud patsiendid

	Patsientide arv (%)						
	Vanus ≥ 12 kuni 21 aastat			Vanus 12 kuni < 18 aastat		Täiskasvanud	
	Kaugelearenenud melanoom ja mittemelanoomsed soliidtuumorid			Kaugelearenenud melanoom		Kaugelearenenud melanoom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 koondanalüüs	CA184004/007/008/022 koondanalüüs
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Kõik surmajuhud, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Raviga seotud surmajuhud, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Tõsised kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Tõsised ravimiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Kõrvaltoimed, mille tõttu ravimi manustamine katkestati, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Ravimiga seotud kõrvaltoimed, mille tõttu ravimi manustamine katkestati, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Ravimiga seotud kõrvaltoimed, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 uuringule CA184070, v.19.0 uuringule CA184178 ja V.12.1 täiskasvanute ohutusandmete koondanalüüsile. NA = ei hinnatud.

Täiskasvanutel täheldatud surmajuhud selles tabelis leidsid aset 70 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist, sõltumata seosest ravimiga. Lastel teatatud surmajuhud leidsid aset 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist uuringus, välja arvatud "kõik surmajuhud", mis leidsid aset enam kui 30 päeva pärast viimase annuse manustamist. Uuringus CA184178 täheldati surmajuhtusid vähemalt 90 päeva pärast viimase annuse manustamist. Uuringus CA184178 ja täiskasvanute ohutusandmete koondanalüüsis oli seos ipilimumabiga võimalik, tõenäoline, kindel või teadmata ning uuringus CA184070 seotud või teadmata.

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Kliinilises uuringus CA209070 hinnati ipilimumabi (1 mg/kg iga 3 nädala järel) ohutust kombinatsioonis nivolumabiga (1 mg/kg või 3 mg/kg esimesed 4 annust, seejärel nivolumab 3 mg/kg monoterapiana iga 2 nädala järel) 33 lapsel vanuses ≥ 1 aasta kuni < 18 aastat (sh 20 patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat), kellel olid korduvad või refraktaarsed soliid- või hematoloogilised tuumorid, sh kaugelearenenud melanoom. Ohutusprofiil lastel oli üldiselt sama mis täiskasvanutel, keda raviti ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonraviga. Uusi ohutusega seotud signaale ei täheldatud.

Kõige sagedasemad kõrvalnähud (teatati vähemalt 20% lastest) ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi korral olid väsimus (33,3%) ja makulopapulaarne lööve (21,2%). Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi korral oli suurem osa teatatud kõrvaltoimetest 1. või 2. raskusastmega. Kümnel patsiendil (30%) oli üks või mitu 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimet.

Kliinilises uuringus CA209908, kus osales 74 madalalt diferentseerunud primaarsete kesknärvisüsteemi (KNS) pahaloomuliste kasvajatega last (vt lõik 5.1), ei täheldatud uusi ohutussignaale võrreldes andmetega, mis on saadud täiskasvanute uuringutest erinevate näidustuste puhul.

Eakad

Maliigse pleuramesoteliomiga patsientide seas täheldati suuremat tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedust ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määra 75-aastastel või vanematel patsientidel (vastavalt 68% ja 35%) võrreldes kõigi patsientidega, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (vastavalt 54% ja 28%). 75-aastastelt või vanematelt dMMR või MSI-H kolorektaalvähiga patsientidelt saadud andmeid on piiratud hulgal (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ipilimumabi maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele annuseid kuni 20 mg/kg, ilma et see oleks avaldanud nähtavat toksilist toimet.

Üleannustamise korral tuleb patsiente kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite osas tähelepanelikult jälgida ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX04.

Toimemehhanism

Tsütotoksiline T-lümfotsüüdi antigeen-4 (CTLA-4) on T-rakkude aktiivsuse määrava tähtsusega regulaator. Ipilimumab on CTLA-4 immunoloogilise kontrollpunkti inhibiitor, mis blokeerib CTLA-4 raja poolt indutseeritud T-rakke inhibeerivad signaalid, suurendades reaktiivsete T-efektorrakkude arvu, mis mobiliseeruvad otseseks T-rakuliseks immuunrännakuks kasvajakasvatajate vastu. CTLA-4 blokaad võib vähendada ka T-regulatoorse rakkude funktsiooni, mis võib kasvajakasvatajate immuunvastusele kaasa aidata. Ipilimumab võib selektiivselt ära kasutada kasvajakasvatajate T-regulatoorsed rakud, põhjustades kasvajakasvatajate T-efektor/T-regulatoorrakkude suhte kasvu, mis toob kaasa kasvajakasvatajate surma.

Farmakodünaamilised toimed

Melanoomiga patsientidel, kellele manustati ipilimumabi, suurenes perifeerse vere absoluutne lümfotsüütide keskmine arv kogu induktsiooniperioodi jooksul. II faasi uuringutes suurenes see arv annusest sõltuvalt. MDX010-20 uuringus (vt lõik 5.1) suurendas 3 mg/kg ipilimumabi manustamine koos gp100ga või ilma selleta absoluutset lümfotsüütide arvu kogu induktsiooniperioodi jooksul, kuid kontrollrühma patsientidel, kellele manustati ainult uuritavat gp100 peptiidvaksiini, olulist muutust absoluutsetes lümfotsüütide arvus ei täheldatud.

Pärast ravi ipilimumabiga täheldati melanoomiga patsientide perifeerses veres aktiveeritud HLA-DR+ CD4+ ja CD8+ T-rakkude keskmise osakaalu tõusu, mis on kooskõlas ravimi toimemehhanismiga. Pärast ravi ipilimumabiga täheldati ka (CCR7+ CD45RA-) CD4+ ja CD8+ T-mälurakkude keskmise osakaalu tõusu ja väiksemat, kuid olulist (CCR7- CD45RA-) CD8+ T-efektorrakkude keskmise osakaalu tõusu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Nivolumabi monoteeraapia annustamisega seotud kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta pärast kombinatsioonravi ipilimumabiga vt lisainformatsiooni nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse/ekspositsiooni efektiivsuse ja ohutuse suhete modelleerimise põhjal puudusid efektiivsuse ja ohutuse kliiniliselt olulised erinevused nivolumabi annuste 240 mg iga 2 nädala järel ja 3 mg/kg iga 2 nädala järel vahel. Lisaks puudusid nende suhete põhjal kliiniliselt olulised erinevused nivolumabi annuste 480 mg iga 4 nädala järel ja 3 mg/kg iga 2 nädala järel vahel kaugelearenenud melanoomi ja neerurakk-kartsinoomi korral.

Ipilimumabi monoteeraapia kliinilised uuringud

Melanoom

Ipilimumabi soovitusliku annuse 3 mg/kg varem ravitud kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsientidel ilmnis III faasi uuringus (MDX010-20) paremus üldises elulemuses. Silma melanoomi, KNS primaarse melanoomi, aktiivsete aju metastaaside, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ning B- ja C-hepatiidiga patsiendid ei olnud haaratud kliinilisse uuringusse MDX010-20. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime oli >1 ja kellel esines limaskestast melanoom. Välja jäeti ka maksametastaasideta patsiendid, kelle uuringueelne ASAT tase oli > 2.5 x ULN, maksametastaasidega patsiendid, kelle uuringueelne ASAT tase oli > 5 x ULN, ja patsiendid, kelle uuringueelne üldbilirubiini tase oli ≥ 3 x ULN.

Varasema autoimmuunhaigusega patsientide kohta vt lõik 4.4.

MDX010-20

Topeltpimedasse III faasi uuringusse kaasati kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomiga patsiendid, keda oli varem ravitud ravirežiimiga, mis sisaldas ühte või mitut järgmist ravimit: IL-2, dakarbasiin, temosolomiid, fotemustiin või karboplatiin. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1:1 rühma, kus manustati 3 mg/kg ipilimumabi ja uuritavat gp100 peptiidvaktsiini (gp100), rühma, kus rakendati 3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapiat või rühma, kus manustati ainult gp100. Kõik patsiendid olid HLA-A2*0201 positiivsed; see HLA alatüüp soodustab gp100 antigeenide esitlemist. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata BRAF mutatsiooni staatusest ravi alustamisel. Patsientidele manustati ipilimumabi iga 3 nädala järel, talutavuse korral kokku 4 annust (induktsioonravi). Vaatamata tuumori progresseerumisele enne induktsiooniperioodi lõppu, jätkati patsientidel talutavuse korral induktsioonravi, kui nende sooritusvõime oli piisav. Kasvaja vastust ravile ipilimumabiga hinnati ligikaudu 12. nädalal, pärast induktsioonravi lõppu. Patsientidele, kellel esines haiguse progressioon pärast esialgset (täielikku või osalist) ravivastust või stabiilse haigusega (vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni muudetud kriteeriumitele) patsientidele, mis alates emakordsest ravivastuse hindamisest kestis kauem kui 3 kuud, pakuti täiendavat ravi (korduvat ravi) ipilimumabiga. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ipilimumab+ gp100 rühmas võrreldes gp100 rühmaga. Peamised teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus ipilimumab+ gp100 rühmas võrreldes ipilimumabi monoteeraapia rühmaga ja ipilimumabi monoteeraapia rühmas võrreldes gp100 rühmaga.

Randomiseeriti kokku 676 patsienti: 137 ipilimumabi monoteeraapia rühma, 403 ipilimumab + gp100 rühma ja 136 ainult gp100 rühma. Enamusele patsientidele manustati induktsiooniperioodi jooksul kõik 4 annust. 32 patsienti said korduvat ravi: 8 ipilimumabi monoteeraapia rühmas, 23 ipilimumab + gp100 rühmas ja 1 gp100 rühmas. Järeluuring kestis kuni 55 kuud. Uuringueelsed näitajad olid ravirühmades sarnased. Keskmine vanus oli 57 aastat. Enamusel (71...73%) patsientidest oli M1c staadiumi haigus ja 37...40% patsientidest oli enne uuringu algust laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) tase tõusnud. Kokku 77 patsiendil olid anamneesis varem ravitud aju metastaasid.

Ipilimumabi sisaldavate ravirežiimide kasutamisel täheldati üldise elulemuse osas gp100 kontrollrühma ees statistiliselt olulist eelist. Ipilimumabi monoteeraapia ja gp100 korral esinenud üldise elulemuse võrdlemisel saadi riski suhteks 0,66 (95% usaldusvahemik: 0,51, 0,87; $p = 0,0026$).

Alagruppide analüüsil täheldatud üldine elulemus oli sarnane kõigis patsientide alagruppides (M [metastaas]-staadium, eelnev interleukiin-2 ravi, LDH lähtetase, vanus, sugu ja varasem ravi liik ning ravikuuride arv). Piiratud oli andmete hulk, mis kinnitaks üldise elulemuse paranemist ipilimumab-ravi tulemusel naistel vanuses üle 50 aasta. Kuna alagruppide analüüs hõlmas väikest arvu patsiente, ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi.

Üldise elulemuse mediaan ja hinnangulised määrad 1 ja 2 aasta järel on esitatud tabelis 8.

Tabel 8: Üldine elulemus uuringus MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediaan kuud (95% usaldusvahemik)	10 kuud (8,0; 13,8)	6 kuud (5,5; 8,7)
Üldine elulemus 1 aasta järel % (95% usaldusvahemik)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
Üldine elulemus 2 aasta järel % (95% usaldusvahemik)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a gp100 peptiidvaktsiin on eksperimentaalne kontroll.

3 mg/kg ipilimumabi monoteeraapia rühmas oli üldine elulemus stabiilse haigusega patsientidel keskmiselt 22 kuud ja progressiivse haigusega patsientidel keskmiselt 8 kuud. Käesoleva analüüsi tegemise ajaks ei olnud täieliku või osalise ravivastusega patsientide osas keskmist väärtust saavutatud.

Korduvat ravi vajanud patsientide seas oli parima üldise ravivastuse määr ipilimumabi monoteeraapia rühmas 38% (3 patsienti 8st), gp100 rühmas 0%. Haiguse kontrollimäär (defineeritud kui täielik ravivastus+osaline ravivastus+stabiilne haigus) oli vastavalt 75% (6 patsienti 8st) ja 0%. Kuna analüüs hõlmas väikest arvu patsiente, ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi ipilimumabi korduva ravi efektiivsuse kohta.

Kliinilise aktiivsuse teke või säilimine pärast ravi ipilimumabiga oli sarnane nii süsteemsete kortikosteroidide kasutamise kui ka mittekasutamise korral.

CA184-169

Topeltpimedasse III faasi uuringusse kaasati varasemalt ravitud või ravimata mitteopereeritava III või IV staadiumiga melanoomiga patsiendid. Kokku randomiseeriti 727 patsienti, 362 said ipilimumabi 3 mg/kg ja 365 ipilimumabi 10 mg/kg iga 3 nädala järel 4 annust. Ipilimumab 10 mg/kg rühmas oli keskmine üldine elulemus (95% usaldusvahemik) 16 kuud (11,63; 17,84) ja ipilimumab 3 mg/kg rühmas oli keskmine üldine elulemus (95% usaldusvahemik) 12 kuud (9,86; 13,27). Ipilimumab 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmade üldise elulemuse võrdlemisel saadi riski suhteks 0,84 (95% usaldusvahemik: 0,70; 0,99; $p = 0,04$). 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust progressioonivabas elulemuses (riski suhe 0,89, 95% usaldusvahemik: 0,76; 1,04 ja log-rank test $p = 0,1548$). Parima üldise ravivastuse määr oli 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmade vahel sarnane. Parim üldine ravivastus 10 mg/kg rühmas oli 15,3% (95% usaldusvahemik: 11,8; 19,5) ja 3 mg/kg rühmas 12,2% (95% usaldusvahemik: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg manustamisel oli kõrvaltoimete esinemise sagedus kõrgem kui 3 mg/kg annusega. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades vastavalt 37% ja 18%, millest kolm kõige sagedamat tõsist kõrvaltoimet olid diarröa (10,7% vs 5,5%), koliit (8,0% vs 3,0%) ja hüpofüsiit (4,4% vs 1,9%). Kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi lõpetada, esines 10 mg/kg ja 3 mg/kg rühmades vastavalt 31% ja 19% patsientidel, ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 4 ja 2 patsiendil.

Soovitatud annuse 3 mg/kg manustamisel oli keskmine üldine elulemus ≥ 50 aastaste naiste alagrupis sarnane üldpopulatsiooniga (11,40 vs 11,53 kuud). Patsientidel, kellel enne ravi alustamist esinesid aju metastaasid, oli soovitatud 3 mg/kg annuse manustamisel keskmine elulemus 5,67 kuud.

Ipilimumabi monoteeraapia muud uuringud

Melanoom

CA184332 ja CA184338

Üldsuresus 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute (N = 78; randomiseeritud) ipilimumabi 3 mg/kg monoteeraapia koondandmed varasemat kemoteeraapiat mittesaanud patsientidel ning kahes retrospektiivses jälgimisuuringus (N = 273 ja N = 157) varasemat ravi mittesaanud patsientidel olid üldiselt vastavuses. Kahes jälgimisuuringus oli kaugelearenenud melanoomi diagnoosimisel 12,1% ja 33,1% patsientidest metastaasid ajus. Üldise elulemuse mediaan ning esimese, teise, kolmanda ja neljanda aasta elulemuse määrad on esitatud tabelis 109. Ühe, kahe ja kolme aasta elulemuse määr varasemat kemoteeraapiat mittesaanud patsientidel (N = 78) oli 2. ja 3. faasi kliiniliste uuringute koondandmetes hinnanguliselt vastavalt 54,1% (95% CI: 42,5...65,6), 31,6% (95% CI: 20,7...42,9) ja 23,7% (95% CI: 14,3...34,4).

Tabel 9: Üldine elulemus (OS) jälgimisuuringutes

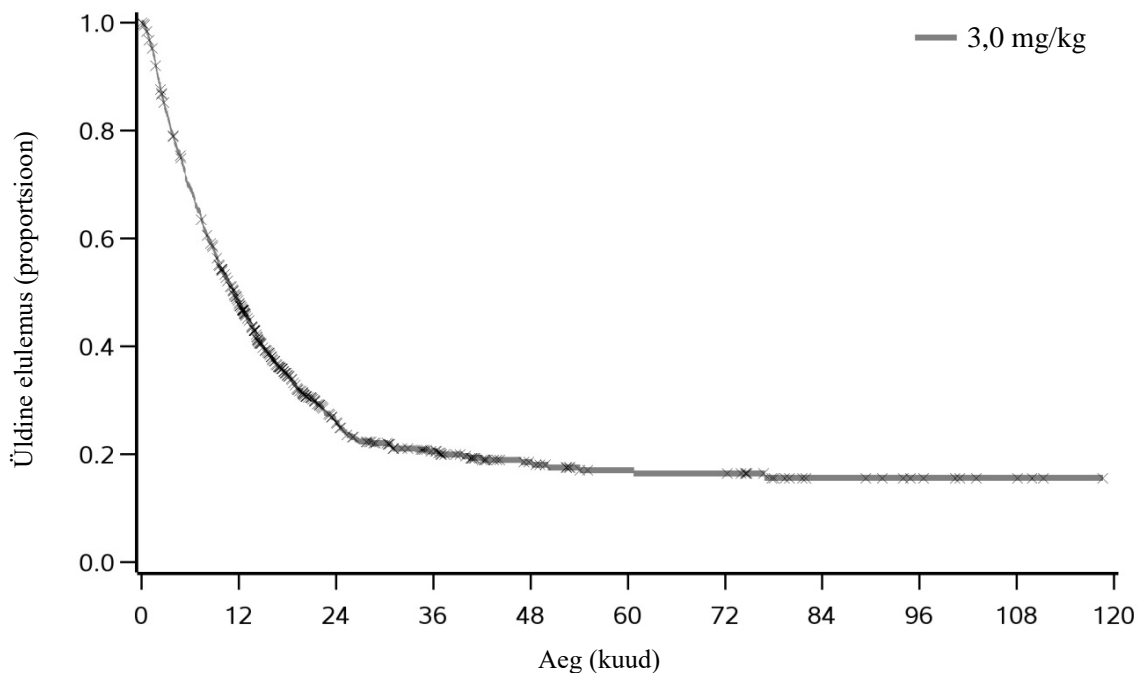
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
OS-i mediaan (95% CI)	14 kuud (12,8...18,7)	10 kuud (7,0...12,8)
OS 1 aasta järel % (95% CI)	59% (52,5...64,3)	44% (35,5...51,4)
OS 2 aasta järel % (95% CI)	39% (33,1...44,8)	26% (18,9...33,3)
OS 3 aasta järel % (95% CI)	31% (25,5...36,7)	22% (15,5...29,2)
OS 4 aasta järel % (95% CI)	26% (20,4...31,3)	22% (15,5...29,2)

Uuringus CA184332 oli ajumetastaasidega patsientide üldise elulemuse mediaan 7 kuud (95% CI: 5,06...12,81) ja ajumetastaasideta patsientide üldise elulemuse mediaan 14,1 kuud (95% CI: 9,96...ei ole hinnatav).

Uuringus CA184338 oli ajumetastaasidega patsientide üldise elulemuse mediaan 6,3 kuud (95% CI: 3,2...12,0) ja ajumetastaasideta patsientide üldise elulemuse mediaan 17,7 kuud (95% CI: 13,6...12,1).

Ipilimumabravi pikaajalist elulemuskasu (annuses 3 mg/kg) on demonstreeritud üldise elulemuse koondanalüüsis kliinilistest uuringutest eelnevalt ravitud ja ravinaiivsete kaugelearenenud melanoomiga patsientidel (nr = 965). Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõveral ilmnes platoo alates ligikaudu 3-ndast aastast (OS, määr = 21% [95% CI: 17...24]) mis pikenes mõnel patsiendil kuni 10 aastani (vt Joonis 1).

