

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YERVOY 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg ipilimumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg ipilimumabia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg ipilimumabia.

Ipilimumabi on täysin ihmisperäinen CTLA-4:n monoklonaalinen vasta-aine (IgG1κ), joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,1 mmol (= 2,30 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa voi olla muutamia hiukkasia. Liuoksen pH on 7,0 ja osmolaarisuus 260–300 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melanooma

YERVOY monoterapiana tai yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa on tarkoitettu aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten (ks. lisätietoja kohdassa 4.4) edenneen melanooman hoitoon (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoitunut).

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on osoittanut nivolumabi-monoterapiaan verrattuna etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan kasvua ainoastaan potilailla, joilla on vähäinen kasvaimen PD-L1-ilmentymä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaiskarsinoma (RCC)

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille, joilla on kohtalaisen/huonon ennusteen edennyt munuaiskarsinoma (ks. kohta 5.1).

Ei-pienisolainen keuhkosyöpä (NSCLC)

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin ja kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson kanssa on tarkoitettu etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimissa ei ole herkistävää EGFR-mutaatiota tai ALK-translokaatiota.

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma (MPM)

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma.

Kolorektaalisyöpä (CRC), johon liittyy DNA:n kopiovirheenkorjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta (dMMR) tai mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H)

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa aiemman fluoropyrimidiinipohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen on tarkoitettu sellaisen aikuisten etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoitoon, johon liittyy DNA:n kopiovirheenkorjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta tai mikrosatelliitti-instabiliteetti (ks. kohta 5.1).

Ruokatorven levyepiteelikarsinoma (OSCC)

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton, edennyt, uusiutunut tai etäpesäkkeinen ruokatorven levyepiteelikarsinoma, jonka kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava syövän hoitoon perehtynyt erikoislääkäri.

PD-L1-määrittäminen

Jos kyseisessä käyttöaiheessa näin mainitaan, potilaat valitaan saamaan YERVOY-valmistetta sen perusteella, todetaanko heillä validoidulla testillä varmistettu PD-L1-ligandin ilmentyminen (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annostus

YERVOY monoterapiana

Melanooma

Aikuiset sekä 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret

Suosittelut aloitushoidot koostuvat 4:stä kolmen viikon välein annettavasta 3 mg/kg:n YERVOY-annoksesta, jotka annetaan laskimoon 30 minuutin infuusiona. Aloitushoito on annettava kokonaisuudessaan (4 annosta) jos potilas tämän sietää, riippumatta uusien leesioiden kehittymisestä tai jo olemassa olevien leesioiden kasvamisesta. Hoitovaste tulisi arvioida vasta koko aloitushoidon jälkeen.

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Melanooma

Aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 50 kg painavien nuorten hoidossa suositeltu annos on 3 mg/kg ipilimumabia laskimoon yhdessä nivolumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg laskimoon. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 240 mg 2 viikon välein **tai** 480 mg 4 viikon välein (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) taulukon 1 mukaisesti. Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 240 mg 2 viikon välein tai
- 6 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 480 mg 4 viikon välein.

12-vuotiaiden ja sitä vanhempien alle 50 kg painavien nuorten hoidossa suositeltu annos on 3 mg/kg ipilimumabia laskimoon yhdessä nivolumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg laskimoon.

Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 3 mg/kg 2 viikon välein **tai** 6 mg/kg 4 viikon välein (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) taulukon 1 mukaisesti. Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 3 mg/kg 2 viikon välein **tai**
- 6 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 6 mg/kg 4 viikon välein.

Taulukko 1: Laskimoon yhdistelmähoitona annettavien ipilimumabin ja nivolumabin suositellut annokset ja infuusioajat

	Yhdistelmähoitovaihe, 3 viikon välein 4 annosta	Monoterapiavaihe
Nivolumabi	Aikuiset sekä 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret: 1 mg/kg 30 minuutin kuluessa	Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat vähintään 50 kg): 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa Nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat alle 50 kg): 3 mg/kg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 6 mg/kg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa
Ipilimumabi	Aikuiset sekä 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret: 3 mg/kg 30 minuutin kuluessa	-

Munuaiskarsinoma ja MSI-H- tai dMMR-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Suosittu annos on 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon yhdessä nivolumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg laskimoon. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 240 mg 2 viikon välein **tai** 480 mg 4 viikon välein (vain munuaiskarsinoma) taulukon 2 mukaisesti.

Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 240 mg 2 viikon välein **tai**
- 6 viikkoa viimeisimmän ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 480 mg 4 viikon välein (vain munuaiskarsinoma).

Taulukko 2: Laskimoon yhdistelmähoitona annettavien ipilimumabin ja nivolumabin suositellut annokset ja infuusioajat munuaiskarsinoman ja MSI-H- tai dMMR-tyyppisen kolorektaalisyövän hoidossa

	Yhdistelmähoitovaihe, 3 viikon välein 4 annosta	Monoterapiavaihe
Nivolumabi	3 mg/kg 30 minuutin kuluessa	240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa (vain munuaiskarsinoma)
Ipilimumabi	1 mg/kg 30 minuutin kuluessa	-

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma

Suosittu annos on 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa kuuden viikon välein yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa, jota annostellaan 360 mg laskimoon 30 minuutin kuluessa kolmen viikon välein. Hoitoa jatketaan enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei etene.

Ruokatorven levyepiteelikarsinoma

Suosittu annos on 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa kuuden viikon välein yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa, jota annostellaan joko 3 mg/kg kahden viikon välein tai

360 mg kolmen viikon välein laskimoon 30 minuutin kuluessa. Hoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

YERVOY yhdistelmähoitona nivolumabin ja kemoterapian kanssa

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Suositusannos on 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko yhdessä nivolumabin kanssa, jota annetaan 360 mg laskimoon 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, sekä yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa, jota annetaan joka kolmas viikko. Kun kaksi kemoterapiajaksoa on saatu päätökseen, hoitoa jatketaan ipilimumabilla annoksella 1 mg/kg joka kuudes viikko sekä nivolumabilla annoksella 360 mg, jota annetaan laskimoon joka kolmas viikko. Hoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

Hoidon kesto

YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä (ja enintään hoidon enimmäiskeston ajan, jos indikaatiolle on sellainen määritetty).

Epätavallisia vasteita (esim. kasvain kasvaa aluksi tilapäisesti tai pieniä uusia leesioita kehittyä ensimmäisten kuukausien aikana kasvaimen pienenemisen jälkeen) on havaittu. Kliinisesti vakaiden potilaiden YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoitoa suositellaan jatkamaan taudin etenemisestä kertovien ensimmäisten merkkien ilmettyä, kunnes taudin eteneminen on vahvistettu.

Maksan ja kilpirauhasen toimintakokeet on suoritettava sekä lähtötilanteessa että ennen jokaista YERVOY-annosta. Lisäksi kaikki YERVOY-hoidon aikana mahdollisesti ilmenevät immuunivälitteisten haittavaikutusten merkit ja oireet, kuten ripuli ja koliitti, on tutkittava (ks. taulukot 3A, 3B ja kohta 4.4).

Alle 12-vuotiaat lapset

Ipilimumabin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Hoidon pysyvä lopettaminen tai annosten väliin jättäminen

Immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitamiseksi YERVOY-annos voidaan joutua jättämään väliin tai YERVOY-hoito on ehkä lopetettava pysyvästi sekä on aloitettava systeeminen suuriannoksen kortikosteroidihoito. Joissakin tapauksissa voidaan harkita lisäksi jotakin muuta immunosuppressiivista hoitoa (ks. kohta 4.4).

Annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella. Annosten siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden vuoksi.

Ohjeet hoidon pysyvää lopettamista tai annosten väliin jättämistä koskien on kuvattu taulukoissa 3A ja 3B YERVOY-monoterapian osalta sekä taulukossa 3C YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoidon tai yhdistelmähoitoa seuraavan toisen hoitovaiheen (nivolumabi-monoterapia) osalta. Immuunivälitteisten haittavaikutusten yksityiskohtaiset hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.4.