Joonis 1: Üldine elulemus ipilimumab 3 mg/kg kasutamise koondanalüüsis



Riskialuste arv											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kliinilised uuringud

Melanoom

Randomiseeritud III faasi uuring – ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga või nivolumabi monoterapia vs. ipilimumabi monoterapia (CA209067)

Randomiseeritud III faasi topeltpimedas uuringus (CA209067) hinnati nivolumabi 1 mg/kg ja ipilimumabi 3 mg/kg kombinatsiooni või nivolumabi vs. ipilimumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomi korral (CA209067). Erinevusi kahe nivolumabi sisaldava rühma vahel hinnati kirjeldavalt. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli kinnitatud diagnoosiga mitteresetseeritav III või IV staadiumi melanoom. Patsientidel pidi olema ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud süsteemset vähivastast ravi mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks. Eelnev adjuvant- või neoadjuvantravi oli lubatud, kui see lõppes vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, silma/ või soonkesta melanoom või aktiivsed aju- või leptomeningealsed metastaasid.

Kokku randomiseeriti 945 patsienti saama ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (n = 314), nivolumabi monoterapiat (n = 316) või ipilimumabi monoterapiat (n = 315). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said nivolumabi 1 mg/kg 60 minuti jooksul ja ipilimumabi 3 mg/kg 90 minuti jooksul, manustatuna veenisiseselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul, millele järgnes nivolumabi monoterapia annuses 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Nivolumabi monoterapia rühma patsiendid said nivolumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Võrdlusrühma patsiendid said ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabiga sarnast platseebot veenisiseselt iga 3 nädala järel 4 annuse puhul, millele järgnes platseebo manustamine iga 2 nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ kasvaja rakumembraani ekspressiooni), BRAF staatuse ja M staadiumi järgi AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) staadiumi määramise süsteemi alusel. Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni ravi ei olnud enam talutav. Kasvaja hindamised viidi läbi 12 nädalat pärast randomiseerimist, seejärel iga 6 nädala järel esimesel aastal ning edasi iga 12 nädala

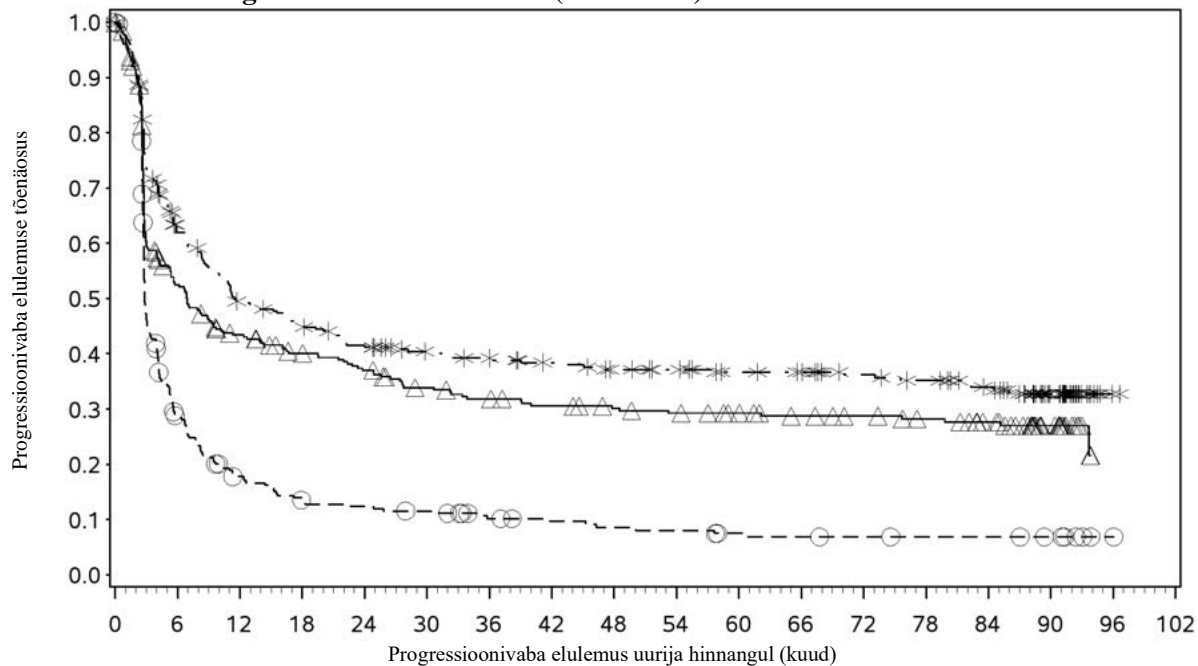
järel. Esmased tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja OS. Hinnati ka ORR-i ja ravivastuse kestust.

Ravieelsed näitajad olid kolmes ravirühmas tasakaalus. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 18...90 aastat), 65% patsientidest olid mehed ja 97% valgenahalised. ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (73%) või 1 (27%). Enamikul patsientidest oli AJCC IV staadiumi haigus (93%); 58% oli uuringuga liitunud M1c staadiumis. Kaksikümne kaks protsenti patsientidest oli saanud eelnevat adjuvantravi. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest oli BRAF mutatsiooniga melanoom; 26,5%-l patsientidest oli PD-L1 \geq 5% kasvaja rakumembraani ekspressioon. Neljal protsendil patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid ja 36%-l patsientidest oli ravieelne LDH tase uuringuga liitumisel kõrgem normivahemiku ülempiirist. Määratava kasvaja PD-L1 ekspressiooniga patsientide seas oli patsientide jaotus kolmes ravirühmas tasakaalus. Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutati PD-L1 IHC 28-8 pharmDx analüüsi.

Esmase analüüsi põhjal (minimaalne järelkontroll 9 kuud) oli PFS-i mediaan nivolumabi rühmas 6,9 kuud ja ipilimumabi rühmas 2,9 kuud (HR = 0,57, 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas oli PFS-i mediaan 11,5 kuud ja ipilimumabi rühmas 2,9 kuud (HR = 0,42, 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Kirjeldava analüüsi PFS-i tulemused (minimaalne järelkontroll kestis 90 kuud) on toodud joonisel 2 (kogu randomiseeritud populatsioon), joonisel 3 (kasvaja PD-L1 5% löikepunkt) ja joonisel 4 (kasvaja PD-L1 1% löikepunkt).

Joonis 2: Progressioonivaba elulemus (CA209067)



Riskipatsientide arv

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 -

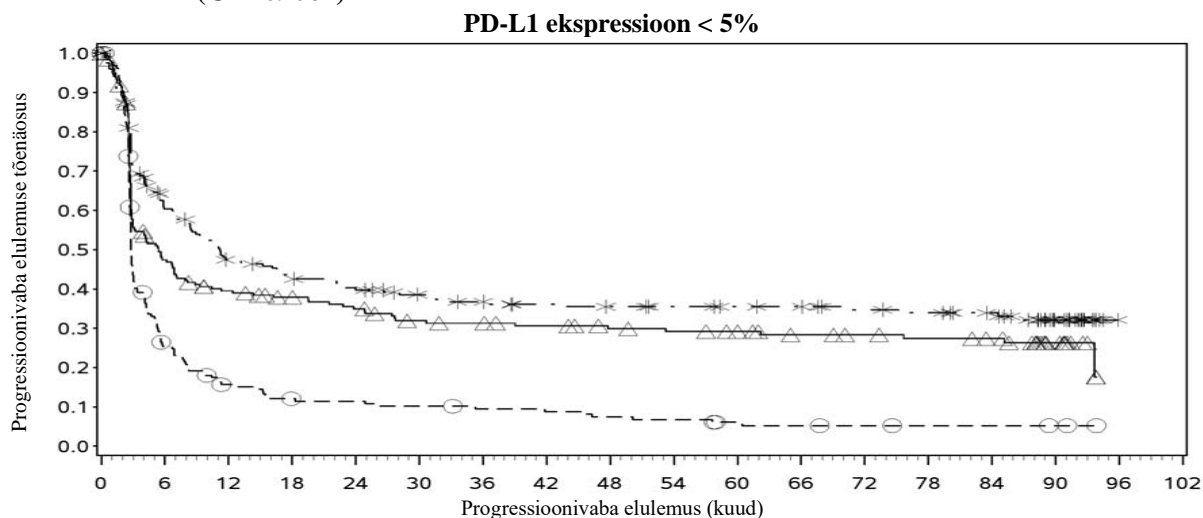
- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 189/314), mediaan ja 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 49% (44, 55), PFS-i määr 60. kuul ja 95% CI: 36% (32, 42), PFS-i määr 90. kuul ja 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (juhud: 208/316), mediaan ja 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 42% (36, 47), PFS-i määr 60. kuul ja 95% CI: 29% (24, 35), PFS-i määr 90. kuul ja 95% CI: 27% (22, 33)
- Ipilimumab (juhud: 261/315), mediaan ja 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
PFS-i määr 12. kuul ja 95% CI: 18% (14, 23), PFS-i määr 60. kuul ja 95% CI: 8% (5, 12), PFS-i määr 90. kuul ja 95% CI: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Joonis 3: Progressioonivaba elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 5% löikepunkt (CA209067)



Riskipatsientide arv

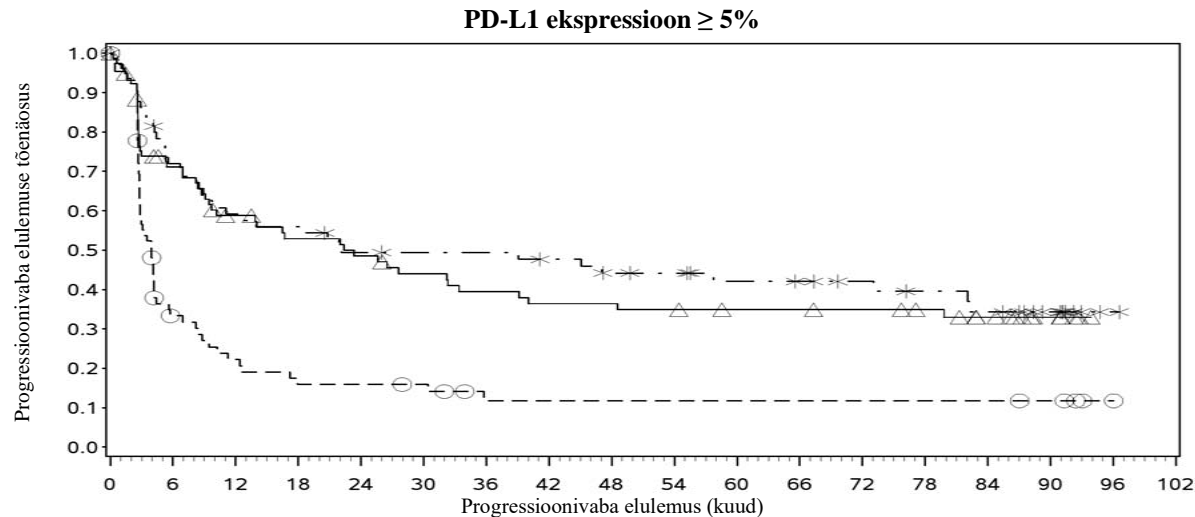
Nivolumab + ipilimumab	210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab	208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab	202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 127/210), mediaan ja 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
- △— Nivolumab (juhud: 139/208), mediaan ja 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (juhud: 171/202), mediaan ja 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)



Riskipatsientide arv

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

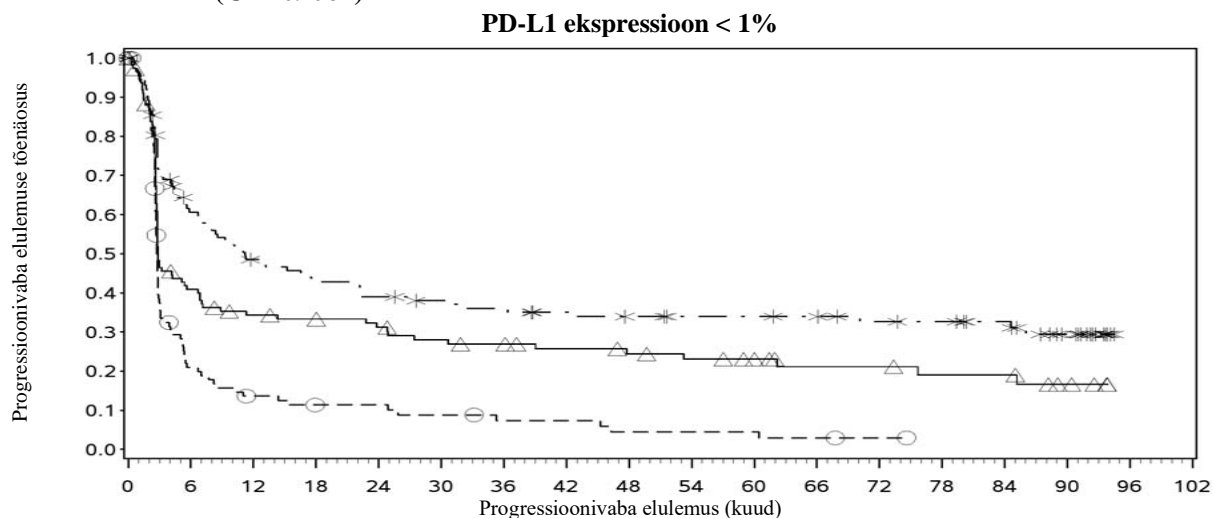
- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 36/68), mediaan ja 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
- △— Nivolumab (juhud: 48/80), mediaan ja 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- Ipilimumab (juhud: 60/75), mediaan ja 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Joonis 4: Progressioonivaba elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 1% löikepunkt (CA209067)



Riskipatsientide arv

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 (juhud: 76/123), mediaan ja 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

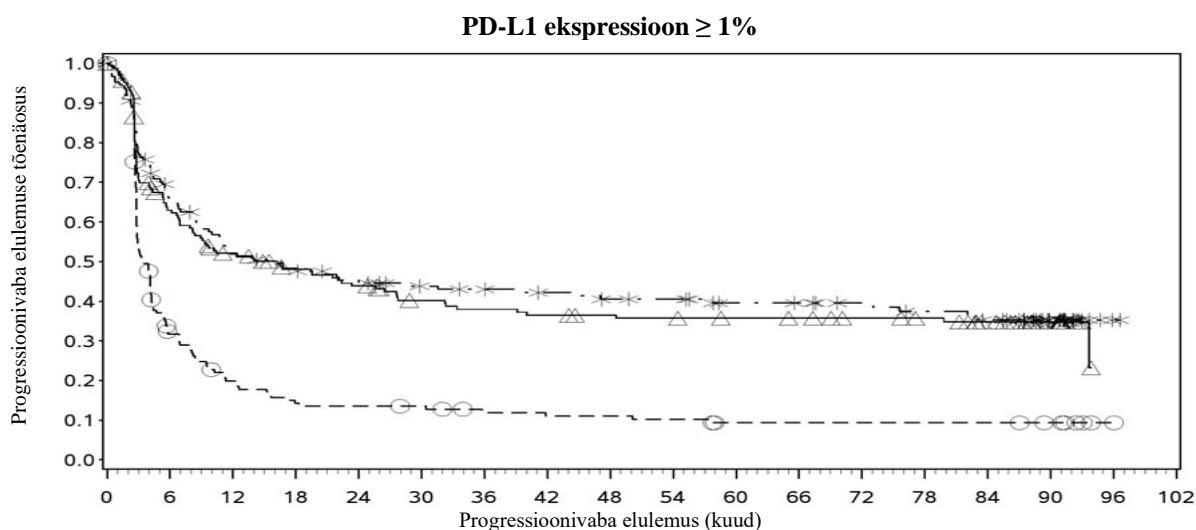
—△— Nivolumab (juhud: 85/117), mediaan ja 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

---○--- Ipilimumab (juhud: 94/113), mediaan ja 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)



Riskipatsientide arv

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 (juhud: 90/155), mediaan ja 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Nivolumab (juhud: 102/171), mediaan ja 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumab (juhud: 137/164), mediaan ja 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)

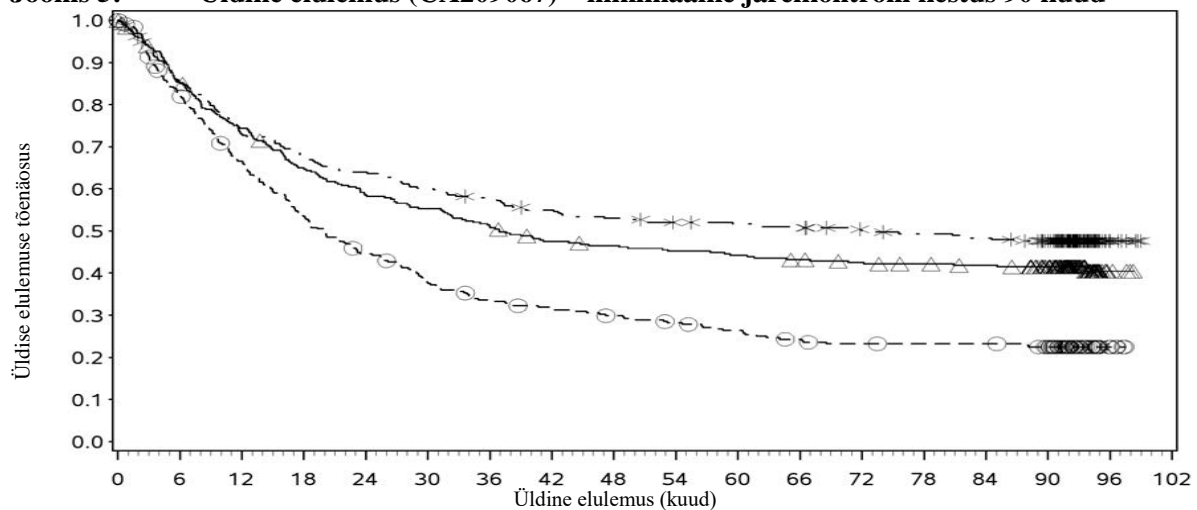
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Lõplik (esmane) OS-i analüüs leidis aset siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 28 kuud. 28. kuul ei olnud nivolumabi rühmas OS-i mediaani saavutatud, samal ajal kui ipilimumabi rühmas oli see 19,98 kuud (HR = 0,63, 98% CI: 0,48; 0,81; p-väärtus: < 0,0001). OS-i mediaani ei saavutatud ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas võrreldes ipilimumabi rühmaga (HR = 0,55, 98% CI: 0,42; 0,72; p-väärtus: < 0,0001).

OS-i tulemused, mis saadi minimaalse 90-kuulise järelkontrolli puhul tehtud kirjeldava lisaanalüüsi tulemusena, näitavad esialgse esmase analüüsiga ühtivaid tulemusi. Sellest järelkontrolli analüüsist saadud OS-i tulemused on toodud joonisel 5 (kõik randomiseeritud) ning joonistel 6 ja 7 (kasvaja PD-L1 5% ja 1% löikepunkt).

OS-i analüüsi ei kohandatud arvestama järgnevalt saadud ravivastuseid. Järgnevat süsteemset ravi said kombinatsioonravi, nivolumabi monoteeraapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 36,0%, 49,1% ja 66,3% patsientidest. Järgnevat immuunravi (sealhulgas PD1 vastane, CTLA-4 antikeha vastane või muu immuunravi) said kombinatsioonravi, nivolumabi monoteeraapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 19,1%, 34,2% ja 48,3% patsientidest.

Joonis 5: Üldine elulemus (CA209067) – minimaalne järelkontrolli kestus 90 kuud



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 162/314), mediaan ja 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 73% (68; 78), 24. kuul: 64% (59; 69), 36. kuul: 58% (52; 63), 60. kuul: 52% (46; 57) ja 90. kuul: 48% (42; 53)

—△— Nivolumab (juhud: 182/316), mediaan ja 95% CI: 36,93 kuud (28,25; 58,71)
OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 74% (69; 79), 24. kuul: 59% (53; 64), 36. kuul: 52% (46; 57), 60. kuul: 44% (39; 50) ja 90. kuul: 42% (36; 47)

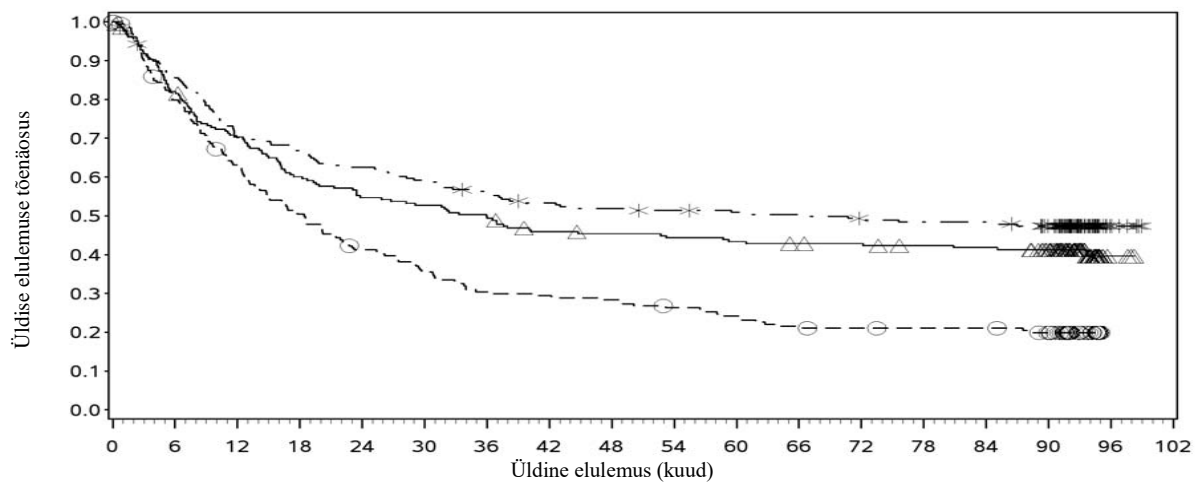
---○--- Ipilimumab (juhud: 235/315), mediaan ja 95% CI: 19,94 kuud (16,85; 24,61)
OS-i määr ja 95% CI 12. kuul: 67% (61; 72), 24. kuul: 45% (39; 50), 36. kuul: 34% (29; 39), 60. kuul: 26% (22; 31) ja 90. kuul: 22% (18; 27)

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)

Joonis 6: Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 5% löikepunkt (CA209067) – minimaalne järelkontrolli kestus 90 kuud
PD-L1 ekspressioon < 5%



Riskipatsientide arv

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 -

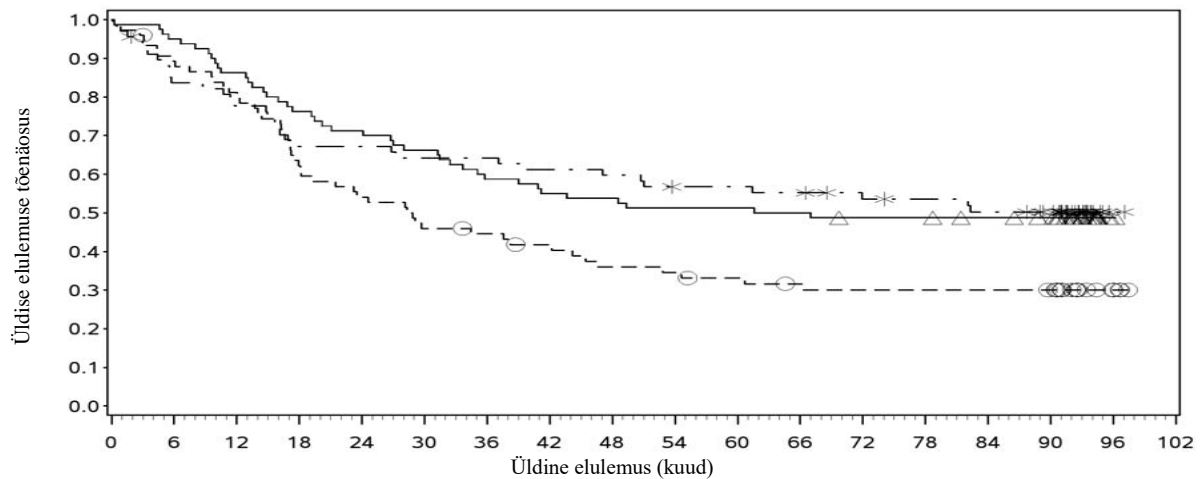
- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 109/210), mediaan ja 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 121/208), mediaan ja 95% CI: 35,94 kuud (23,06; 60,91)
- Ipilimumab (juhud: 157/202), mediaan ja 95% CI: 18,40 kuud (13,70; 22,51)

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)

PD-L1 ekspressioon ≥ 5%



Riskipatsientide arv

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 -

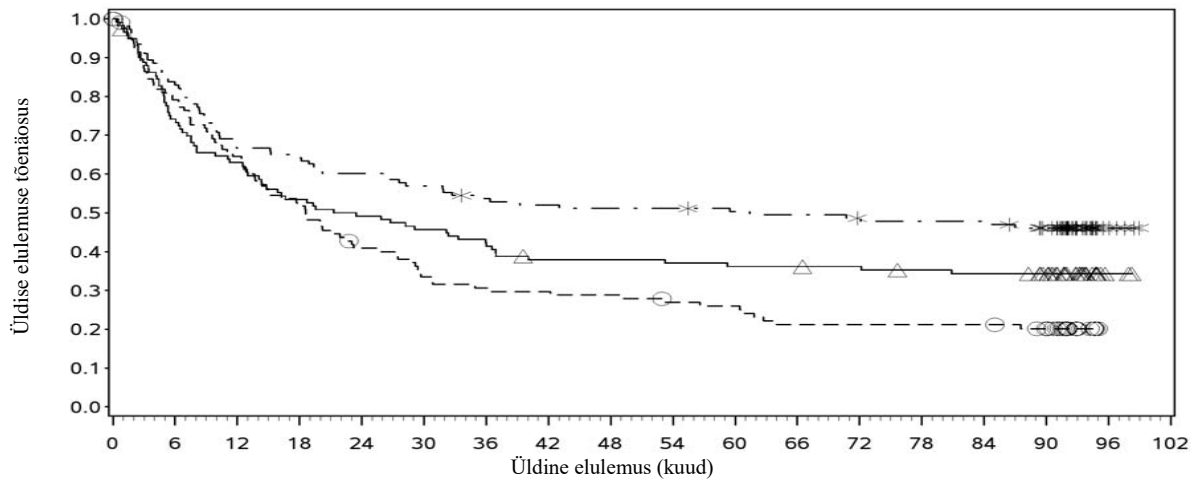
- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 33/68), mediaan ja 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 41/80), mediaan ja 95% CI: 64,28 kuud (33,64; N.A.)
- Ipilimumab (juhud: 51/75), mediaan ja 95% CI: 28,88 kuud (18,10; 44,16)

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)

Joonis 7: Üldine elulemus PD-L1 ekspressiooni järgi: 1% löikepunkt (CA209067) – minimaalne järelkontrolli kestus 90 kuud
PD-L1 ekspressioon < 1%



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

123 102 82 79 74 70 65 63 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 18 0 -

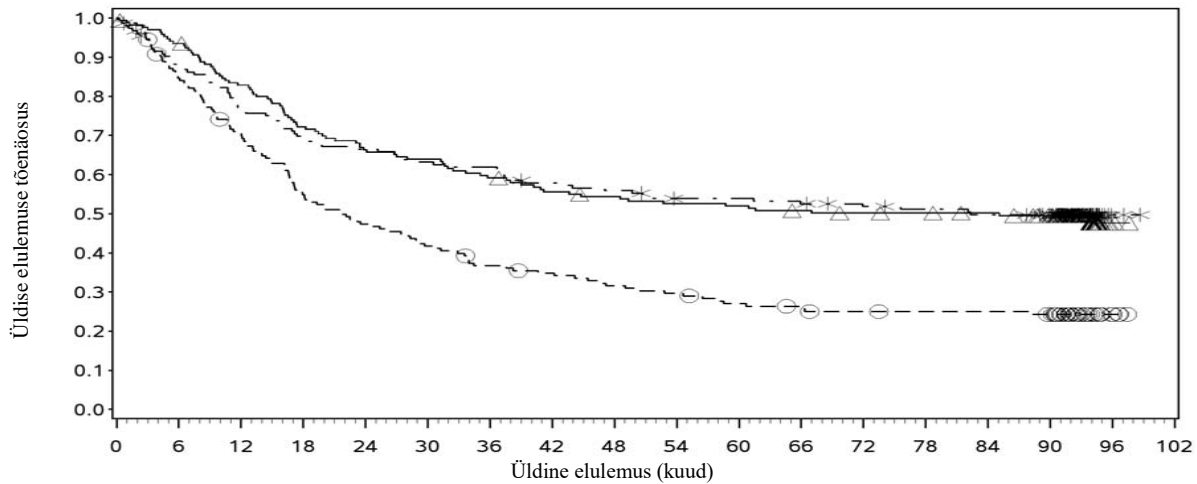
- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 66/123), mediaan ja 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 76/117), mediaan ja 95% CI: 23,46 kuud (13,01; 36,53)
- Ipilimumab (juhud: 87/113), mediaan ja 95% CI: 18,56 kuud (13,67; 23,20)

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)

PD-L1 ekspressioon ≥ 1%



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

155 132 116 105 101 96 94 87 84 79 79 77 74 72 70 65 2 -

Nivolumab

171 159 140 122 112 108 100 93 90 87 86 83 81 80 78 70 2 -

Ipilimumab

164 137 113 88 76 67 58 54 49 46 41 39 36 35 35 33 4 -

- *--- Nivolumab+ipilimumab (juhud: 76/155), mediaan ja 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)
- △— Nivolumab (juhud: 86/171), mediaan ja 95% CI: 85,09 kuud. (39,00; N.A.)
- Ipilimumab (juhud: 121/164), mediaan ja 95% CI: 21,49 kuud (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)

Minimaalne järelkontrolli kestus ORR-i analüüsiks oli 90 kuud. Ravivastuste kokkuvõte on toodud tabelis 10.

Tabel 10: Objektiivne ravivastus (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektiivne ravivastus	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Šansside suhe (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Täielik ravivastus (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Osaline ravivastus (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabiilne haigus (SD)	38 (12%)	29 (19%)	69 (22%)
Ravivastuse kestus			
Mediaan (vahemik), kuud	N.A. (69,1...N.A.)	90,8 (45,7...N.A.)	19,3 (8,8...47,4)
≥12 kuud kestnud ravivastuse osakaal	68%	73%	44%
≥24 kuud kestnud ravivastuse osakaal	58%	63%	30%
ORR (95% CI) kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi			
<5%	56% (48,7; 62,5) n=210	43% (36; 49,8) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥5%	72% (59,9; 82,3) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
<1%	54% (44,4; 62,7) n=123	36% (27,2; 45,3) n=117	18% (11,2; 26,0) n=113
≥1%	65% (56,4; 72) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	20% (13,7; 26,4) n=164

Mõlemas nivolumabi sisaldavas rühmas täheldati olulist PFS ja OS kasu ja suuremat ORR-i võrreldes ainult ipilimumabiga. 18. järelkontrolli kuul täheldatud PFS-i tulemusi ning 28. järelkontrolli kuul täheldatud ORR-i ja OS-i tulemusi demonstreeriti järjekindlalt kõikides patsientide alarühmades, sealhulgas ravieelse ECOG sooritusvõime, BRAF staatuse, M staadiumi, vanuse, ajumetastaaside anamneesi ja ravieelse LDH taseme alarühmas. See tähelepanek püsis OS-i tulemuste puhul, kui minimaalne järelkontrolli kestus oli 90 kuud.

131 patsiendi seas, kes lõpetasid kombinatsioonravi kõrvaltoimete tõttu pärast 28 kuud kestnud järelkontrolli, oli ORR 71% (93/131), kus 20% (26/131) saavutas täieliku ravivastuse ja OS-i mediaani ei saavutatud.

Mõlemas nivolumabi sisaldavas rühmas täheldati suuremaid objektiivse ravivastuse määrasid kui ipilimumabi puhul hoolimata PD-L1 ekspressiooni tasemest. ORR-id olid suuremad nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi puhul võrreldes nivolumabi monoterapiaga kõikide kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemete puhul (tabel 10) pärast 90 kuud kestnud järelkontrolli, kus täieliku ravivastuse parim üldine ravivastus oli korrelatsioonis elulemuse määra paranemisega.

Pärast 90 kuud kestnud järelkontrolli oli patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemega ≥ 5% ravivastuse kestuse mediaan kombinatsioonravi rühmas 78,19 kuud (vahemik: 18,07...N.A.), nivolumabi monoterapias rühmas 77,21 kuud (vahemik: 26,25...N.A.) ja ipilimumabi rühmas 31,28 kuud (vahemik: 6,08...N.A.). Kasvaja PD-L1 ekspressiooni taseme < 5% puhul kombinatsioonravi rühmas ravivastuse kestuse mediaani ei saavutatud (vahemik: 61,93...N.A.), nivolumabi monoterapias rühmas oli see 90,84 kuud (vahemik: 50,43...N.A.) ja ipilimumabi monoterapias rühmas oli see 19,25 kuud (vahemik: 5,32...47,44).

Kasvaja ravivastuse ning PFS-i ja OS-i oluliste tulemusnäitajate hindamisel ei saa usaldusväärselt kindlaks määrata PD-L1 löikepunkti. Uurivate mitme muutujaga analüüside tulemused on tuvastanud patsiendi ja kasvaja tunnused (ECOG sooritusvõime, M staadium, ravieelne LDH tase, BRAF mutatsiooni staatus, PD-L1 staatus ja sugu), mis võivad mõjutada elulemuse lõpptulemust.

Efektiivsus BRAF staatuse järgi:

Pärast 90 kuud kestnud järelkontrolli BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi, oli PFS-i mediaan 16,76 kuud (95% CI: 8,28; 32,0) ja 11,17 kuud (95% CI: 7,0; 19,32), samal ajal kui nivolumabi monoterapia rühmas oli PFS-i mediaan vastavalt 5,62 kuud (95% CI: 2,79; 9,46) ja 8,18 kuud (95% CI: 5,13; 19,55). BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi monoterapiat, oli PFS-i mediaan vastavalt 3,09 kuud (95% CI: 2,79; 5,19) ja 2,83 kuud (95% CI: 2,76; 3,06).

Pärast 90 kuud kestnud järelkontrolli BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi, oli ORR 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) ja 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), samal ajal kui nivolumabi monoterapia rühmas oli ORR vastavalt 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) ja 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel ja BRAF metsiktüüpi patsientidel, kes randomiseeriti saama ipilimumabi monoterapiat, oli ORR 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) ja 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Pärast 90 kuud kestnud järelkontrolli BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel patsientidel OS-i mediaani kombinatsioonravi rühmas ei saavutatud ja nivolumabi monoterapia rühmas oli see 45,5 kuud. Ipilimumabi monoterapia rühmas oli BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel patsientidel OS-i mediaan 24,6 kuud. BRAF metsiktüüpi patsientidel oli OS-i mediaan kombinatsioonravi rühmas 39,06 kuud, nivolumabi monoterapia rühmas 34,37 kuud ja ipilimumabi monoterapia rühmas 18,5 kuud. OS-i riskitiheduste suhted olid ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi vs. nivolumabi monoterapia puhul 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) BRAF[V600] mutatsioon-positiivsetel patsientidel ja 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) BRAF metsiktüüpi patsientidel.

Randomiseeritud II faasi uuring ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga ja ipilimumab (CA209069)

Uuring CA209069 oli randomiseeritud topeltpime II faasi uuring, mis võrdles nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni ainult ipilimumabiga 142-l kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomiga patsiendil ja kus olid sarnased uuringusse kaasamise kriteeriumid nagu uuringus CA209067 ning esmane analüüs viidi läbi BRAF metsikut tüüpi melanoomiga patsientidel (77% patsientidest). Uuriija hinnatud ORR oli kombinatsioonravi rühmas (n = 72) 61% (95% CI: 48,9; 72,4) ja ipilimumabi rühmas (n = 37) 11% (95% CI: 3,0; 25,4). Hinnangulised 2 ja 3 aasta OS-i määrad olid vastavalt 68% (95% CI: 56, 78) ja 61% (95% CI: 49, 71) kombinatsioonravi (n = 73) ning vastavalt 53% (95% CI: 36, 68) ja 44% (95% CI: 28, 60) ipilimumabi (n = 37) puhul.

Neerurakk-kartsinoom

Randomiseeritud III faasi uuring: ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga vs. sunitiniib (CA209214)

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA209214) hinnati 1 mg/kg ipilimumabi ja 3 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud/metastaatilise neerurakk-kartsinoomi korral. Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata, kaugelearenenud või metastaatilise heledarakulise komponendiga neerurakk-kartsinoomiga (18-aastased ja vanemad) patsiendid. Esmase efektiivsuse populatsioon sisaldas keskmise/halva riskitasemega patsiente, kellel oli vähemalt 1 või rohkem kui 6 prognostilist riskifaktorit vastavalt rahvusvahelise metastaatilise neerurakk-kartsinoomi andmebaasi konsortsiumi (*International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) kriteeriumidele (vähem kui aasta esmasest neerurakk-kartsinoomi diagnoosist kuni randomiseerimiseni, Karnofsky sooritusvõime skoor <80%, hemoglobiinitalase madalam normivahemiku alampiirist, korrigeeritud kaltsiumisisaldus üle 10 mg/dl, trombotsüütide arv kõrgem normivahemiku ülempiirist ning neutrofiilide absoluutarv kõrgem normivahemiku ülempiirist).

Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende tuumori PD-L1 staatusest. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli Karnofsky sooritusvõime skoor < 70%, samuti patsiendid, kellel olid anamneesis või esinesid samaaegselt ajumetastaasid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus või haigusseisundid, mis vajasisid süsteemset ravi immunosuppressantidega. Patsiendid stratifitseeriti IMDC prognostilise skoori ja piirkonna järgi.

Uuringus randomiseeriti kokku 1096 patsienti, kellest 847 keskmise/halva riskitasemega neerurakk-kartsinoomiga patsienti said kas ipilimumabi 1 mg/kg (n = 425), mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul, kombinatsioonis nivolumabiga, mida manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul, iga 3 nädala järel kokku 4 annust, millele järgnes nivolumabi monoterapia 3 mg/kg iga 2 nädala järel, või sunitiniibi (n = 422) 50 mg ööpäevas, mida manustati suukaudselt 4 nädala jooksul, millele järgnes 2 ravivaba nädalat (iga tsükli puhul). Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni ravi ei olnud enam talutav. Esimesed kasvaja hindamised tehti 12 nädalat pärast randomiseerimist ja need jätkusid iga 6 nädala järel esimesel aastal ning seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progresseerumise või ravi lõpetamiseni, ükskõik kumb saabus hiljem. Pärast esialgset uurija poolt hinnatud RECIST versiooni 1.1 kriteeriumidel põhinevat haiguse progresseerumist oli ravi lubatud juhul, kui täheldati kliinilist kasu ja uuringuravim oli uurija hinnangul patsiendi poolt talutav. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad keskmise/halva riskitasemega patsientidel olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mis põhinesid sõltumatu tsentraalsel pimehindamisel (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

Ravieelsed näitajad olid kahe rühma vahel üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 21...85), sh 38% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 8% ≥ 75 -aastased. Enamik patsientidest olid meessoost (73%) ja valgest rassist (87%) ning 31%-l ja 69%-l patsientidest oli ravieelne KPS vastavalt 70...80% ja 90...100%. Ajavahemiku mediaan esmasest diagnoosimisest randomiseerimiseni oli 0,4 aastat nii 1 mg/kg ipilimumabi ja 3 mg/kg nivolumabi kombinatsiooni kui sunitiniibi rühmas. Ravi kestuse mediaan oli 7,9 kuud (vahemik: 1 päev...21,4⁺ kuud) ipilimumabi ja nivolumabiga ravitud patsientidel ning 7,8 kuud (vahemik 1 päev...20,2⁺ kuud) sunitiniibiga ravitud patsientidel. Pärast haiguse progresseerumist jätkas ravi ipilimumabi ja nivolumabiga 29% patsientidest.