Taulukko 3A Milloin YERVOY-monoterapia on lopetettava pysyvästi

Lopeta YERVOY-hoito pysyvästi, jos potilaalla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutusten hoitamiseksi voidaan myös tarvita systeemistä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa, jos haittavaikutusten osoitetaan tai epäillään olevan immuunivälitteisiä (yksityiskohtaiset hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4).	
Haittavaikutukset	Vaikeusaste (NCI-CTCAE v4^a)
Ruoansulatuselimistö: Vaikeat oireet (vatsakipu, vaikea ripuli tai ulostamiskertojen merkittävä muutos, veriuloste, maha-suolikanavan verenvuoto, maha-suolikanavan perforaatio)	▪ Asteen 3 tai 4 ripuli tai koliitti
Maksa: Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai kokonaisbilirubiiniarvon vaikea-asteinen suureneminen tai maksatoksisuuden oireet	▪ ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvon asteen 3 tai 4 suureneminen
Iho: Henkeä uhkaava ihottuma (myös Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi) tai laaja-alainen vaikea kutina, joka haittaa päivittäisiä toimintoja tai vaatii lääketieteellistä hoitoa	▪ Asteen 4 ihottuma tai asteen 3 kutina
Hermosto: Vaikean motorisen tai sensorisen neuropatian ilmeneminen ensi kertaa tai sen paheneminen	▪ Asteen 3 tai 4 motorinen tai sensorinen neuropatia
Muut elinjärjestelmät^b: (esim. munuaistulehdus, pneumoniitti, pankreatiitti, ei-infektiivinen myokardiitti, diabetes)	▪ \geq Asteen 3 immuunivälitteiset reaktiot ^c ▪ \geq Asteen 2 immuunivälitteiset silmähaitat, jotka EIVÄT vastaa paikallisesti annettavaan immunosuppressiiviseen hoitoon ▪ Asteen 4 diabetes

^a Toksisuuden vaikeusasteluokitus: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Kaikki muut haittavaikutukset, joiden osoitetaan tai epäillään olevan immuunivälitteisiä, on luokiteltava CTCAE:n mukaan. YERVOY-hoidon lopettamispäätöksen tulee perustua haittojen vaikeusasteeseen.

^c Hoitoa voidaan jatkaa potilaille, joilla on vaikea (asteen 3 tai 4) umpierityshäiriö, joka pysyy hallinnassa hormonikorvaushoidolla.

Taulukko 3B Milloin YERVOY-monoterapia-annos on jätettävä antamatta

Jätä YERVOY-annos^a väliin, jos potilaalla ilmenee taulukossa mainittuja immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4.	
Haittavaikutukset	Toimi näin
Ruoansulatuselimistö: Keskivaikea ripuli tai koliitti, jota ei saada hallintaan lääketieteellisellä hoidolla tai joka jatkuu (5–7 vrk) tai uusiutuu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jätä annos antamatta, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle 1 tai 0 (tai korjaantuu lähtötasolle). 2. Jos haittavaikutus lievittyy, jatka hoitoa.^d 3. Jos haittavaikutus ei ole lievittynyt, jätä annos/annokset väliin, kunnes haittavaikutus on lievittynyt, ja jatka sitten hoitoa.^d 4. Lopeta YERVOY-hoito, jos haittavaikutus ei lieviy vaikeusasteelle 1 tai 0 tai jos tila ei korjaannu lähtötasolle.
Maksa: ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvon asteen 2 suureneminen	
Iho: Keskivaikea tai vaikea (asteen 3) ^b ihottuma tai (asteen 2) laaja-alainen/voimakas kutina syystä riippumatta	
Umpieritys: Umpirauhasten vaikeat haittavaikutukset, kuten hypofysiitti ja kilpirauhastulehdus, joita ei saada riittävästi hallintaan hormonikorvaushoidolla eikä suuriannoksella immunosuppressiivisella hoidolla	
Asteen 3 diabetes	

Jätä YERVOY-annos^a väliin, jos potilaalla ilmenee taulukossa mainittuja immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset hoito-ohjeet, ks. kohta 4.4.	
Haittavaikutukset	Toimi näin
Hermosto: Keskivaikea (aste 2) ^b selittämätön motorinen neuropatia, lihasheikkous tai sensorinen neuropatia (kestää yli 4 vrk)	
Muut keskivaikeat haittavaikutukset^c	

^a YERVOY-annoksen pienentämistä ei suositella.

^b Toksisuuden vaikeusasteluokitus: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Kaikki muut elinjärjestelmien haittavaikutukset, joita pidetään immuunivälitteisinä, on luokiteltava CTCAE:n mukaan. YERVOY-annoksen antamatta jättämispäätöksen tulee perustua haittojen vaikeusasteeseen.

^d Kunnes kaikki 4 annosta on annettu tai ensimmäisestä annoksesta on kulunut 16 viikkoa sen mukaan, kumpi on ensin.

Taulukko 3C: YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoidon tai yhdistelmähoitoa seuraavan toisen hoitovaiheen (nivolumabi-monoterapia) suositellut muutokset

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Immuunivälitteinen keuhkotulehdus	Asteen 2 keuhkotulehdus	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät, radiologisesti havaittavat poikkeavuudet paranevat ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen koliitti	Asteen 2 ripuli tai koliitti	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 3 tai 4 ripuli tai koliitti	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen maksatulehdus	Asteen 2 nousu aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai kokonaisbilirubiiniarvossa	Keskeytä hoito, kunnes laboratorioarvot palaavat ennalleen ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 3 tai 4 nousu ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvossa	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö	Asteen 2 tai 3 nousu kreatiniiniarvossa	Keskeytä hoito, kunnes kreatiniiniarvo palaa ennalleen ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 4 nousu kreatiniiniarvossa	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt	Oireiset asteen 2 tai 3 kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, hypofysiitti Asteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 3 diabetes	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito (jos sitä tarvitaan akuutin tulehduksen oireisiin) on toteutettu kokonaan. Hoitoa pitää jatkaa yhdessä hormonikorvaushoidon ^a kanssa niin kauan kuin oireita on.
	Asteen 4 kilpirauhasen vajaatoiminta Asteen 4 kilpirauhasen liikatoiminta Asteen 4 hypofysiitti Asteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 4 diabetes	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteiset ihohaitat	Asteen 3 ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 4 ihottuma Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)	Lopeta hoito pysyvästi. Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Immuunivälitteinen myokardiitti	Asteen 2 myokardiitti	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. ^b
	Asteen 3 tai 4 myokardiitti	Lopeta hoito pysyvästi.
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Asteen 3 (ensimmäistä kertaa)	Keskeytä hoito.
	Asteen 4 tai uusiutunut asteen 3; jatkuva asteen 2 tai 3 huolimatta hoidon muutoksista; kortikosteroidin vuorokausiannosta ei pystytä vähentämään 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa	Lopeta hoito pysyvästi.

Huom.: Toksisuus on luokiteltu NCI-CTCAE-haittavaikutusluokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 mukaan.

^a Suositukset hormonikorvaushoidon käytöstä on annettu kohdassa 4.4.

^b Nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon uudelleen aloittamisen turvallisuutta potilaille, joilla on aikaisemmin ollut immuunivälitteinen myokardiitti, ei tunneta.

YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on

- asteen 4 tai uusiutunut asteen 3 haittavaikutus
- jatkuva asteen 2 tai 3 haittavaikutus sen hoidosta huolimatta.

Jos yhden lääkeaineen antaminen keskeytetään annettaessa YERVOY-valmistetta nivolumabin kanssa yhdistelmähoitona, pitää myös toisen lääkeaineen antaminen keskeyttää. Jos hoitoa jatketaan, sitä voidaan potilaan arvioinnin pohjalta jatkaa joko yhdistelmähoitona tai nivolumabi-monoterapiana.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

YERVOY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa monoterapiana alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa on vain vähän. YERVOY-valmistetta ei pidä käyttää alle 12-vuotiaille lapsille.

Lukuun ottamatta melanoomaa sairastavien 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten hoitoa, YERVOY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämänhetkiset tiedot kuvataan kohdissa 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Iäkkäät

Iäkkäiden (≥ 65 v) ja nuorempien (< 65 v) potilaiden välillä ei ole raportoitu eroja turvallisuus- tai tehoprofiilin suhteen. Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista, jotka ovat saaneet ipilimumabia munuaiskarsinooman ensilinjan hoitona, on niin vähän tutkimustietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä (ks. kohta 5.1). Annosta ei ole tarpeen muuttaa tässä potilasjoukossa (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

YERVOY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisten tutkimusten tulosten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

YERVOY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilaissa, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisten tutkimusten tulosten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava YERVOY-valmisteen annossa potilaalle, jonka transaminaasien lähtöarvo on ≥ 5 x ULN tai bilirubiinin lähtöarvo on > 3 x ULN (ks. kohta 5.1).

Antotapa

YERVOY on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. Infuusion suositeltu kesto on 30 minuuttia.

YERVOY-valmisteen voi infusoida laskimoon laimentamattomana tai laimennettuna pitoisuuteen 1–4 mg/ml. YERVOY laimennetaan joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen.

YERVOY-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

YERVOY–nivolumabi-yhdistelmähoidossa tai YERVOY-valmisteen, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidossa annetaan ensin nivolumabi, sen jälkeen samana päivänä YERVOY ja sitten kemoterapia (jos annetaan). Käytä kullekin infuusiolle erillistä infuusiopussia ja suodatinta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja käsittelyyn ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

PD-L1-statuksen arviointi

Kasvaimen PD-L1-statuksen määrittämiseen on tärkeää valita hyvin validoitu ja luotettava menetelmä.