Efektiivsustulemused keskmise/halva riskitasemega patsientide kohta on esitatud tabelis 11 (esmane analüüs minimaalse järelkontrolli kestuse 17,5 kuud puhul ja ajakohastatud analüüs minimaalse järelkontrolli kestuse 60 kuud puhul) ning joonisel 8 (minimaalne järelkontrolli kestus 60 kuud). Üldise elulemuse tulemused, mis saadi täiendava kirjeldava analüüsi käigus minimaalse 60-kuulise järelkontrolli kestuse puhul, on kooskõlas esmase analüüsi tulemustega.

Tabel 11: Efektiivsustulemused keskmise/halva riskitasemega patsientidel (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitiniib (n = 422)
Esmane analüüs		
Minimaalne järelkontroll: 17,5 kuud		
Üldine elulemus		
Juhud	140 (33%)	188 (45%)
Riskitiheduste suhe ^a		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-väärtus ^{b, c}		< 0,0001
Mediaan (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Määr (95% CI)		
6 kuu möödudes	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
12 kuu möödudes	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitiniib (n = 422)
Progressioonivaba elulemus		
Juhud	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riskitiheduste suhe ^a		0,82
99,1% CI		(0,64; 1,05)
p-väärtus ^{b,h}		0,0331
Mediaan (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Kinnitatud objektiivne ravivastus (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR-i erinevus (95% CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-väärtus ^{e,f}		< 0,0001
Täielik ravivastus (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Osaline ravivastus (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabiilne haigus (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Ravivastuse kestuse mediaan^g		
Kuud (vahemik)	NE (1,4 ⁺ ...25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ ...23,6 ⁺)
Ravivastuse tekkeaja mediaan		
Kuud (vahemik)	2,8 (0,9...11,3)	3,0 (0,6...15,0)
Ajakohastatud analüüs*		
Minimaalne järelkontroll: 60 kuud		
Üldine elulemus		
Juhud	242 (57%)	282 (67%)
Riskitiheduste suhe ^a		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Mediaan (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Määr (95% CI)		
24 kuu möödudes	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
36 kuu möödudes	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
48 kuu möödudes	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
60 kuu möödudes	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Progressioonivaba elulemus		
Juhud	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Riskitiheduste suhe ^a		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Mediaan (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Kinnitatud objektiivne ravivastus (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
ORR-i erinevus (95% CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Täielik ravivastus (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Osaline ravivastus (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabiilne haigus (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitiniib (n = 422)
Ravivastuse kestuse mediaan^g		
Kuud (vahemik)	NE (50,89...NE)	19,38 (15,38...25,10)
Ravivastuse tekkeaja mediaan		
Kuud (vahemik)	2,8 (0,9...35,0)	3,1 (0,6...23,6)

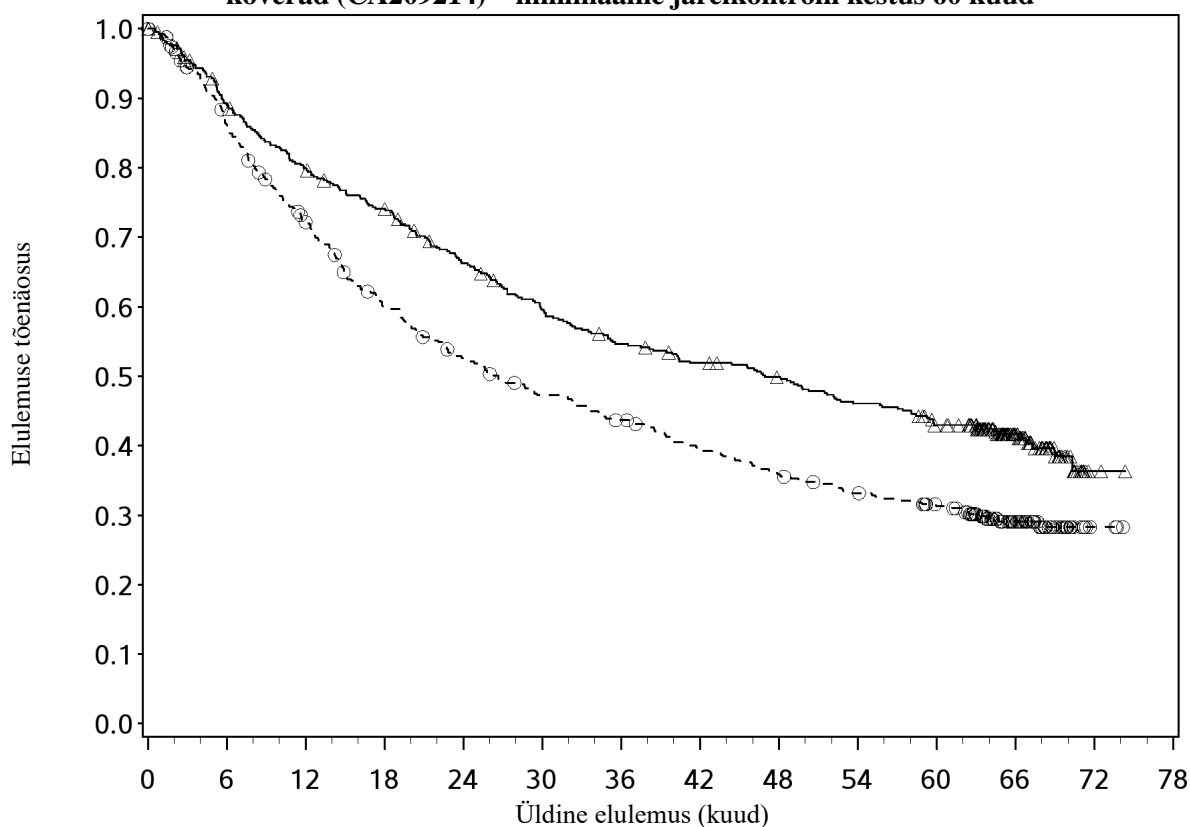
- ^a Põhineb stratifitseeritud võrdeliste riskide mudelil.
^b Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.
^c Statistilise olulisuse saavutamiseks võrreldakse p-väärtust alfa 0,002-ga.
^d Kihtide järgi kohandatud erinevus.
^e Põhineb stratifitseeritud DerSimonian-Laird'i testil.
^f Statistilise olulisuse saavutamiseks võrreldakse p-väärtust alfa 0,001-ga.
^g Arvutatud Kaplan-Meieri meetodil.
^h Statistilise olulisuse saavutamiseks võrreldakse p-väärtust alfa 0,009-ga.

“***” tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

NE = mittehinnatav

* Kirjeldav analüüs põhineb järgmisel andmete kuupäeval: 26. veebruar 2021.

Joonis 8: Keskmise/halva riskitasemega patsientide üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (CA209214) – minimaalne järelkontrolli kestus 60 kuud



Riskipatsientide arv

	Nivolumab + ipilimumab													
	425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
	Sunitiniib													
	422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (juhud: 242/425), mediaan ja 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

- - -○- - - Sunitiniib (juhud: 282/422), mediaan ja 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Ajakohastatud kirjeldav üldise elulemuse analüüs viidi läbi siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 24 kuud. Analüüsi ajal oli riskitiheduste suhe 0,66 (99,8% CI 0,48...0,91) 166/425 juhuga kombinatsioonravi rühmas ja 209/422 juhuga sunitiniibi rühmas. Keskmise/halva riskitasemega patsientidel täheldati üldise elulemuse kasu ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi rühmas võrreldes sunitiniibiga sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Kasvaja

PD-L1 ekspressiooni $\geq 1\%$ puhul ei saavutatud üldise elulemuse mediaani ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi rühmas ning sunitiniibi rühmas oli see 19,61 kuud (HR = 0,52; 95% CI 0,34; 0,78). Kasvaja PD-L1 ekspressiooni $< 1\%$ puhul oli üldise elulemuse mediaan ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi rühmas 34,7 kuud ning sunitiniibi rühmas 32,2 kuud (HR = 0,70; 95% CI 0,54; 0,92).

Uuringus CA209214 randomiseeriti ka 249 patsienti, kes olid IMDC kriteeriumide põhjal soodsa riskitasemega, saama ipilimumabi pluss nivolumabi (n = 125) või sunitiniibi (n = 124). Neid patsiente ei hinnatud esmase efektiivsuse populatsiooni osana. Minimaalselt 24 kuud kestnud järelkontrolli puhul oli ipilimumabi pluss nivolumabi vs. sunitiniibi saanud soodsa riskitasemega patsientidel üldise elulemuse riskitiheduste suhe 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Minimaalselt 60 kuud kestnud järelkontrolli puhul oli üldise elulemuse HR 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Puuduvad andmed ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni kasutamise kohta esmavaliku ravina patsientidel, kellel on ainult mitte-heledarakulise histoloogiaga neerurakk-kartsinoom.

Uuringus CA209214 moodustasid ≥ 75 -aastased patsiendid 8% kõigist keskmise/halva riskitasemega patsientidest ning antud alamrühmas oli ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonraviga arviliselt väiksem mõju üldisele elulemusele (HR 0,97, 95% CI: 0,48; 1,95) kui uuringu kogupopulatsioonis minimaalse 17,5-kuulise järelkontrolli kestuse puhul. Antud alamrühma väikese suuruse tõttu ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi.

Mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi

Randomiseeritud III faasi uuring, mille käigus hinnatakse ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja 2 tsükli plaatinapõhise kemoterapiaga võrreldes 4 tsükli plaatinapõhise kemoterapiaga (CA2099LA)

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA2099LA) hinnati iga 6 nädala järel manustatud 1 mg/kg ipilimumabi ning iga 3 nädala järel manustatud 360 mg nivolumabi ja 2 plaatinapõhise kemoterapia tsükli ohutust ja efektiivsust. Uuringusse kaasati patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli histoloogiliselt kinnitatud mittelamerakuline või lamerakuline IV staadiumi või retsidi veerunud NSCLC (vastavalt Rahvusvahelise Kopsuvähiuuringute Assotsiatsiooni klassifikatsiooni 7. väljaandele), ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning kes ei olnud eelnevalt vähivastast ravi (sh EGFR- ja ALK-inhibiitoreid) saanud. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende kasvaja PD-L1 staatusest.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid sensibiliseerivad EGFR mutatsioonid või ALK translokatsioonid, aktiivsed (ravimata) ajumetastaasid, kartsinomatoosne meningiit, aktiivne autoimmuunhaigus või süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid. Ravitud ajumetastaasidega patsiendid olid sobivad, kui nende neuroloogiline staatus oli taastunud vähemalt 2 nädalat enne uuringusse kaasamist ning nad kas ei saanud kortikosteroide või said stabiilses või vähenevas annuses < 10 mg ööpäevas prednisooni ekvivalente. Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogilise leiu (lamerakuline vs. mittelamerakuline), kasvaja PD-L1 ekspressiooni taseme ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) ja soo (mehed vs. naised) alusel.

Kokku randomiseeriti 719 patsienti saama kas ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja plaatinapõhise kemoterapiaga (n = 361) või plaatinapõhist kemoterapiat (n = 358). Patsientidele, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja plaatinapõhise kemoterapiaga, manustati ipilimumabi 1 mg/kg intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 6 nädala järel kombinatsioonis 360 mg nivolumabiga, mida manustati intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel, ja 2 tsükli 3-nädalase intervalliga manustatud plaatinapõhise kemoterapiaga. Kemoterapia rühma patsiendid said 4 tsükli plaatinapõhist kemoterapiat iga 3 nädala järel; mittelamerakulise histoloogilise leiu patsiendid võisid saada valikulist säilitusravi pemetrekseediga.

Plaatina põhine kemoterapia sisaldas karboplatiini (AUC 5 või 6) ja pemetrekseedi 500 mg/m²; või tsisplatiini 75 mg/m² ja pemetrekseedi 500 mg/m² mittelamerakulise NSCLC puhul; või karboplatiini (AUC 6) ja paklitakseeli 200 mg/m² lamerakulise NSCLC puhul.

Ravi jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 24 kuud. Ravi võis pärast haiguse progressiooni jätkuda senikaua, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai uurija hinnangul ravist kliinilist kasu. Patsientidel, kes lõpetasid kombinatsioonravi ipilimumabiga seotud kõrvaltoime tõttu, oli lubatud jätkata nivolumabi monoterapiat. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel pärast uuringuravi esimest annust esimese 12 kuu jooksul ning pärast seda iga 12 nädala järel kuni haiguse progressiooni või uuringuravi lõpetamiseni.

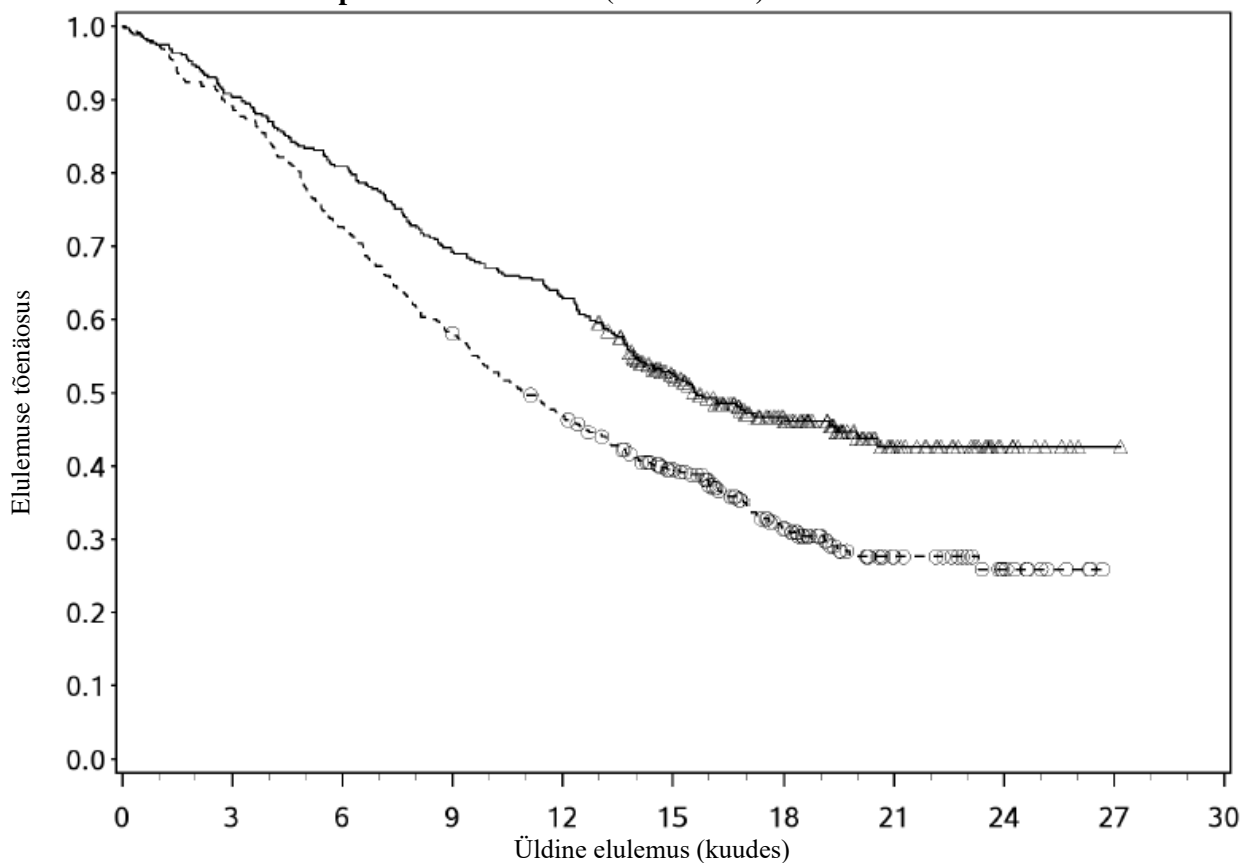
CA2099LA ravieelsed näitajad olid kõigi ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemik: 26...86), sh 51% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 10% ≥ 75 -aastased. Enamik patsiente olid euroopiidsest rassist (89%) ja meessoost (70%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (31%) või 1 (68%), 57%-l patsientidest oli PD-L1 $\geq 1\%$ ja 37%-l oli PD-L1 $< 1\%$, 31%-l oli lamerakuline ja 69%-l mittelamerakuline histoloogiline leid; 17%-l esinesid ajumetastaasid ning 86% oli praegused/endised suitsetajad. Ükski patsient ei olnud eelnevalt saanud immuunravi.

CA2099LA esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, ORR ja ravivastuse kestus, mida hinnati sõltumatu tsentraalse pimehindamise teel.

Uuringus näidati OS-i, PFS-i ja ORR-i statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsiooni ning plaatinapõhise kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidel ainult plaatinapõhise kemoterapiaga võrreldes; see põhines eelnevalt kindlaksmääratud analüüsil, kui täheldatud oli 351 juhtu (87% lõplikuks analüüsiks kavandatud juhtude arvust). OS-i minimaalne järelkontrolli kestus oli 8,1 kuud.

Efektiivsustulemused on toodud joonisel 9 (ajakohastatud OS-i analüüs, minimaalne järelkontrolli kestus 12,7 kuud) ja tabelis 12 (esmane analüüs, minimaalne järelkontrolli kestus 8,1 kuud). Ajakohastatud efektiivsusanalüüs viidi läbi siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 12,7 kuud (vt joonis 9). Selle analüüsi ajal oli OS-i riskitiheduste suhe 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) ja PFS-i riskitiheduste suhe 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Joonis 9: OS-i Kaplan-Meieri kõverad (CA2099LA)



Riskipatsientide arv

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

—△— Nivolumab + ipilimumab + kemoterapia (juhud: 190/361), mediaan ja 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- Kemoterapia (juhud: 242/358), mediaan ja 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabel 12: Efektiivsustulemused (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia (n = 361)	kemoterapia (n = 358)
Üldine elulemus		
Juhud	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riskitiheduste suhe (96,71% CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus ^b		0,0006
Mediaan (kuud) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Määr (95% CI) 6. kuul	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia (n = 361)	kemoterapia (n = 358)
Progressioonivaba elulemus		
Juhud	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Riskitiheduste suhe (97,48% CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus ^c		0,0001
Mediaan (kuud) ^d (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Määr (95% CI) 6. kuul	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Üldine ravivastuse määr^e		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratifitseeritud CMH testi p-väärtus ^f		0,0003
Täielik ravivastus (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Osaline ravivastus (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Ravivastuse kestus		
Mediaan (kuud) (95% CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% ≥ 6-kuulise kestuse puhul ^g	74	41

^a Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudelil.

^b Selle vaheanalüüsi puhul võrreldakse p-väärtust paigutatud alfa-väärtusega 0,0329.

^c Selle vaheanalüüsi puhul võrreldakse p-väärtust paigutatud alfa-väärtusega 0,0252.

^d Kaplan-Meieri hinnang.

^e Täieliku või osalise ravivastuse osakaal; CI põhineb Clopperi ja Pearsoni meetodil.

^f Selle vaheanalüüsi puhul võrreldakse p-väärtust paigutatud alfa-väärtusega 0,025.

^g Põhineb ravivastuse kestuse Kaplan-Meieri hinnangutel.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Järgnevat süsteemset ravi said kombinatsioonravi ja kemoterapia rühmades vastavalt 28,8% ja 41,1% patsientidest. Järgnevat immuunravi (sealhulgas PD-1-vastast, PD-L1-vastast ja CTLA4-vastast immuunravi) said kombinatsioonravi ja kemoterapia rühmades vastavalt 3,9% ja 27,9% patsientidest.

Uuringu CA2099LA alarühma kirjeldavas analüüsis näidati kemoterapiaga võrreldes paremaid OS-i tulemusi patsientidel, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja kemoterapiaga lamerakulise histoloogilise leiu (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) ja mittelamerakulise histoloogilise leiu patsientidel (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Tabelis 13 on kokku võetud OS-i, PFS-i ja ORR-i efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsides.

Tabel 13: Efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemote raapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% kuni 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS-i riskitiheduste suhe (95% CI)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	

	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemote raapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia	ipilimumab + nivolumab + kemoterapia	kemo- teraapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% kuni 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
PFS-i riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Riskitiheduste suhe põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil.

Uuringusse CA2099LA kaasati kokku 70 NSCLC-ga patsienti vanuses ≥ 75 aastat (37 patsienti ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapia rühmas ja 33 patsienti kemoterapia rühmas). Selles uuringu alarühmas täheldati ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapia rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga OS-i HR-i 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) ja PFS-i HR-i 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96). Ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapia rühmas oli ORR 27,0% ja kemoterapia rühmas 15,2%. Nelikümmend kolm protsenti ≥ 75-aastastest patsientidest lõpetasid ravi ipilimumabiga kombinatsioonis nivolumabi ja kemoterapiaga. Selle patsientide populatsiooni kohta on ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapia efektiivsus- ja ohutusandmeid piiratud hulgal.

Alarühma analüüsis täheldati patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, ipilimumabi, nivolumabi ja kemoterapia puhul väiksemat elulemuse kasu kui kemoterapia puhul. Kuid patsientide väikese arvu tõttu ei saa nende andmete põhjal teha lõplikke järeldusi.

Maliigne pleuramesoteliom

Randomiseeritud III faasi uuring: ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi vs. kemoterapia (CA209743)

III faasi randomiseeritud avatud uuringus (CA209743) hinnati iga 6 nädala järel manustatud 1 mg/kg ipilimumabi ja iga 2 nädala järel manustatud 3 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust. Uuringusse kaasati patsiendid (18-aastased ja vanemad), kellel oli histoloogiliselt kinnitatud ja eelnevalt ravimata epiteeloidse või mitte-epiteeloidse histoloogilise leiuga maliigne pleuramesoteliom, ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning kes ei olnud saanud palliativset kiiritusravi esimesele uuringuravile eelneva 14 päeva jooksul. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende kasvaja PD-L1 staatusest.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli primaarne kõhukelme-, perikardi-, munandi- või *tunica vaginalis*'e mesoteliom, interstitsiaalne kopsuhaigus, aktiivne autoimmuunhaigus, süsteemset immunosupressiooni vajavad haigusseisundid ja ajumetastaasid (välja arvatud juhul, kui need olid kirurgiliselt resecteeritud või stereotaktilise kiiritusraviga ravitud ning uuringusse kaasamisele eelneva 3 kuu jooksul puudusid taastekke ilmingud). Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogilise leiu (epiteeloidne vs. sarkomatoidne või segatüüpi histoloogiline alatüüp) ja soo (mees- vs. naissugu) alusel.

Kokku randomiseeriti 605 patsienti saama kas ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (n = 303) või kemoterapiat (n = 302). Ipilimumabi ja nivolumabi rühma patsiendid said 1 mg/kg ipilimumabi 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina iga 6 nädala järel kombinatsioonis 3 mg/kg nivolumabiga 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel kuni 2 aasta jooksul. Kemoterapia rühma patsiendid said kuni 6 tsükli keemiaravi (iga tsükkel kestis 21 päeva). Kemoterapia sisaldas tsisplatiini 75 mg/m² ja pemetrekseedi 500 mg/m² või karboplatiini (5 AUC) ja pemetrekseedi 500 mg/m².

Ravi jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 24 kuud. Ravi võis pärast haiguse progressiooni jätkuda senikaua, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai uurija hinnangul ravist kliinilist kasu. Patsientidel, kes lõpetasid kombinatsioonravi ipilimumabiga

seotud kõrvaltoime tõttu, oli lubatud jätkata nivolumabi monoterapiat. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel pärast uuringuravi esimest annust esimese 12 kuu jooksul ning pärast seda iga 12 nädala järel kuni haiguse progressiooni või uuringuravi lõpetamiseni.

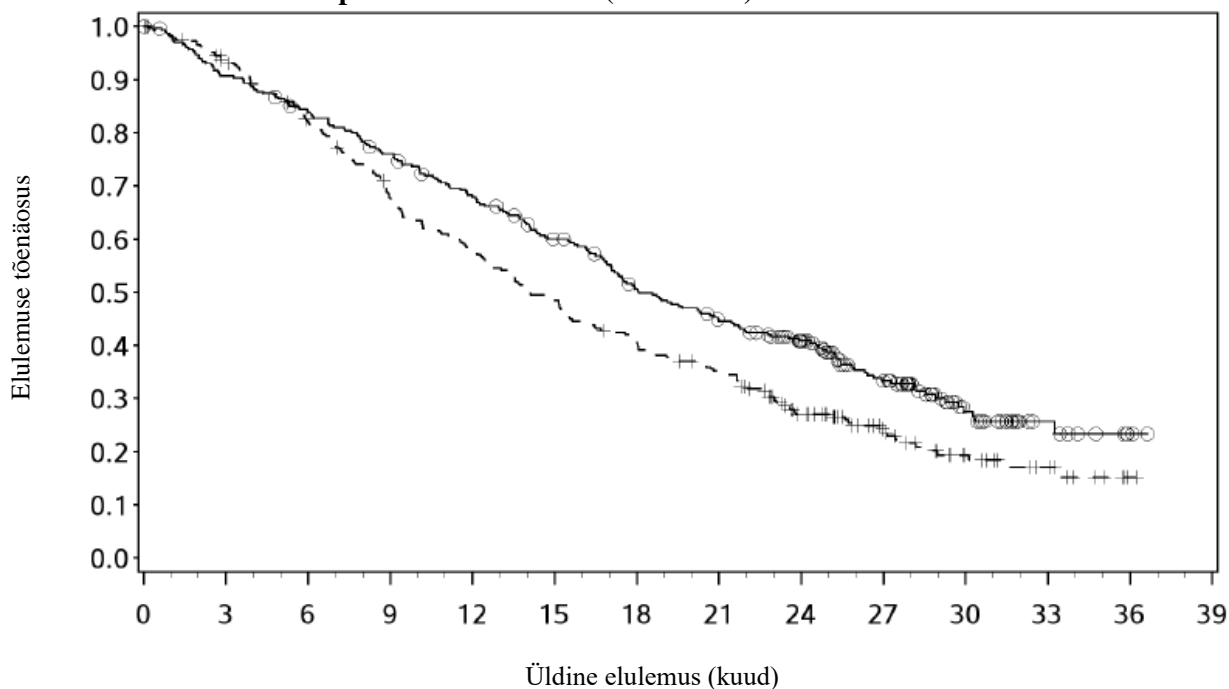
CA209743 ravielsed näitajad olid kõigi ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus. Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik: 25...89), sh 72% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 26% ≥ 75 -aastased. Enamik patsiente olid euroopiidsest rassist (85%) ja meessoost (77%). ECOG sooritusvõime algskoor oli 0 (40%) või 1 (60%), 80%-l patsientidest oli PD-L1 $\geq 1\%$ ja 20%-l oli PD-L1 $< 1\%$, 75%-l oli epitelioidne ja 25%-l mitte-epitelioidne histoloogiline leid.

CA209743 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, ORR ja ravivastuse kestus, mida hinnati BICR-i teel, kasutades pleuramesotelioomi modifitseeritud RECIST kriteeriume. Nimetatud teiseste tulemusnäitajate kirjeldavad analüüsid on esitatud tabelis 14.

Uuringus näidati OS-i statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes kemoterapiaga; see põhines eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsil, kui täheldatud oli 419 juhtu (89% lõplikuks analüüsiks kavandatud juhtude arvust). OS-i minimaalne järelkontrolli kestus oli 22 kuud.

Efektiivsustulemused on toodud joonisel 10 ja tabelis 14.

Joonis 10: OS-i Kaplan-Meieri kõverad (CA209743)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (juhud: 200/303), mediaan ja 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Kemoterapia (juhud: 219/302), mediaan ja 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabel 14: Efektiivsustulemused (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	kemoteraapia (n = 302)
Üldine elulemus		
Juhud	200 (66%)	219 (73%)
Riskitiheduste suhe (96,6% CI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus ^b	0,002	
Mediaan (kuud) ^c (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Määr (95% CI) 24. kuul ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Progressioonivaba elulemus		
Juhud	218 (72%)	209 (69%)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediaan (kuud) ^c (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Üldine ravivastuse määr		
(95% CI)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Täielik ravivastus (CR)	1,7%	0
Osaline ravivastus (PR)	38%	43%
Ravivastuse kestus		
Mediaan (kuud) ^c (95% CI)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^a Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudel.

^b Selle vaheanalüüsi puhul võrreldakse p-väärtust paigutatud alfa-väärtusega 0,0345.

^c Kaplan-Meieri hinnang.

Järgnevat süsteemset ravi said kombinatsioonravi ja kemoteraapia rühmades vastavalt 44,2% ja 40,7% patsientidest. Järgnevat immuunravi (sealhulgas PD-1-vastast, PD-L1-vastast ja CTLA-4-vastast immuunravi) said kombinatsioonravi ja kemoteraapia rühmades vastavalt 3,3% ja 20,2% patsientidest.

Tabelis 15 on kokku võetud OS-i, PFS-i ja ORR-i efektiivsustulemused histoloogilise leiu alusel eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsid.

Tabel 15: Efektiivsustulemused histoloogilise leiu alusel (CA209743)

	Epitelioidne (n = 471)		Mitte-epitelioidne (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	kemoteraapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	kemoteraapia (n = 67)
Üldine elulemus				
Juhud	157	164	43	55
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Mediaan (kuud) (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)
Määr (95% CI) 24. kuul	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Progressioonivaba elulemus				
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediaan (kuud) (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)
Üldine ravivastuse määr				
(95% CI) ^b	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Ravivastuse kestus				
Mediaan (kuud) (95% CI) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Riskitiheduste suhe põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil.

^b Usaldusvahemik põhineb Clopperi ja Pearsoni meetodil.

^c Mediaan on arvatud Kaplan-Meieri meetodil.

Tabelis 16 on kokku võetud OS-i, PFS-i ja ORR-i efektiivsustulemused ravieelse kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsid.

Tabel 16: Efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	kemoteraapia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	kemoteraapia (n = 219)
Üldine elulemus				
Juhud	40	58	150	157
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Mediaan (kuud) (95% CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Määr (95% CI) 24. kuul	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	kemoterapia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	kemoterapia (n = 219)
Progressioonivaba elulemus				
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Mediaan (kuud) (95% CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Üldine ravivastuse määr (95% CI) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Riskitiheduste suhe põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil.

^b Mediaan on arvatud Kaplan-Meieri meetodil.

^c Usaldusvahemik põhineb Clopperi ja Pearsoni meetodil.

Uuringusse CA209743 kaasati kokku 157 maliigse pleuramesotelioomiga patsienti vanuses ≥ 75 aastat (78 ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi rühmas ja 79 kemoterapia rühmas). Selles uuringu alarühmas täheldati ipilimumabi ja nivolumabi rühmas kemoterapia rühmaga võrreldes OS-i HR-i 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48). 75-aastastel või vanematel patsientidel täheldati suuremat tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedust ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määra võrreldes kõigi patsientidega, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (vt lõik 4.8). Kuid selle alarühma analüüsi uuriva iseloomu tõttu ei saa teha lõplikke järeldusi.

dMMR või MSI-H kolorektaalvähk

II faasi mitmekeskuselises avatud üheharulises uuringus (CA209142) hinnati 1 mg/kg ipilimumabi ja 3 mg/kg nivolumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust dMMR või MSI-H metastaatilise kolorektaalvähi korral.

Uuringusse kaasati lokaalselt kindlaks määratud dMMR või MSI-H staatusega patsiendid (18-aastased või vanemad), kelle haigus oli progresseerunud eelneva ravi ajal või pärast eelnevat ravi fluoropürimidiini ja oksaliplatiini või irinotekaaniga või kes ei talunud seda ravi. Patsientidel, kes said kõige viimast eelnevat ravi adjuvantravina, pidi haiguse progresseerumine tekkima adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõppu. Patsientide ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1 ning nad kaasati uuringusse sõltumata nende kasvaja PD-L1 staatusest. Uuringust jäeti välja aktiivsete ajumetastaaside, aktiivse autoimmuunhaiguse või süsteemset immunosupressiooni vajavate haigusseisunditega patsiendid.

Kokku said 119 patsienti ravi 1 mg/kg ipilimumabiga, mida manustati intravenoosselt 90 minuti jooksul, kombinatsioonis 3 mg/kg nivolumabiga, mida manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul, iga 3 nädala järel (4 annust), millele järgnes nivolumabi monoterapia 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Ravi jätkati senikaua, kui täheldati kliinilist kasu, või kuni ravi ei olnud enam talutav. Kasvaja hindamised vastavalt RECIST versioonile 1.1 tehti iga 6 nädala järel esimese 24 nädala jooksul ning seejärel iga 12 nädala järel. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud ORR. Teised tulemusnäitajad olid BICR-põhine ORR ja haiguskontrolli määr. ORR-i analüüs hõlmas ravivastuse kestust ja selle saabumise aega. Uurivad tulemusnäitajad olid PFS ja OS.

Vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik: 21...88), 32% patsientidest olid ≥ 65-aastased ja 9% ≥ 75-aastased, 59% olid mehed ja 92% europiidse rassi esindajad. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (45%) või 1 (55%), 25%-l patsientidest olid BRAF mutatsioonid, 37%-l KRAS mutatsioonid ja 12% olid teadmata. 119 ravitud patsiendist 109 olid saanud eelnevat fluoropürimidiinipõhist keemiaravi metastaatilise haiguse raviks ja 9 adjuvantravina. Enne uuringusse kaasamist olid 119 ravitud patsiendist 118 (99%) saanud eelnevate ravide käigus fluorouratsiili, 111 (93%) oksaliplatiini, 87 (73%) irinotekaaniga; 82 (69%) olid saanud eelnevat ravi fluoropürimidiini,

oksaliplatiini ja irinotekaaniga. Kaksikümmend kolm protsenti, 36%, 24% ja 16% olid saanud vastavalt 1, 2, 3 või 4 või enamat eelnevat ravi ning 29% patsientidest olid saanud EGFR inhibiitorit.

Efektiivsustulemused (minimaalne jälgimisaeg 46,9 kuud; jälgimisaja mediaan 51,1 kuud) on toodud tabelis 17.

Tabel 17: Efektiivsustulemused (CA209142) dMMR või MSI-H CRC patsientidel*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Kinnitatud objektiivne ravivastus, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Täielik ravivastus (CR), n (%)	15 (12,6)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabiilne haigus (SD), n (%)	25 (21,0)
Ravivastuse kestus	
Mediaan (vahemik), kuud	NR (1,4; 58,0+)
Ravivastuse tekkeaja mediaan	
Kuud (vahemik)	2,8 (1,1; 37,1)

* vastavalt uurija hinnangule

“+” tähistab tsenseeritud tähelepanekut.

NR = saavutamata

BICR-põhine ORR oli 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), sealhulgas CR määr 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), PR määr 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) ja stabiilne haigus 22,7%-l. BICR hindamised olid üldjuhul kooskõlas uurija hinnanguga. Kinnitatud ravivastuseid täheldati vaatamata BRAF või KRAS mutatsiooni staatusele ja kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemele.

119 patsiendist 11 (9,2%) olid ≥ 75 -aastased. Uurija hinnatud ORR ≥ 75 -aastastel patsientidel oli 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

Randomiseeritud III faasi uuring (CA209648) – ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga vs. kemoterapia esmavaliku ravina

Ipilimumabi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis nivolumabiga hinnati ühes randomiseeritud aktiivse kontrolliga avatud III faasi uuringus (CA209648). Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased ja vanemad), kellel oli varem ravimata, mitteresetseeritav kaugelearenenud või metastaatiline söögitoru lamerakk-kartsinoom (OSCC). Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende kasvaja PD-L1-staatusest ning kasvajarakkude PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutati PD-L1 IHC 28-8 pharmDx uuringut. Patsiendil pidi olema söögitoru lamerakk-kartsinoom või adenolamerakk-kartsinoom, mis ei sobi kemoradioterapiaks ja/või kirurgiliseks raviks. Lubatud oli eelnev adjuvantne, neoadjuvantne või üldtunnustatud ravi, kemoterapia, radioterapia või kemoradioterapia, tingimusel et see kuulus ühe osana kuratiivsesse raviskeemi enne uuringusse kaasamist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelne sooritusvõime skoor ≥ 2 , sümptomitega ajumetastaasid, aktiivne autoimmuunhaigus, kes kasutasid süsteemseid kortikosteroide või immunosupressante, samuti patsiendid, kellel oli suur risk verejooksu või fistuli tekkeks söögitoru kasvaja ilmse invasiooni tõttu naaberorganitesse. Randomiseerimine kihitati kasvajarakkude PD-L1 staatuse järgi ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ või määramatu), geograafilise piirkonna (Ida-Aasia vs. ülejäänud Aasia vs. ülejäänud maailm), ECOG sooritusvõime staatus (0 vs. 1) ning metastaasidega organite arv (≤ 1 vs. ≥ 2).

Kokku 649 patsienti randomiseeriti saama kas ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (n = 325) või kemoterapiat (n = 324). Neist 315 patsiendil oli kasvajarakkude PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$: 158 ipilimumabi ja nivolumabi rühmas ning 157 kemoterapia rühmas. Ipilimumabi ja nivolumabi rühma patsientidele manustati ipilimumabi 1 mg/kg iga 6 nädala järel kombinatsioonis nivolumabiga 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Kemoterapia rühma patsientidele manustati fluorouratsiili

800 mg/m²/ööpäevas intravenooselt päevadel 1 kuni 5 (5 päeva) ning tsisplatiini 80 mg/m² intravenooselt (4-nädalase tsükli) päeval 1. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, mittevastuvõetava toksilisuseni või kuni 24 kuud. Patsientidel, kes lõpetasid kombinatsioonravi ipilimumabi kõrvaltoime tõttu, oli lubatud jätkata ravi ainult nivolumabiga.

Ravieelsed omadused olid ravirühmades üldiselt tasakaalus. Kasvajarakkude PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ patsientide vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 26...85), 8,2% olid ≥ 75 -aastased, 81,8% olid mehed, 73,1% asiaadid ning 23,3% valgenahalised. Patsientidel oli histoloogiliselt kinnitatud söögitoru lamerakk-kartsinoom (98,9%) või adeno-lamerakk-kartsinoom (1,1%). Ravieelne ECOG sooritusvõime staatus oli 0 (45,2%) või 1 (54,8%).

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS (BICR-i järgi) ja OS patsientidel, kelle kasvajarakkude PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$. Teised tulemusnäitajad eelnevalt määratletud hierarhilise testimise alusel olid OS, PFS (BICR-i järgi) ja ORR (BICR-i järgi) kõigil randomiseeritud patsientidel. Kasvaja hindamised RECIST v1.1 alusel viidi läbi iga 6 nädala järel kuni 48. nädalani (kaasa arvatud), seejärel iga 12 nädala järel.

Uuringu eelnevalt määratletud esimese analüüsi minimaalse järelkontrolliga 13,1 kuud näidati OS-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kelle kasvajarakkude PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$. Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 18.

Tabel 18: Efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvajarakkude PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	kemoteraapia ^a (n = 157)
Üldine elulemus		
Juhud	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Riskitiheduste suhe (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-väärtus ^c		0,0010
Mediaan (95% CI) (kuud) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Määr (95% CI) 12. kuud ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Progressioonivaba elulemus^e		
Juhud	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Riskitiheduste suhe (98,5% CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-väärtus ^c		0,8958
Mediaan (95% CI) (kuud) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Määr (95% CI) 12. kuul ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Üldine ravivastuse määr, n (%)^e		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Täielik ravivastus	28 (17,7)	8 (5,1)
Osaline ravivastus	28 (17,7)	23 (14,6)
Ravivastuse kestus^e		
Mediaan (95% CI) (kuud) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Vahemik	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouratsiil ja tsisplatiin.

^b Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil.

^c Põhineb stratifitseeritud kahepoolisel logaritmilisel astaktestil.

^d Vastavalt Kaplan-Meieri hinnangutele.