Ipilimumabi yhdistelmähoidona nivolumabin kanssa

Kun ipilimumabia annetaan yhdistelmähoidona, lue yhdistelmähoidon muiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedot ennen hoidon aloittamista. Lue nivolumabin valmisteyhteenvedosta lisätietoa nivolumabihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista. Useimmat immuunivälitteiset haittavaikutukset paranivat tai hävisivät asianmukaisella hoidolla, johon kuului kortikosteroidihoito ja muutos hoidossa (ks. kohta 4.2). Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu enemmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon kuin nivolumabi-monoterapian yhteydessä.

Yhdistelmähoidossa on raportoitu myös sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, kuten keuhkoemboliaa. Potilaita on seurattava sydämeen ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta jatkuvasti sekä elektrolyyttihäiriön ja kuivumisen kliinisten merkkien ja oireiden sekä laboratorioarvojen huononemisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoido pitää keskeyttää, jos hengenvaarallisia tai uusiutuvia vakavia sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä.

Immuunivälitteiset reaktiot

Ipilimumabin käyttöön liittyy immuunijärjestelmän kiihtyneen tai liiallisen toiminnan aiheuttamia tulehduksellisia (immuunivälitteisiä) haittavaikutuksia, jotka ovat todennäköisesti yhteydessä ipilimumabin vaikutusmekanismiin. Immuunivälitteiset haittavaikutukset, jotka saattavat olla vakavia

tai henkeä uhkaavia, voivat kohdistua maha-suolikanavaan, maksaan, ihoon, hermostoon, umpieritysrauhasiin tai johonkin muuhun elinjärjestelmään. Vaikka useimmat immuunivälitteiset haittavaikutukset ilmenivät hoitojakson aikana, niiden ilmaantumista on myös raportoitu kuukausienkin kuluttua viimeisestä ipilimumabiannoksesta. Ripulia, ulostamiskertojen tihenemistä, veriulosteita, maksan toimintakoearvojen suurenemista, ihottumaa ja umpierityshäiriöitä on pidettävä inflammatorisina ja ipilimumabihoitoon liittyvinä, jollei näille ole tunnistettu jotain muuta syytä. Haittavaikutusten varhainen diagnosointi ja asianmukainen hoito ovat keskeisiä hengenvaarallisten komplikaatioiden minimoimiseksi.

Vaikeiden immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitamiseksi voidaan tarvita systeemistä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa, johon voidaan yhdistää myös muuta immunosuppressiivista hoitoa.

Ipilimumabi-monoterapian sekä ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu alla.

Immuunivälitteistä haittavaikutusta epäiltäessä potilaan tila on arvioitava riittävän tarkasti, jotta pystytään vahvistamaan haittavaikutuksen etiologia tai sulkemaan pois muut syyt. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella ipilimumabi- tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Jos yhdistelmähoidon seurauksena ilmenevän haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideilla aikaansaatua immunosuppressiota, kortikosteroidiannoksen vähentäminen on aloitettava tilan alkaessa parantua, ja siihen on käytettävä vähintään kuukausi. Kortikosteroidihoidon liian nopea lopetus voi pahentaa haittavaikutusta tai aiheuttaa haittavaikutuksen uusiutumisen. Muu immunosuppressiivinen lääke on syytä lisätä hoito-ohjelmaan, jos haittavaikutus pahenee tai ei parane kortikosteroidien käytöstä huolimatta.

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaan saadessa immunosuppressiivisia annoksia kortikosteroideja tai muuta immunosuppressiivista lääkettä. Immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille on annettava profylaktista antibioottihoitoa opportunististen infektioiden ehkäisemiseksi.

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen.

Maha-suolikanavan immuunivälitteiset reaktiot

Ipilimumabi monoterapiana

Ipilimumabiin liittyy maha-suolikanavan vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatiosta johtuneita kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8).

Pitkälle edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoinut) sairastaneet potilaat, jotka saivat ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana faasin III tutkimuksessa (MDX010-20, ks. kohta 5.1), maha-suolikanavan vaikeiden tai kuolemaan johtaneiden (vaikeusaste 3–5) immuunivälitteisten reaktioiden mediaani-ilmaantumisaika oli 8 viikkoa (vaihteluväli 5–13 vk) hoidon aloittamisesta. Kun reaktiot hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät (vaikeusaste \leq aste 1, tai potilaan tila korjaantui lähtötasolle) useimmissa tapauksissa (90 %:lla) 4 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–22 vk) ilmenemisestä.