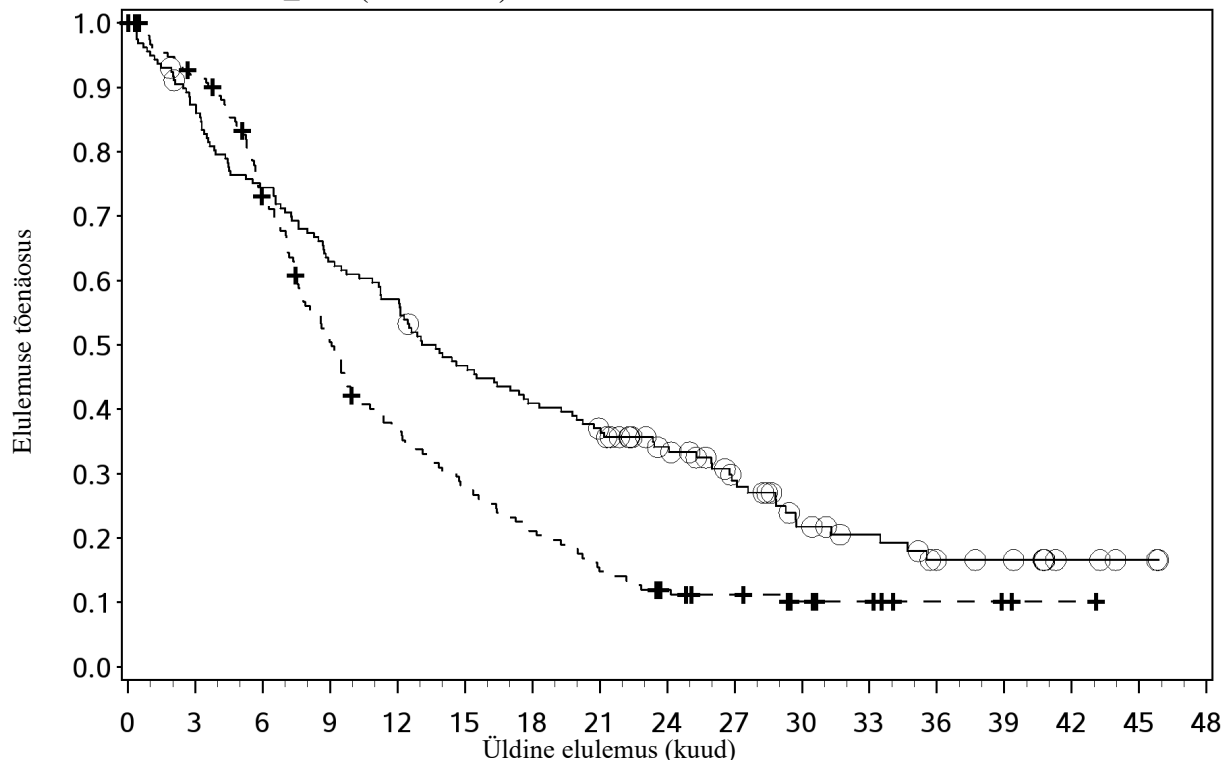
^e Kinnitatud BICR-i teel.

Ajakohastatud kirjeldavas analüüsis minimaalse järelkontrolliga 20 kuud oli OS-i paranemine kooskõlas esimese analüüsiga. OS-i mediaan oli 13,70 kuud (95% CI: 11,24; 17,41) ipilimumabi ja nivolumabi rühmas vs. 9,07 kuud (95% CI: 7,69; 10,02) kemoteraapia rühmas (HR = 0,63;

95% CI: 0,49; 0,82). PFS-i mediaan oli 4,04 kuud (95% CI: 2,40; 4,93) ipilimumabi ja nivolumabi rühmas vs. 4,44 kuud (95% CI: 2,89; 5,82) kemoterapia rühmas (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). ORR oli 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) ipilimumabi ja nivolumabi rühmas vs. 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) kemoterapia rühmas.

Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad minimaalse järelkontrolliga 20 kuud on esitatud joonisel 11.

Joonis 11: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, kelle kasvajarakkude PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Riskipatsientide arv

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (juhud: 119/158), mediaan ja 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

--+-- Kemoterapia (juhud: 130/157), mediaan ja 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Põhineb 23. augusti 2021 andmetel, minimaalne järelkontroll 20 kuud

Lapsed

Ipilimumabi monoterapia

Uuring CA184070 oli I faasi, avatud, mitmekeskuseline, annuse tõstmise uuring ipilimumabiga \geq 1 kuni \leq 21 aasta vanustel lastel, kellel oli mõõdetav/hinnatav, ravimatu, korduv või refraktoorne maliigne soliidtuumor, millele ei olnud standardraviga ravivõimalust. Uuringusse kaasati 13 alla 12-aastast patsienti ja 20 üle 12-aastast patsienti. Annust limiteeriva toksilisuse ja haiguse progressiooni puudumisel manustati ipilimumabi 4 annust iga 3 nädala tagant ja seejärel iga 12 nädala tagant. Esmased tulemusnäitajad olid ohutus ja farmakokineetika. Kaugelearenenud melanoomiga 12-aastastele ja vanematele patsientidele manustati ipilimumabi 5 mg/kg kohta kolmele ja 10 mg/kg kohta kahele patsiendile. Ipilimumabi annusega 5 mg/kg saavutati kahel patsiendil stabiilne haigus, ühel kestusega üle 22 kuu.

CA184178 oli randomiseerimata, mitmekeskuseline, avatud II faasi uuring varasemalt ravitud või ravimata mitteopereeritava III või IV staadiumi pahaloomulise melanoomiga noorukitel vanuses 12 kuni $<$ 18 aastat. Ipilimumabi manustati iga 3 nädala tagant kokku 4 annust. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli ühe aasta elulemuse määr. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid vastavalt

Maailma Terviseorganisatsiooni kriteeriumitele ja uurija hinnangul põhinevalt parima üldise ravivastuse määr (BORR, *best overall response*), stabiilne haigus (SD, *stable disease*), kontrollitava haiguse määr (DCR, *disease control rate*) ja progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*). Hinnati ka üldist elulemust (OS, *overall survival*). Kasvajad hinnati 12. nädalal. Kõiki patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta. Ipilimumabi 3 mg/kg manustati neljale ja ipilimumab 10 mg/kg kaheksale patsiendile. Enamus patsiente oli meessoost (58%) ja valgest rassist (92%). Vanuse mediaan oli 15 aastat. Stabiilne haigus 260 päeva saavutati ühel patsiendil ipilimumab 3 mg/kg rühmas ning ligikaudu 14 kuud ühel patsiendil ipilimumab 10 mg/kg rühmas. Kahel patsiendil, keda raviti ipilimumabiga 10 mg/kg, saavutati osaline ravivastus, millest ühel juhul kestis ravivastus üle 1 aasta. Lisaandmed efektiivsuse kohta on kirjeldatud tabelis 19.

Tabel 19: Efektiivsustulemused uuringus CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
1-aasta OS (%) (95% CI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
BORR (%) (95% CI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95% CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediaan PFS (kuud) (95% CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Mediaan OS (kuud) (95% CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Pole saavutatud (5,2; NE)

^a NE = pole hinnatav

Ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga

Uuring CA209070 oli nivolumabi monoterapia ning ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi avatud üheharuline annuse kinnitamise ja annuse suurendamisega 1./2. faasi kliiniline uuring lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel, kellel esinesid korduvad või refraktaarsed soliid- või hematoloogilised tuumorid, sh neuroblastoom, osteosarkoom, rabdomüosarkoom, Ewingi sarkoom, kaugelearenenud melanoom, klassikaline Hodgkini lümfoom (cHL) või mitte-Hodgkini lümfoom (NHL). 126 ravitud patsiendist olid 97 lapsed vanuses 12 kuud kuni < 18 aastat. 97 lapsest 64 said nivolumabi monoterapiat (3 mg/kg intravenoosselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel) ja 33 ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (nivolumab 1 mg/kg või 3 mg/kg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul kombinatsioonis ipilimumabiga 1 mg/kg intravenoosselt 90 minuti jooksul iga 3 nädala järel esimesed 4 annust, seejärel nivolumab 3 mg/kg monoterapiana iga 2 nädala järel). Patsiendid said kas nivolumabi monoterapiat mediaanselt 2 annust (vahemik: 1, 89) või ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga mediaanselt 2 annust (vahemik: 1, 24). Peamised esmased tulemusnäitajad olid ohutus, taluvus ja kasvajakasvane toime, mida hinnati deskriptiivselt ORR-i ja OS-i alusel.

64 lapsest, kes said nivolumabi monoterapiat, oli võimalik ravivastust hinnata 60-l (melanoom n = 1, soliidtuumorid n = 47 ja hematoloogilised tuumorid n = 12). 48-st hinnatava ravivastusega melanoomi või soliidtuumoriga lapsest ei leitud ühelgi objektiivset ravivastust. 12-l hinnatava ravivastusega hematoloogilise tuumoriga lapsel oli ORR 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), sh 1 täielik ravivastus cHL-iga ja 2 osalist ravivastust, üks cHL-iga ja üks NHL-iga. 64 lapsel, kes said nivolumabi monoterapiat, oli deskriptiivsetes analüüsides mediaanne OS 6,67 kuud (95% CI: 5,98; NA); 6,14 kuud (95% CI: 5,39; 24,67) melanoomi või soliidtuumoriga patsientidel, ja saavutamata hematoloogiliste tuumoritega patsientidel.

30 hinnatava ravivastusega lapsel, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga (muud soliidtuumorid peale melanoomi) ei täheldatud objektiivset ravivastust. 33 lapsel, kes said ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga, oli deskriptiivsetes analüüsides mediaanne OS 8,25 kuud (95% CI: 5,45; 16,95).

Uuring CA209908 oli nivolumabi monoterapia ning ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi avatud järjestikuste rühmadega Ib/II faasi kliiniline uuring lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel, kellel esines madalalt diferentseerunud primaarne pahaloomuline KNS kasvaja, sealhulgas difuusne ajutüve sillaosa glioom (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), madalalt diferentseerunud glioom,

medulloblastoom, ependümoom ja muud madalalt diferentseerunud pahaloolumulise KNS kasvaja korduvad alavormid (nt pineoblastoom, atüüpiline teratoidne/rabdoidne kasvaja ja embrüonaalsed KNS kasvajakud). 151-st uuringusse kaasatud lapsest (vanuses ≥ 6 kuud kuni < 18 aastat) 77 said nivolumabi monoterapiat (3 mg/kg iga 2 nädala järel) ja 74 last 1 mg/kg ipilimumabi kombinatsioonis 3 mg/kg nivolumabiga iga 3 nädala järel 4 annust, millele järgnes nivolumabi monoterapia 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS DIPG kohordis ja uurija pool RANO kriteeriumide alusel hinnatud PFS kõigi teiste kasvajatüüpide puhul. OS-i mediaan DIPG kohordis oli 10,97 kuud (80% CI: 9,92; 12,16) nivolumabi monoterapiat saanud patsientidel ja 10,50 kuud (80% CI: 9,10; 12,32) ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga saanud patsientidel. Kõigi teiste uuritud KNS kasvajatüüpide puhul lastel jäi PFS-i mediaan vahemikku 1,23...2,35 kuud nivolumabi monoterapiat saanud patsientidel ja 1,45...3,09 kuud ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga saanud patsientidel. Uuringus objektiivseid ravivastuseid ei täheldatud, erandiks oli üks ependümoomiga patsient, kes sai nivolumabi monoterapiat ja saavutas osalise ravivastuse. Uuringus CA209908 saadud OS-i, PFS-i ja ORR-i tulemused ei näita kliiniliselt olulist kasu võrreldes sellega, mida on oodata antud patsiendirühmades.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ipilimumabi farmakokineetikat uuriti 785 kaugelearenenud melanoomiga patsiendil, kellele manustati induktsiooniannuseid vahemikus 0,3 kuni 10 mg/kg iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Leiti, et ipilimumabi C_{max} , C_{min} ja AUC olid uuritavas annusevahemikus annusest sõltuvad. Ipilimumabi korduval manustamisel iga 3 nädala järel ilmnis, et ravimi kliirens on ajas muutumatu ja täheldati minimaalset süsteemset akumulatsiooni, mida näitas selgelt 1,5-kordne või väiksem akumulatsiooniindeks. Ipilimumabi püsikontsentratsioon saavutati pärast kolmandat annust. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal saadi järgmised keskmised (protsentuaalne variatsioonikoefitsient) ipilimumabi farmakokineetilised näitajad: terminaalne poolväärtusaeg 15,4 päeva (34,4%); süsteemne kliirens 16,8 ml/h (38,1%) ja jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis 7,47 l (10,1%). Keskmine (muutuse protsent) ipilimumabi C_{min} , mis saavutati annusega 3 mg/kg induktsioonravi korral püsikontsentratsiooni tingimustes oli 19,4 mikrogrammi/ml (74,6%).

Ipilimumabi kliirens oli suurem enne uuringu algust esinenud suurema kehakaalu ja kõrgema LDH taseme korral; siiski ei ole kõrgema LDH taseme või suurema kehakaalu korral annuse kohandamine vajalik, kui ravimi annust arvestatakse mg/kg kehakaalu kohta. Kliirensit ei mõjutanud vanus (vahemikus 23...88 aastat), sugu, budsoniidi või dakarbasiini samaaegne kasutamine, sooritusvõime, HLA-A2*0201 staatus, kerge maksakahjustus, neerukahjustus, immunogeensus ja vähiravimite eelnev kasutamine. Rassi mõju ei uuritud, kuna mitteeuroopiidest rassist etniliste rühmade kohta puudusid piisavad andmed. Kontrollitud uuringuid ipilimumabi farmakokineetika hindamiseks lastel või maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

497 kaugelearenenud melanoomiga patsiendi ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi põhjal ei sõltunud üldine elulemus varasemast süsteemsest vähivastasest ravist ning suurenes ipilimumabi kõrgemate C_{min} plasmakontsentratsioonide korral.

Yervoy kombinatsioonis nivolumabiga: Kui 1 mg/kg ipilimumabi manustati kombinatsioonis 3 mg/kg nivolumabiga, vähenes ipilimumabi CL 1,5% ja nivolumabi CL suurenes 1%, mida ei loetud kliiniliselt olulisteks muutusteks. Kui 3 mg/kg ipilimumabi manustati kombinatsioonis 1 mg/kg nivolumabiga, suurenes ipilimumabi CL 9% ja nivolumabi CL 29%, mida ei loetud kliiniliselt olulisteks muutusteks.

Kombinatsioonravi puhul nivolumabiga suurenes ipilimumabi CL 5,7% ipilimumabi vastaste antikehade olemasolu korral ning nivolumabi CL suurenes 20% nivolumabi vastaste antikehade olemasolu korral. Neid muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks.

Yervoy kombinatsioonis nivolumabi ja kemoterapiaga: Kui 1 mg/kg ipilimumabi iga 6 nädala järel manustati kombinatsioonis 360 mg nivolumabiga iga 3 nädala järel ja 2 kemoterapiat tsükliga,

suurenes ipilimumabi CL ligikaudu 22% ja nivolumabi CL vähenes ligikaudu 10%, mida ei loetud kliiniliselt olulisteks muutusteks.

Neerukahjustus

Metastaatilise melanoomiga patsientide kliinilistest uuringutest saadud andmete populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei mõjutanud varasem kerge ja mõõdukas neerukahjustus ipilimumabi kliirensit. Kliinilised ja farmakokineetilised andmed varasema raske neerukahjustusega haigete kohta on ebapiisavad ning nende põhjal ei ole võimalik selgitada annuse kohandamise vajadust.

Maksakahjustus

Metastaatilise melanoomiga patsientide kliinilistest uuringutest saadud andmete populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei mõjutanud varasem kerge maksakahjustus ipilimumabi kliirensit. Kliinilised ja farmakokineetilised andmed varasema mõõduka maksakahjustusega haigete kohta on ebapiisavad ning nende põhjal ei ole võimalik selgitada annuse kohandamise vajadust. Raske maksakahjustusega patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud.

Lapsed

Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, kus kasutati olemasolevaid koondandmeid 565 patsiendi kohta neljast II faasi uuringust täiskasvanutel (N = 521) ja kahest uuringust lastel (N = 44), suurenes ipilimumabi monoterapia puhul ipilimumabi kliirens koos kehamassi suurenemisega. Vanusel (2...87 aastat) ei olnud kliiniliselt olulist toimet ipilimumabi kliirensile. Noorukitel vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat on hinnanguline geomeetriline keskmine kliirens (CL) 8,72 ml/h. Ravimi ekspositsioon noorukitel on võrreldav samu mg/kg kehakaalu kohta annuseid saavate täiskasvanutega. Täiskasvanutel ja lastel põhineva simulatsiooni kohaselt saavutatakse soovitatava annuse 3 mg/kg kohta iga 3 nädala järel manustades täiskasvanutel ja lastel sarnane ekspositsioon.

Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi puhul on ipilimumabi ja nivolumabi ekspositsioonid soovitatavate annuste korral 12-aastastel ja vanematel lastel eeldatavalt võrreldavad täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Intravenoosse korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes talusid ahvid ipilimumabi üldjuhul hästi. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid täheldati harva (~3%) ja need olid: koliit (mis põhjustas ühe surmajuhtumi), dermatiit ja infusioonireaktsioon (tõenäoliselt tingitud akuutsest tsütokiini vabanemisest kiire infusiooni tõttu). Ühes uuringus täheldati kilpnäärme ja munandite kaalu alanemist, millega ei kaasnenud histopatoloogilisi leide; nende leidude kliiniline olulisus on teadmata.

Ipilimumabi toimet prenataalsele ja postnataalsele arengule selgitati uuringus makaakidel. Tiinetele makaakidele manustati ipilimumabi kolmenädalase intervalliga alates organogeneesist esimesel trimestril kuni sünnituseni ekspositsiooni (AUC) tasemel, mis oli sama või kõrgem ipilimumabi kliinilise annuse 3 mg/kg kasutamisel saavutatavaga. Tiinuse kahel esimesel trimestril ei täheldatud ravist tingitud kõrvaltoimeid reproduktiivsusele. Alates kolmandast trimestrist täheldati ipilimumabi rühmas abortide, surnult sündinute, enneaegse sünnituse (vastavalt ka madalama sünnikaaluga) ning vastsündinute suremuse suurenemist võrreldes kontrollgrupiga; need leiud olid sõltuvuses annusest. Lisaks sellele täheldati kahel *in utero* ipilimumabi ekspositsioonile allutatud vastsündinul urogenitaalsüsteemis väliseid või seesmisi väärarenguid. Ühel emasel vastsündinul oli unilateraalne vasaku neeru ja ureetra renaalne agenees ja ühel isasel vastsündinul oli ureetra imperforatsioon koos kuseteede obstruktsiooni ja skrootumi subkutaanse ödeemiga. Nende väärarengute seos raviga ei ole selge.

Uuringuid ipilimumabi mutageensuse ja kartsinogeensuse kohta ei ole läbi viidud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tris vesinikkloriid (2-amino-2-hüdroksümetüül-1,3-propaandiool vesinikkloriid)
Naatriumkloriid
Mannitool (E421)
Penteethape (dietüleentriamiinpentaäädikhape)
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb avatud ravim infundeerida või lahjendada ja infundeerida otsekohe. Lahjendamata või lahjendatud kontsentradi (1-4 mg/ml) keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus püsib 24 tundi temperatuuril 25°C ja 2°C...8°C. Kui infusioonilahust (lahjendamata või lahjendatud kujul) ei kasutata otsekohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2°C...8°C) või toatemperatuuril (20°C...25°C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentradi korgi (kaetud butüülkummi) ja äratõmmatava kattega (alumiinium) suletud viaalis (I tüüpi klaas). Pakend 1 viaaliga.
40 ml kontsentradi korgi (kaetud butüülkummi) ja äratõmmatava kattega (alumiinium) suletud viaalis (I tüüpi klaas). Pakend 1 viaaliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal, järgides head laboratoorset tava ja pöörates erilist tähelepanu aseptilistele nõuetele.

Annuse arvutamine:

Ipilimumabi monoterapia või ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi:

Patsiendile välja kirjutatud annus on antud mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatud annuse alusel tuleb arvutada manustatav üldannus. Patsiendi üldannuse jaoks võib vaja minna rohkem kui üks viaal YERVOY kontsentrati.

- Iga 10-ml viaal YERVOY kontsentrati sisaldab 50 mg ipilimumabi; iga 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- Ipilimumabi üldannus milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja soovitatud annuse (mg/kg) korrutisega.
- Manustatava annuse valmistamiseks kuluv YERVOY kontsentrati maht (ml) võrdub üldannuse (mg) ja 5 jagatisega (YERVOY kontsentrati kontsentratsioon on 5 mg/ml).

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb tähelepanu pöörata aseptiliste tingimuste tagamisele.

YERVOYd võib intravenoosselt manustada kas:

- ilma lahjendamata, pärast lahuse ülekandmist infusioonikotti või –pudelisse, kasutades sobivat steriilset süstalt või
- pärast kontsentrati lahjendamist kuni 5 korda suurema mahuni võrreldes algse mahuga (kuni 4 osa lahendusvedelikku 1 osa kontsentrati kohta). Lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 1...4 mg/ml. YERVOY kontsentrati lahjendamiseks võib kasutada kas:
 - 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või
 - 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

1. ETAPP

- Lasta vajalikul arvil YERVOY viaalidel umbes 5 minutit toatemperatuuril seista.
- Kontrollida YERVOY kontsentrati tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. YERVOY kontsentrati on selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi. Lahust mitte kasutada, kui selles on näha ebatavaliselt palju tahkeid osakesi või esineb värvimuutus.
- Tõmmake vajalik kogus YERVOY kontsentrati sobivasse steriilsesse süstlasse.

2. ETAPP

- Kandke kontsentrati steriilsesse, vakumeeritud klaaspudelisse või infusioonikotti (PVC või mitte-PVC).
- Vajaduse korral lahjendage kontsentrati vajaliku mahuni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise lihtsustamiseks võib kontsentrati ka otse kanda eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikus koguses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage infusioonilahust õrnalt käes pöörates.

Manustamine:

YERVOY infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

YERVOY infusioonilahust tuleb manustada intravenoosselt 30 minuti jooksul.

YERVOY infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt teiste ainetega. YERVOY infundeerimiseks tuleb kasutada eraldi voolikut.

Kasutada infusioonikomplekti ja infusioonisüsteemi kuuluvat steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (põri suurus 0,2...1,2 µm).

YERVOY infusioonilahuse manustamiseks sobivad:

- PVC infusioonikomplektid,
- polüetersulfoonist (0,2...1,2 µm) ja nailonist (0,2 µm) infusioonisüsteemi kuuluvad filtrid.

Pärast infundeerimist loputada voolik 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/11/698/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13 juuli 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2016.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Ameerika Ühendriigid

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 40621987
Korea

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itaalia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk;
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama et kõik arstid, kes eeldatavasti võivad YERVOY'd välja kirjutada, oleksid varustatud/omaksid ligipääsu järgmisele materjalile, et see oma patsientidele anda:

- Patsiendi teatmik koos teabekaardiga

Patsiendi teatmiku ja teabekaardi peamised osad:

- Ipilimumabi lühituvustus ja selle riskivähendamise materjalide eesmärk.
- Teave sellest, et ipilimumabi kasutamisel võib tekkida erinevaid organeid haaravaid tõsiseid, võimaliku letaalse lõppega kõrvaltoimeid, mis nõuavad viivitamatut sekkumist.
- Nõue informeerida enne ravi alustamist oma arsti kõikidest tervisega seotud asjaoludest.
- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete peamiste sümptomite kirjeldus ning vajadus informeerida raviarsti viivitamatult sümptomite tekkimisel, püsimisel või halvenemisel.
 - Seedetrakt: kõhulahtisus, veri väljaheites, kõhuvalu, iiveldus või oksendamine
 - Maks: naha või silmavalgete kollasus
 - Nahk: lööve, villid ja/või koorumine, suu haavandid
 - Silmad: hägune nägemine, nägemise muutus, silmavalu
 - Üldine: palavik, peavalu, väsimus, peapööritus või minestamine, tume uriin, veritsus, nõrkus, tuimus jalgades, kätes või näos, muutused käitumises, nagu sugutungi vähenemine, ärrituvus või mälu halvenemine
- Olulisus mitte püüda ravida omal käel ning ilma arstiga nõu pidamata ükskõik millist sümptomit.
- Järgehoidja, millel on veebiaadress pakendi infolehele Euroopa Raviameti kodulehel.
- Olulisus kanda kogu aeg kaasas rahakotti mahtuvat Infokaarti ning näidata seda alati kõigile meditsiinitöötajatele (nt kiirabi töötajad), välja arvatud raviarst. Kaardil on meeldetuletus peamistest sümptomitest, mille korral tuleb viivitamatult teavitada arsti/meditsiiniõde. Sellel kaardil on ka raviarsti kontaktandmed ning teade teistele arstidele, et patsient on saanud ravi ipilimumabiga.

Müügiloa hoidja peab rahvusliku raviametiga kokku leppima ülalmainitud materjalide sisu ja formaadi enne ravimi turustamise algust liikmesriigis.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring (PAES): Et täiendavalt selgitada ipilimumabi rolli nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsuses ja toksilisuses, peab müügiloa hoidja läbi viima randomiseeritud kliinilises uuringu, mis võrdleb nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust nivolumabi monoteeraapiaga eelnevalt ravimata täiskasvanud patsientidel, kellel on keskmise/halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom ja sobiv PD-L1 ekspressiooni tase, ning esitama selle tulemused. Antud uuring viiakse läbi vastavalt kooskõlastatud uuringuplaanile.	31. oktoober 2024

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Ipilimumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: Tris vesinikkloriid, naatriumkloriid, mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
<NN>

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YERVOY 5 mg/ml steriilne kontsentraat
Ipilimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: Tris vesinikkloriid, naatriumkloriid, mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

i.v. kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

YERVOY 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat ipilimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on YERVOY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne YERVOY kasutamist
3. Kuidas YERVOYd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas YERVOYd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on YERVOY ja milleks seda kasutatakse

YERVOY sisaldab toimeainena ipilimumabi – valku, mis aitab immuunsüsteemil vähirakke ära tunda ja immuunrakkudega need hävitada.

Ipilimumabi ükski kasutatakse kaugelearenenud melanoomi (teatud liiki nahavähk) raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

Ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabiga kasutatakse

- kaugelearenenud melanoomi (nahavähi tüüp) raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel
- kaugelearenenud neerurakk-vähi (kaugelearenenud neeruvähi) raviks täiskasvanutel
- pahaloomulise pleuramesotelioomi (kopsukelme vähi) raviks täiskasvanutel
- kaugelearenenud kolorektaalvähi (jäme- või pärasoolevähi) raviks täiskasvanutel
- kaugelearenenud söögitoruvähi raviks täiskasvanutel.

Ipilimumabi kombinatsioonis nivolumabi ja keemiaraviga kasutatakse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (teatud tüüpi kopsuvähk) raviks täiskasvanutel.

Kuna YERVOYd võib kasutada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega, siis on oluline, et te loeksite ka nende teiste ravimite patsiendi infolehte. Kui teil on teiste ravimite kohta küsimusi, palun pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne YERVOY kasutamist

YERVOYd ei tohi teile manustada

- kui te olete **allergiline** ipilimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes (loetelu lõigus 6 "Pakendi sisu ja muu teave"). Kui te ei ole selles kindel, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne YERVOY kasutamist pidage nõu oma arstiga, sest see võib põhjustada:

- **Südameprobleeme**, näiteks südamerütmi või südame löögisageduse muutusi või südame rütmihäireid.

- **Soolepõletik (koliit)**, mis võib süveneda verejooksude või soole perforatsiooni tekkeni. Koliidi nähud ja sümptomid on kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), tavalisest sagedasem roojamine, veri väljaheites või tumedam väljaheide, valu või hellus kõhu piirkonnas.
- **Kopsuprobleemid** näiteks hingamisraskused või köha. Need võivad olla kopsupõletiku (pneumoniidi ehk interstiaalse kopsuhaiguse) tunnused.
- **Maksapõletik (hepatiit)**, mis võib põhjustada maksapuudulikkust. Hepatiidi nähud ja sümptomid on silmade või naha kollasus (ikterus), valu paremal pool kõhu piirkonnas, väsimus.
- **Nahapõletik**, mis võib põhjustada rasket nahareaktsiooni (toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ning süsteemsete sümptomitega (DRESS)). Raske nahareaktsiooni nähud ja sümptomid on sügelev või mittesügelev nahalööve, naha koorumine, naha kuivus, palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (vere valgeliblede liik) arvu suurenemine ning mõjud maksale, neerudele ja kopsudele. See reaktsioon, mida nimetatakse DRESS, võib tekkida mõned nädalad või kuud pärast viimase annuse manustamist.
- **Närvipõletik**, mis võib põhjustada halvatust. Närvikahjustuste sümptomid on lihasnõrkus, tuimus või torkiv tunne kätes või jalgades, teadvuse kadu või ärkamisraskused.
- **Neerupõletik või probleemid neerudega.** Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded neerufunktsiooni näitajates või uuriinikoguse vähenemine.
- **Hormoone tootvate näärmete põletik** (eriti hüpofüüsi, neerupealiste ja kilpnäärme põletik), mis võib häirida nende näärmete tööd. Nähud ja sümptomid, mis viitavad sellele, et teie näärmed ei tööta korralikult, on peavalud, nägemise hägustumine või topelnägemine, väsimus, seksuaaltungi vähenemine, käitumismuutused.
- **1. tüüpi suhkurtõbi, sealhulgas diabeetiline ketoatsidoos** (diabeedi poolt põhjustatud vere happesus).
- **Lihaste põletik** nagu näiteks müokardiit (südamelihase põletik), müosiit (lihaspõletik) ja rabdomüolüüs (lihaste ja liigeste jäikus ning lihasspasmid). Nähud ja sümptomid võivad olla lihasvalu, -jäikus, -nõrkus, valu rinnus või raske kurnatus.
- **Silmapõletik.** Nähud ja sümptomid on silmade punetus, valu silmades, nägemismuutused, nägemise hägustumine või ajutine nägemise kaotus.
- **Hemofagotsütaarne lümfhistiotsütoos.** Harvaesinev haigus, mille korral immuunsüsteem valmistab liiga palju muidu normaalseid infektsioonide vastu võitlevaid rakke, mida kutsutakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks. Sümptomitena võib esineda suurenenud maks ja/või põrn, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergelt tekkivad verevalumid, probleemid neerude ja südamega.
- **Elundisiiriku äratõukereaktsioon.**

Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil esineb mis tahes nimetatud sümptom või teie sümptomid süvenevad. **Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.** Arst võib teile raskemate sümptomite ärahoidmiseks ja sümptomite vähendamiseks anda teisi ravimeid, jätta vahele järgmise YERVOY annuse või üldse ravi YERVOYga lõpetada.

Pidage meeles, et need sümptomid võivad **mõnikord hilineda** ja tekkida nädalaid või kuid pärast viimase annuse manustamist. Enne ravi kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Ka ravi ajal võetakse teilt **vereproove**.

Rääkige sellest enne, kui teile YERVOYd manustatakse, oma arsti või õega

- kui teil on **autoimmuunhaigus** (seisund, kus keha ründab oma enda rakke);

- kui teil on või on varem esinenud **maksa krooniline viirusnakkus**, sealhulgas B-hepatiit (HBV) või C-hepatiit (HCV);
- kui teil on **inimese immuunpuudulikkuse viirus** (HIV) või omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- kui teil on varasemalt seoses kasvajakavastase raviga esinenud tõsine naha kõrvaltoime;
- kui teil on olnud kopsupõletik.

Lapsed ja noorukid

YERVOYd ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta, välja arvatud 12-aastastel ja vanematel melanoomiga noorukitel.

Muud ravimid ja YERVOY

Rääkige sellest oma arstiga enne, kui teile YERVOYd manustatakse.

- kui te võtate ravimeid, mis vähendavad teie immuunsüsteemi toimimist, näiteks kortikosteroide. Need ravimid võivad häirida YERVOY toimet. Kui teid aga juba ravitakse YERVOYga, võib arst teile määrata kortikosteroidravi YERVOY kõrvaltoimete vähendamiseks.
- kui te võtate ravimeid, mis takistavad vere hüübimist (antikoagulandid). Need ravimid võivad suurendada mao või soole verejooksude riski, mis on YERVOY kõrvaltoime.
- kui teile on hiljuti määratud Zelboraf (vemurafeniib, nahavähi raviks kasutatav teine ravim). YERVOY kasutamisel pärast eelnevat vemurafeniibravi võib esineda suurem risk naha kõrvaltoimete tekkeks.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mistahes muid ravimeid.

Ärge võtke **ravi ajal teisi ravimeid**, kui te ei ole sellest enne oma arstile rääkinud. Esialgsetel andmetel ei ole soovitatav kombineerida YERVOYd (ipilimumab) ja vemurafeniibi tingituna toksilisest toimest maksale.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga, **rääkige sellest oma arstile.**

Ärge kasutage YERVOYd, kui te olete rase, kui arst ei ole seda spetsiaalselt soovitanud. YERVOY toime rasedatele on teadmata, aga on võimalik, et toimeaine ipilimumab võib sündimata last kahjustada.

- Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate te YERVOY-ravi ajal kasutama **tõhusat rasestumisvastast vahendit.**
- Kui te jääte YERVOY kasutamise ajal rasedaks, **rääkige sellest oma arstile.**

Ei ole teada, kas ipilimumab eritub rinnapiima. Kuid ipilimumabi oluline ülekandumine imikule rinnapiimaga ei ole tõenäoline ja toimet rinnaga toidetavale imikule ei eeldata. Küsige oma arstilt, kas te võite YERVOY-ravi ajal või pärast seda last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast YERVOY manustamist **ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, et te tunnete ennast hästi. Väsimus ja nõrkustunne on YERVOY tavalised kõrvaltoimed. See võib mõjutada teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise ja masinatega töötamise võimet.

YERVOY sisaldab naatriumi

Kui te olete madala naatriumisaldusega (soolasisaldusega) dieedil, **rääkige sellest enne YERVOY manustamist oma arstile.**

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas 10 ml viaalis. See on võrdne 1,15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 92 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas 40 ml viaalis. See on võrdne 4,60%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas YERVOYd kasutada

Kuidas YERVOYd manustatakse

YERVOYd manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Kui nahavähi raviks manustatakse ainult YERVOYd, siis saate seda infusioonina (tilgutiga) veeni (intravenoosselt) 30 minuti vältel.

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga nahavähi raviks tehakse teile 30 minutit kestev infusioon iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel manustatakse nivolumabi sõltuvalt teile määratud annusest 30 või 60 minutit kestva infusioonina iga 2 nädala või 4 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabiga kaugelearenenud neeruvähi raviks, tehakse teile 30 minutit kestev infusioon iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel manustatakse nivolumabi sõltuvalt teile määratud annusest 30 või 60 minutit kestva infusioonina iga 2 nädala või 4 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabiga kaugelearenenud jäme- või pärasoolevähi raviks täiskasvanutele, tehakse teile 30 minutit kestev infusioon iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel manustatakse nivolumabi 30 minutit kestva infusioonina iga 2 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabiga pahaloomulise pleuramesotelioomi või kaugelearenenud söögitoruvähi raviks, tehakse teile 30 minutit kestev infusioon iga 6 nädala järel.

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabi ja keemiaraviga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, tehakse teile 30 minutit kestev infusioon iga 6 nädala järel. Pärast 2 keemiaravi tsükli manustatakse ipilimumabi koos nivolumabiga 30 minutit kestva infusiooni teel iga 6 nädala järel.

Kui palju YERVOYd manustatakse

Kui nahavähi raviks manustatakse ainult YERVOYd, on soovitatav annus 3 mg ipilimumabi kilogrammi kehakaalu kohta.

YERVOY kogus, mis teile manustatakse, arvutatakse teie kehakaalu põhjal. Sõltuvalt teie annusest lahjendatakse enne kasutamist kas osa või kogu YERVOY viaali sisu 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Vajaliku annuse saamiseks võib kuluda rohkem kui üks viaal.

Teile manustatakse YERVOYd iga 3 nädala järel, kokku 4 annust. Te võite märgata nahal uute haiguskollete ilmumist või olemasolevate laienemist, mis on YERVOY-ravi ajal ootuspärane. Arst manustab teile kokku 4 YERVOY annust, sõltuvalt teie ravi talutavusest.

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga nahavähi raviks on YERVOY soovitatav annus täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel noorukitel 3 mg ipilimumabi kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel on nivolumabi soovitatav annus (monoteraapia faas) 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel noorukitel kehakaaluga vähemalt 50 kg või 3 mg nivolumabi kehakaalu kilogrammi kohta iga 2 nädala järel või 6 mg nivolumabi kehakaalu kilogrammi kohta iga 4 nädala järel 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga alla 50 kg .

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga kaugelearenenud neeruvähi raviks on YERVOY soovitatav annus 1 mg ipilimumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel on nivolumabi soovitatav annus 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel (monoteraapia faas).

YERVOY manustamisel koos nivolumabiga kaugelearenenud jäme- või pärasoolevähi raviks on YERVOY soovitatav annus 1 mg ipilimumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul (kombinatsioonravi faas). Seejärel on nivolumabi soovitatav annus 240 mg iga 2 nädala järel (monoteraapia faas).

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabiga pahaloomulise pleuramesotelioomi või kaugelearenenud söögitoruvähi raviks, on YERVOY soovitatav annus 1 mg ipilimumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta iga 6 nädala järel.

Kui YERVOYd manustatakse koos nivolumabi ja keemiaraviga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, on YERVOY soovitatav annus 1 mg ipilimumabi teie kehakaalu kilogrammi kohta. Teile tehakse 30 minutit kestev infusioon iga 6 nädala järel.

Kui teil jääb YERVOY annus saamata

On väga oluline, et käite kõikidel YERVOY manustamise visiitidel. Kui teil jääb üks visiit vahele, küsige oma arstilt, millal teile järgmine annus manustatakse.

Kui te lõpetate YERVOY kasutamise

Ravi lõpetamine võib peatada ravimi toime. Ärge lõpetage ravi YERVOYga, kui te ei ole seda arstiga arutanud.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravi või selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

YERVOY kasutamisel koos nivolumabiga või koos nivolumabi ja keemiaraviga manustatakse kõigepealt nivolumabi, millele järgneb nivolumabi ja seejärel keemiaravi manustamine.

Palun lugege teiste vähivastaste ravimite pakendi infolehest nende ravimite kasutamise kohta. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, palun pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst arutab neid teiega ja selgitab teile raviga kaasnevaid riske ja ravi kasulikkust.

Olge tähelepanelik oluliste põletikusümptomite suhtes

YERVOY toimib teie immuunsüsteemile ja võib teie keha eri osades **põletikku** põhjustada. Põletik võib teie keha tõsiselt kahjustada ja osad põletikulised seisundid võivad olla eluohtlikud.

Patsientidel, kellele manustati 3 mg/kg kohta ipilimumabi, on registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)

- söögiisu kadumine;
- kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine või halb enesetunne (iiveldus), kõhukinnisus, kõhuvalu;
- nahalööve, sügelus;
- valu lihastes ja luudes, sidekudedes, kõõlustes ja närvides;
- väsimus- või nõrkustunne, süstekoha reaktsioon, palavik, tursed (paistetused), valu.