Potilasta on seurattava sellaisten maha-suolikanavan merkkien ja oireiden varalta, jotka voivat viitata immuunivälitteiseen koliittiin tai maha-suolikanavan perforaatioon. Nämä voivat ilmetä kliinisesti mm. ripulina, ulostamiskertojen lisääntymisenä, vatsakipuna tai veriulosteena, johon voi liittyä kuumetta. Kliinisissä tutkimuksissa immuunivälitteinen koliitti assosioitui näyttöön limakalvotulehduksesta, joka saattoi olla myös haavainen ja sisältää lymfosyytti- ja neutrofiili-infiltraatteja. Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa sytomegaloviruksen aiheuttama infektio on kehittynyt tai aktivoitunut uudelleen niillä potilailla, joilla on kortikosteroidihoitoon reagoimaton immuunivälitteinen koliitti. Ripulin tai koliitin ilmaantumisen yhteydessä on tehtävä ulosteen viljelytutkimukset, jotta voidaan sulkea pois infektioperäiset tai muut vaihtoehtoiset etiologiat.

Ripulin ja koliitin hoitosuosituksukset perustuvat oireiden vaikeusasteeseen (NCI-CTCAE v4 -luokituksen mukaan). Jos ripuli on lievää tai keskivaikeaa (aste 1 tai 2; enintään 6 ulostamiskertaa/vrk) tai epäilty koliitti on lievä tai keskivaikea (esim. vatsakipua tai verta ulosteessa), ipilimumabihoitoa voidaan jatkaa. Potilaalle tulee antaa oireenmukaista hoitoa (esim. loperamidi, nesteytys), ja häntä tulee seurata tarkoin. Jos lievät tai keskivaikeat oireet uusiutuvat tai jatkuvat 5–7 päivää, on aloitettava kortikosteroidihoito (esim. 1 mg/kg prednisonia suun kautta kerran vuorokaudessa tai vastaavaa) ja hoito-ohjelman mukainen ipilimumabihoito jätetään väliin. Jos oireet lievittyvät asteelle 0 tai 1 tai potilaan tila korjaantuu lähtötasolle, ipilimumabihoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.2).

Ipilimumabihoito on lopetettava pysyvästi ja aloitettava heti systeeminen suuriannoksen kortikosteroidihoito laskimoon, jos ripuli tai koliitti on vaikeaa (aste 3 tai 4) (ks. kohta 4.2). (Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.) Kun ripuli ja muut oireet on saatu hallintaan, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa annoksen pienentäminen nopeasti (< 1 kuukauden aikana) johti joillakin potilailla ripulin tai koliitin uusiutumiseen. Potilas on tutkittava maha-suolikanavan perforaation tai vatsakalvontulehduksen varalta.

Kliinisistä tutkimuksista on saatu vain vähän kokemusta kortikosteroidiin vastaamattoman ripulin tai koliitin hoidosta. Kortikosteroidihoidon täydentämistä vaihtoehtoisella immunosuppressantilla on harkittava kortikosteroidihoitoon vastaamattoman immuunivälitteisen koliitin yhteydessä, jos muut syyt on suljettu pois (mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama infektio / sen uudelleenaktivoituminen, kun se on todettu biopsiasta tehdyllä viruksen PCR-tutkimuksella, ja muut virus-, bakteeri- ja loiseläinperäiset etiologiset syyt). Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon lisättiin yksi 5 mg/kg:n infliksimabiannos, jollei tämä ollut vasta-aiheinen. Infliksimabia ei saa käyttää, jos potilaalla epäillään maha-suolikanavan perforaatiota tai sepsistä (ks. infliksimabivalmisteen valmisteyhteenveto).

Immuunivälitteinen koliitti

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ripulin ja koliitin oireiden varalta, joita ovat esimerkiksi vatsakipu ja veriset tai limaiset ulosteet. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 ripuli tai koliitti, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä, hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 ripuli tai koliitti, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä. Jos ripuli tai koliitti jatkuu, se on hoidettava antamalla kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa keuhkotulehdusta tai interstitiaalista keuhkosairautta, joka on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava keuhkotulehduksen löydösten ja oireiden varalta. Näitä ovat esimerkiksi radiologiset muutokset (kuten fokaaliset mattalasi muutokset, läiskikkäiset infiltraatit), dyspnea ja hypoksia. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 2–4 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 (oireinen) keuhkotulehdus, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 2–4 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia, ja ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen maksatoksisuus

Ipilimumabi monoterapiana

Ipilimumabiin liittyy vakavaa immuunivälitteistä maksatoksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikeaa, vaikeaa tai kuolemaan johtavaa (aste 2–5) immuunivälitteistä maksatoksisuutta ilmeni ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneilla potilailla 3–9 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun reaktiot hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät 0,7–2 viikossa.

Maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on määritettävä ennen jokaista ipilimumabiannosta, koska laboratorioarvojen varhaiset muutokset voivat viitata alkavaan immuunivälitteiseen maksatulehdukseen (ks. kohta 4.2). Maksan toimintakoearvot voivat suurentua ilman kliinisiä oireita. Jos ASAT- ja ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvot suurenevat, potilas on tutkittava maksavaurion muiden syiden, kuten infektioiden, kasvaimen etenemisen tai samanaikaisen lääkityksen aiheuttamien reaktioiden, poissulkemiseksi, ja potilaan tilaa on seurattava, kunnes oireet lievittyvät. Immuunivälitteistä maksatoksisuutta kokeneiden potilaiden maksakudosnäytteissä oli merkkejä akuutista tulehduksesta (neutrofiilit, lymfosyytit ja makrofagit).

Jos transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvossa on asteen 2 suureneminen, hoito-ohjelman mukainen ipilimumabiannos on jätettävä väliin ja maksan toimintakoearvoja on seurattava, kunnes arvot korjaantuvat. Kun arvot ovat korjautuneet, ipilimumabihoito voidaan aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.2).

Jos transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvossa on asteen 3 tai 4 suureneminen, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2) ja on aloitettava heti systeeminen suuriannoksen kortikosteroidihoito laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia tai vastaavaa). Tällaisten potilaiden maksan toimintakoearvoja on seurattava normalisoitumiseen saakka. Kun oireet ovat hävinneet ja maksan toimintakoearvot ovat kestävästi parantuneet tai korjaantuneet lähtötasolle, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Annosta tulee pienentää asteittain vähintään 1 kuukauden aikana. Jos maksan toimintakoearvot suurenevat kortikosteroidiannoksen asteittaisen pienentämisen aikana, kortikosteroidiannosta voidaan suurentaa uudelleen ja sitten pienentää edelliskertaa hitaammin.

Jos maksan toimintakoearvot suurenevat merkitsevästi ja reagoivat huonosti kortikosteroidihoitoon, voidaan harkita kortikosteroidihoidon täydentämistä vaihtoehtoisella immunosuppressiivisella hoidolla. Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin mykofenolaattimofetiilia potilaille, joille ei saatu vastetta kortikosteroidihoitoon tai joiden maksan toimintakoearvot suurenivat kortikosteroidiannoksen asteittaisen pienentämisen aikana eikä vastetta kortikosteroidiannoksen suurentamisella enää saatu (ks. mykofenolaattimofetiilivalmisteen valmisteyhteenveto).

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa maksatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksatulehduksen merkkien ja oireiden, kuten transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousun, varalta. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä. Jos nämä laboratorioarvot ovat jatkuvasti koholla, potilaalle on annettava kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteiset ihohaitat

Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan ipilimumabin tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon käyttöä potilaalle, jolla on aikaisemmin ollut vaikea tai henkeäuhkaava ihohaitta aiemman immuunijärjestelmää stimuloivan syöpälääkehoidon aikana.

Ipilimumabi monoterapiana

Ipilimumabiin liittyy ihon vakavia, mahdollisesti immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Harvinaisena haittavaikutuksena on havaittu toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä), joka on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä on myös harvinaisina tapauksina raportoitu lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisiä reaktioita (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) (ks. kohta 4.8).

Iho- ja systeemioireinen lääkereaktio (DRESS) ilmaantuu eosinofiilisena ihottumana, johon liittyy yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus ja sisäelinten (maksan, munuaisten, keuhkojen) oireet. Pitkä oireettomuus (kahdesta kahdeksaan viikkoon) lääkkeelle altistumisesta taudin alkamiseen voi liittyä DRESS:iin.