➔ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest)

- tõsine bakteriaalne verenakkus (sepsis), kuseteede nakkus, hingamisteede nakkus;
- kasvaja valu;
- vere punaliblede (kannavad hapnikku), vere valgeliblede (olulised nakkustega võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine;
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu tõusu, ajupõhimikul paikneva hüpofüüsi alatalitus (hüpopituitarism) või põletik (hüpofüsiit);
- vedelikupuudus;
- segasus, depressioon;
- ülemäärane vedeliku kogunemine ajus, närvikahjustused (mis põhjustavad valu, nõrkust ja krampe), pearinglus, peavalu;
- nägemise hägustumine, valu silmades;
- kõrvalekalded või ebakorrapära südame löögisageduses;
- madal vererõhk, näo ja kaela ajutine punetus, tugev kuumahoog koos higistamise ja südame pekslemisega;
- õhupuudus (düspnoe), köha, heinapalavik;
- verejooks kõhus või soolestikus, soolepõletik (koliit), kõrvetised, suuhaavandid ja külmavillid (stomatiit);
- maksatalitluse häired;
- teatud organi sisepinnal oleva limakesta põletik;
- naha põletik ja punetus, laikude teke nahal (vitiliigo), nõgestõbi (sügelev kublaline lööve), juuste väljalangemine või hõrenemine, ülemäärane higistamine öösel, naha kuivus;
- lihaste ja liigeste valu (artralgia), lihaskrambid, liigeste põletik (artriit);
- neerupuudulikus;
- külmavärinad, energiapuudus;
- gripilaadne haigus;
- kehakaalu vähenemine.

➔ **Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast)

- tõsine bakteriaalne verenakkus (septiline šokk), aju või seljaaju põletik, kõhu ja soolestiku põletik, sooletikuseina põletik (mis põhjustab palavikku, oksendamist ja kõhuvalu), kopsuinfektsioon (pneumoonia);
- kehas oleva kasvaja põhjustatud erinevad sümptomid nagu vere kõrge kaltsiumi- ja kolesteroolitase ja vere madal suhkrutase (paraneoplastiline sündroom);
- eosinofiilide (vere valgeliblede liik) arvu suurenemine;
- allergiline reaktsioon;
- neerupealiste (neerude peal paiknevad näärmed) hormoonide vähenenud eritumine, kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada südamepekslemist, higistamine ja kehakaalu kaotus, suguhormoone tootvate näärmete häired;
- neerupealiste alatalitus, mis on põhjustatud hüpotaalamuse (aju osa) vähesest aktiivsusest;
- mitmed ainevahetuse tüsistused, mis tekivad pärast vähiravi ja millele on iseloomulik vere kõrge kaaliumi- ja fosfaaditase ja vere madal kaltsiumitase (tuumori lüüsi sündroom);
- vaimse tervise muutused, sugutungi vähenemine;
- raske ja võimalik, et eluohtlik närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust või halvatust (Guillain-Barré sündroom), minestamine, kraniálnärvide põletik, raskused liigutuste koordineerimisel (ataksia), värisemine, lühiajalised tahtmatud lihaste kokkutõmbed, kõnelemisraskused;
- silmapõletik (konjunktiviit), verejooks silmas, vikerkestapõletik, nägemise halvenemine, võõrkeha tunne silmades, paistes vesised silmad, silmade turse, silmalaugude põletik;
- veresoonte põletik, veresoonte haigus, jäsemete verevarustuse vähenemine, madal vererõhk püsti seistes;
- tõsised hingamisraskused, vedeliku kogunemine kopsudesse, kopsupõletik;

- soolte perforatsioon, peensoole põletik, soole või pankrease põletik (pankreatiit), maohaavand, söögitoru põletik, soolte ummistus, pära- ja pärasooleseinapõletik (mille nähud on verine väljaheide ja sage roojamisvajadus);
- maksapuudulikkus, maksapõletik, maksa suurenemine, naha või silmade kollasus (ikterus);
- raske ja võimalik, et eluohtlik naha koorumine (epidermise toksiline nekrolüüs);
- lihaste põletik, mis põhjustab valu ja jäikust puusa- ja õlaliigestes;
- neerupõletik või kesknärvisüsteemipõletik;
- mitme organi põletik;
- skeletilihaste põletik;
- lihasnõrkus;
- neeruhaigus;
- menstruatsiooni ärajäämine;
- mitme organi talitlushäired, ravimi manustamisega seotud reaktsioon;
- juuste värvuse muutus.
- põiepõletik. Nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Harv (võib esineda kuni ühel patsiendil tuhandest)

- veresoonte (kõige sagedamini oimuarterite) põletikuline haigus;
- kilpnäärme turse (türeoidiit);
- nahahaigus, millele on iseloomulikud kuivad punased laigud, mida katavad nahalaastud (psoriaas);
- nahapõletik ja punetus (multiformne erüteem);
- tõsise nahareaktsiooni tüüp, mille korral lööbega kaasneb üks või mitu järgmistest nähtudest: palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (vere valgeliblede liik) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsule (reaktsioon, mida nimetatakse DRESS);
- põletikuline haigus (suure tõenäosusega autoimmuunset päritolu), mis haarab silmad, naha ja kõrva- ning peajaaju- ja seljaajukelmed (Vogt-Koyanagi-Harada sündroom); silma tagaseinas oleva membraani eraldumine (seroosne võrkkesta irdumine);
- 1. tüüpi suhkurtõve või diabeetilise ketoatsidoosi sümptomiteks on tavalisest suurem söögiisu või janu, sagedasem urineerimisvajadus, kaalulangus, väsimus, iiveldus, kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebaharilik unisus, magus lõhn hingeõhus, magus või metallimaitse suus või uriini või higi muutunud lõhn;
- lihasnõrkus ja lihasnõrkus ja väsimus ilma atroofiata (*myasthenia gravis*).

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest tuhandest):

- tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Lisaks registreeriti patsientidel, kellele kliinilistes uuringutes manustati teisi YERVOY annuseid kui 3 mg/kg kohta, järgmisi aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast) esinevaid kõrvaltoimeid:

- sümptomite triaad (meningism): kaela jäikus, ereda valguse talumatus ja peavalu, gripitaoline ebamugavustunne;
- südamelihase põletik, südamelihase nõrkus, vedeliku kogunemine südamepauna;
- maksapõletik või kõhunäärmepõletik, põletikuliste rakkude sõlmed erinevates organites;
- kõhukelmepõletik;
- valulikum naha kahjustused kätel ja jalgadel ja näol (nodoosne erüteem);
- hüpofüüsi ületalitlus;

- kõrvalkilpnäärne alatalitus;
- silmapõletik, silmalihasepõletik;
- kuulmise nõrgenemine;
- halb verevarustus, mis muudab varbad ja sõrmed tuimaks või kahvatuks;
- käte ja jalgade kudede kahjustused, mis põhjustavad punetust, paistetust ja ville.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) :

- elundisiiriku äratõukereaktsioon
- teatud tüüpi naha villtõbi (kutsutakse pemfigoidiks)
- seisund, mille korral immuunsüsteem valmistab liiga palju infektsioonide vastu võitlevaid rakke, mida kutsutakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks ning mis võivad tekitada erinevaid sümptomeid (kutsutakse hemofagotsütaarseks lümfohistiotsütoosiks). Sümptomiteks võivad olla maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid ning probleemid neerude ja südamega
- valu, tuimus, surisemine või nõrkus kätes või jalgades; põie- või sooleprobleemid, sealhulgas sagedasem urineerimisvajadus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimine ja kõhukinnisus (müeliit).

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Muutused testitulemustes

YERVOY võib põhjustada muutusi laboriuuringute tulemustes. Esineda võivad järgmised muutused:

- punaste vereliblede (kannavad hapnikku), valgete vereliblede (olulised nakkustega võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu muutus;
- kõrvalekalded vere hormoonide ja maksaensüümide tasemes;
- kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemustes;
- kõrvalekalded vere kaltsiumi-, naatriumi-, fosfaadi- või kaaliumisisalduses;
- vere või valkude esinemine uriinis;
- vere ja teiste kehakudede ebatavaliselt kõrge aluselisisus;
- neerud ei suuda verest normaalselt happeid eemaldada;
- teie oma keharakkude vastu suunatud antikehad veres.

Ipilimumabi ja teiste vähivastaste ravimite kombinatsioonravi puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus võivad erineda sõltuvalt sellest, milliseid vähivastaseid ravimeid kasutatakse):

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal kümnest)

- ülemiste hingamisteede infektsioonid;
- kilpnäärme alatalitus (mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu tõusu)
- vere punaliblede (kannavad hapnikku), vere valgeliblede (olulised nakkustega võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine;
- söögiisu kadumine, kõrge (hüperglükeemia) või madal (hüpoglükeemia) suhkruisaldus veres;
- peavalu, pearinglus;
- õhupuudus (düspnoe), kõha;
- kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine või süda paha (iiveldus), kõhuvalu, kõhukinnisus;
- nahalööve, mõnikord koos villidega, sügelus;
- valu lihastes ja luudes (lihas-skeleti valu), valulikum liigesed (artralgia);
- väsimus- või nõrkustunne, palavik, tursed (paistetused).

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil kümnest)

- kopsuinfektsioon (pneumoonia), bronhiit, silmapõletik (konjunktiviit);
- eosinofiilide (teatud tüüpi valgete vereliblede) arvu suurenemine;
- allergiline reaktsioon, ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid;
- kilpnäärme ületalitlus (mis võib põhjustada südame löögisageduse kiirenemist, higistamist ja kaalulangust), neerupealiste (neerude peal paiknevad näärmed) hormoonide vähenenud eritumine, ajupõhimikul paikneva hüpopüüsi vaegtalitlus (hüpopituitarism) või põletik (hüpopüüsiit), kilpnäärme turse, suhkurtõbi;
- vedelikpuudus, albumiini- ja fosfaadisalduse vähenemine veres, kehakaalu langus;
- närvipõletik (mis põhjustab tuimust, nõrkust, kihelust või põletavat valu kätes või jalgades);
- hägus nägemine, kuivsilmsus;
- kiire südame löögisagedus, südamerütmi või südame löögisageduse muutused, südame rütmihäired;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- kopsupõletik (pneumoniit, mida iseloomustab köhimine ja hingamisraskus), vedelik kopsude ümber;
- soolepõletik (koliit), haavandid suus ja külmavillid (stomatiit), kõhunäärmepõletik (pankreatiit), suukuivus, maopõletik (gastriit);
- maksapõletik;
- nahavärvuse muutus laiguti (vitiliigo), nahapunetus, ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine, nõgestõbi (sügelev lööve), nahakuivus;
- liigeste põletik (artriit), lihasspasmid, lihasnõrkus;
- neerupuudulikkus (sealhulgas järsku tekkiv neerutalitluse langus);
- valu, rindkerevalu, külmavärinad.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel patsiendil sajast)

- neutrofiilide arvu vähenemine koos palavikuga;
- suhkurtõve tagajärjel esinev vere happesus (diabeetiline ketoatsidoos);
- happesisalduse suurenemine veres;
- aju põletik; närvikahjustus, mis põhjustab tuimust ja nõrkust (polüneuropaatia); rippuv jalalaba (pindluunärvi halvatus), keha iseenda ründamisest tingitud närvipõletik, mis põhjustab tuimust, nõrkust, kihelust või põletavat valu (autoimmuunne neuropaatia); lihasnõrkus ja väsimus ilma atroofiata (myasthenia gravis);
- silmapõletik, mis põhjustab punetust või valu;
- südame rütmihäired, südamelihase põletik, aeglane südame löögisagedus;
- kaksteistsõrmikuhaavand;
- nahahaigus, mille korral tekivad punetavad nahapaksendid, millel on sageli hõbevalge ketendus (psoriaas), raske nahahaigus, mis põhjustab punasetäpulist, sageli sügelevat löövet, mis sarnaneb leetrite lööbele ning algab jäsemetelt ja mõnikord näolt ning ülejäänud kehalt (multiformne erüteem), raske ja surmaga lõppeda võiv naha mahakoorumine (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- lihaste valu, hellus või nõrkus, mida ei põhjusta kehaline koormus (müopaatia), lihaste põletik (müosiit), lihaste põletik, mis põhjustab valu või jäikust (reumaatiline polümüalgia);
- neerupõletik.

→ **Rääkige sellest kohe oma arstile**, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Harv (võib esineda kuni ühel patsiendil tuhandest)

- ajutine ja pöörduv mittenakkuslik pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletik (aseptiline meningiit);
- kroonilised haigused, mis on seotud põletikurakkude kuhjumisega erinevates organites ja kudedes, kõige sagedamini kopsudes (sarkoidoos);
- kõrvalkilpnäärme alatalitlus;

- mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillain-Barré sündroom), närvipõletik;
- valu, tuimus, surisemine või nõrkus kätes või jalgades; põie- või sooleprobleemid, sealhulgas sagedasem urineerimisvajadus, uriinipidamatus, raskendatud urineerimine ja kõhukinnisus (müeliit / transversaalne müeliit);
- soolte perforatsioon;
- raske ja surmaga lõppeda võiv naha koorumine (toksiline epidermaalne nekrolüüs), muutused ükskõik millises nahapiirkonnas ja/või suguelundite piirkonnas, mis on seotud kuivuse, õhenemise, sügeluse ja valuga (skleroseeriv lihhen või teised lihheni vormid);
- krooniline liigesehaigus (spondüloartropaatia); haigus, mille korral immuunsüsteem ründab näärmeid, mis toodavad niisutavat eritist, näiteks pisaraid ja sülge (Sjögreni sündroom), lihasspasmid (rabdomüolüüs);
- põletikuline haigus (suure tõenäosusega autoimmuunset päritolu), mis haarab silmad, naha ja kõrva- ning peaju- ja seljaajukelmed (Vogt-Koyanagi-Harada sündroom), silma tagaseinas oleva membraani eraldumine (seroosne võrkkesta irdumine);
- põiepõletik, mille nähud ja sümptomid võivad olla sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

→ Rääkige sellest kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes nimetatud kõrvaltoime.
Ärge proovige oma sümptomeid teiste ravimitega ravida.

Muud teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- elundisiiriku äratõukereaktsioon;
- vähiravi järgselt tekkivad ainevahetuse tüsistused, mida iseloomustavad kõrge kaaliumi ja fosfaadi ning madal kaltsiumi sisaldus veres (kasvaja lahustussündroom);
- südamepauna põletik ja vedeliku kogunemine ümber südame (perikardi häired);
- seisund, mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonide vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, ning mis võib põhjustada erinevaid sümptomeid (nimetatakse hemofagotsütaarseks lümfohistiotsütoosiks). Sümptomiteks võivad olla maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid ning probleemid neerude ja südamega.

Analüüsitulemuste muutused

YERVOY kasutamine osana kombinatsioonravist võib põhjustada muutusi teie arsti poolt tehtavate analüüside tulemustes. Esineda võivad järgmised muutused:

- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aspartaadi aminotransferaasi,alaniini aminotransferaasi, gamma-glutamültransferaasi või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, jääkaine bilirubiini sisalduse suurenemine veres);
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (vere kreatiniinisalduse suurenemine);
- rasvu lõhustava ensüümi ja tärklis lõhustava ensüümi aktiivsuse tõus;
- kaltsiumi- või kaaliumisisalduse suurenemine või vähenemine;
- magneesiumi- või naatriumisisalduse suurenemine või vähenemine veres;
- kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arstiga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas YERVOYd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP või Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna.

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata osa selle korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida YERVOY sisaldab

- Toimeaine on ipilimumab.
Iga ml kontsentraati sisaldab 5 mg ipilimumabi.
Iga 10 ml viaal sisaldab 50 mg ipilimumabi.
Iga 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- Abiained on tris-vesinikkloriid, naatriumkloriid (vt lõik 2 "YERVOY sisaldab naatriumi"), mannitool (E421), penteethape, polüsorbaat 80, naatriumhüdrosiid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

Kuidas YERVOY välja näeb ja pakendi sisu

YERVOY infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi.

Ravimit müüakse pakendites, mis sisaldavad kas ühte 10-ml klaasviaali või ühte 40-ml klaasviaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

Tootja

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itaalia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Lahuse peab ette valmistama vastava väljaõppe saanud personal, järgides head laboratoorset tava ja pöörates erilist tähelepanu aseptilistele nõuetele.

Annuse arvutamine:

Ipilimumabi monoteraapia või ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioonravi:

Patsiendile **välja kirjutatud annus** on antud mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatava annuse alusel tuleb arvutada manustatav üldannus. Patsiendi üldannuse jaoks võib vaja minna rohkem kui üks viaal YERVOY kontsentraati.

- Iga 10-ml viaal YERVOY kontsentraati sisaldab 50 mg ipilimumabi; iga 40 ml viaal sisaldab 200 mg ipilimumabi.
- **Ipilimumabi üldannus** milligrammides võrdub patsiendi kehakaalu (kilogrammides) ja soovitatava annuse (mg/kg) korrutisega.
- Manustatava annuse valmistamiseks kuluv **YERVOY kontsentraadi maht** (ml) võrdub üldannuse (mg) ja 5 jagatisega (YERVOY kontsentraadi kontsentratsioon on 5 mg/ml).

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb **tähelepanu pöörata aseptiliste tingimuste tagamisele**.

YERVOYd võib intravenoosselt manustada kas:

- **ilma lahjendamata**, pärast lahuse ülekandmist infusioonikotti või –pudelisse, kasutades sobivat steriilset süstalt või
- pärast kontsentraadi lahjendamist kuni 5 korda suurema mahuni võrreldes algse mahuga (kuni 4 osa lahjendusvedelikku 1 osa kontsentraadi kohta). Lõppkontsentratsioon peab jääma vahemikku 1-4 mg/ml. YERVOY kontsentraadi lahjendamiseks võib kasutada kas:
 - 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või
 - 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.

1. ETAPP

- Lasta vajalikul arvul YERVOY viaalidel umbes 5 minutit toatemperatuuril seista.
- Kontrollida YERVOY kontsentraati tahkete osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. YERVOY kontsentraat on selge kuni kergelt opalestsentne värvitu kuni helekollane vedelik, mis võib sisaldada kergeid (väheseid) tahkeid osakesi. Lahust mitte kasutada, kui selles on näha ebatavaliselt palju tahkeid osakesi või esineb värvimuutus.
- Tõmmake vajalik kogus YERVOY kontsentraati sobivasse steriilsesse süstlasse.

2. ETAPP

- Kandke kontsentraat steriilsesse, vakumeeritud klaaspudelisse või infusioonikotti (PVC või mitte-PVC).
- Näidustuse korral lahjendage kontsentraati vajaliku mahuni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise lihtsustamiseks võib kontsentraadi ka otse kanda eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikus koguses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage infusioonilahust õrnalt käes pöörates.

Manustamine:

YERVOY infusioonilahust ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina. YERVOY infusioonilahust tuleb manustada intravenoosselt **30 minuti jooksul**.

YERVOY infusioonilahust ei tohi infundeerida sama intravenoosse vooliku kaudu samaaegselt teiste ainetega. YERVOY infundeerimiseks tuleb kasutada eraldi voolikut.

Kasutada infusioonikomplekti ja infusioonisüsteemi kuuluvat steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pöri suurus 0,2-1,2 µm).

YERVOY infusioonilahuse manustamiseks sobivad:

- PVC infusioonikomplektid,
- polüetersulfoonist (0,2-1,2 µm) ja nailonist (0,2 µm) infusioonisüsteemi kuuluvad filtrid.

Pärast infundeerimist loputada voolik 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Säilitustingimused ja kõlblikkusaeg

Avamata viaal

YERVOYd tuleb **hoida külmkapis** (2°C...8°C). Viaale tuleb hoida originaalpakendis valguse eest kaitstuna. YERVOYd ei tohi hoida sügavkülmas.

Ärge kasutage YERVOYd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP või Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

YERVOY infusioonilahus

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb avatud ravim **infundeerida või lahjendada ja infundeerida otsekohe**. Lahjendamata või lahjendatud kontsentradi (1-4 mg/ml) keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus püsib toatemperatuuril (20°C...25°C) või külmkapis (2°C...8°C) 24 tundi. Kui infusioonilahust (lahjendamata või lahjendatud kujul) ei kasutata otsekohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi kas külmkapis (2°C...8°C) või toatemperatuuril (20°C...25°C). Kasutusvalmis lahuse pikemat aega ja teistes tingimustes säilitamise eest vastutab kasutaja.

Hävitamine:

Kasutamata infusioonilahust mitte säilitada ega uuesti kasutada. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.