Ipilimumabin aiheuttamat ihottuma ja kutina olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita (aste 1 tai 2) ja reagoivat hyvin oireenmukaiseen hoitoon. MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikeita, vaikeita, hyvin vaikeita tai kuolemaan johtavia (aste 2–5) ihon haittavaikutuksia ilmeni ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneilla 3 viikon (mediaani; vaihteluväli 0,9–16 vk) kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun haittavaikutukset hoidettiin tutkimusprotokollan hoito-ohjeiden mukaisesti, ne lievittyivät useimmissa tapauksissa (87 %:lla) 5 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–29 vk).

Ipilimumabin aiheuttamat ihottuma ja kutina on hoidettava vaikeusasteen mukaan. Jos ihottuma on lievä tai keskivaikea (aste 1 tai 2), voidaan jatkaa ipilimumabihoitoa ja täydentää sitä oireenmukaisella hoidolla (esim. antihistamiinilla). Jos lievä tai keskivaikea ihottuma tai lievä kutina jatkuu 1–2 viikkoa eikä lieydy paikallisilla kortikosteroideilla, on aloitettava suun kautta annettava kortikosteroidihoito (esim. 1 mg/kg prednisonia kerran vuorokaudessa tai vastaavaa).

Jos ihottuma on vaikea (aste 3), hoito-ohjelman mukainen ipilimumabiannos on jätettävä väliin. Jos oireet lieventyvät (aste 1) tai häviävät, ipilimumabihoito voi aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.2).

Ipilimumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos ihottuma on hyvin vaikea (aste 4) tai kutina on vaikeaa (aste 3) (ks. kohta 4.2). Tällöin on aloitettava heti systeeminen suuriannoksen kortikosteroidihoito laskimoon (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia). Kun ihottuma tai kutina on saatu hallintaan,

aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen kliinisen harkinnan mukaan. Annosta pienennetään asteittain vähintään 1 kuukauden aikana.

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ihottumaa (ks. kohta 4.8). Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä asteen 3 ihottumassa ja lopetettava asteen 4 ihottumassa. Vaikeaa ihottumaa on hoidettava suurella kortikosteroidiannoksella, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on havaittu harvoin. Joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Jos SJS:n tai TEN:n oireita tai merkkejä ilmenee, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja potilas on ohjattava niihin erikoistuneeseen yksikköön arviointia ja hoitoa varten. Jos potilaalle kehittyy SJS tai TEN ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon aikana, suositellaan hoidon lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Hermoston immuunivälitteiset reaktiot

Ipilimumabi monoterapiana

Ipilimumabiin liittyy hermoston vakavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta Guillain–Barrén oireyhtymää. Myös *myasthenia gravis* -tyyppisiä oireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaalla voi ilmetä lihasheikkoutta. Lisäksi voi ilmetä sensorista neuropatiaa.

Selittämätön motorinen neuropatia, lihasheikkous tai yli 4 päivää kestävä sensorinen neuropatia on arvioitava, ja muut kuin tulehdukselliset syyt, kuten taudin eteneminen, infektiot, metabolinen oireyhtymä ja samanaikainen lääkitys, on poissuljettava. Jos keskivaikea (asteen 2) neuropatia (motorinen neuropatia, johon voi liittyä myös sensorinen neuropatia) on todennäköisesti yhteydessä ipilimumabihoitoon, hoito-ohjelman mukainen annos on jätettävä väliin. Jos neurologiset oireet lievittyvät lähtötasolle, ipilimumabihoitoon voi aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.2).

Jos vaikean (asteen 3 tai 4) sensorisen neuropatian epäillään johtuvan ipilimumabista, ipilimumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2). Potilasta on hoidettava sensorista neuropatiaa koskevien vakiintuneiden hoitokäytäntöjen mukaisesti ja aloitettava heti laskimonsisäinen kortikosteroidihoito (esim. 2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia).

Motorisen neuropatian eteneviä merkkejä on pidettävä immuunivälitteisinä ja hoidettava sen mukaisesti. Jos potilaalle kehittyy vaikea (asteen 3 tai 4) motorinen neuropatia, ipilimumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2) syy-yhteydestä riippumatta.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa munuaistulehdusta ja munuaisten toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön merkkien ja oireiden varalta. Useimpien potilaiden seerumin kreatiniiniarvo suurenee ilman oireita. Sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoitoon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka

vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen umpierityshäiriö

Ipilimumabi monoterapiana

Ipilimumabi voi aiheuttaa umpieritysjärjestelmän elinten tulehduksia, jotka ilmenevät hypofysiittinä, hypopituitarismina, lisämunuaisten vajaatoimintana, kilpirauhasen vajaatoimintana, tyyppin 1 diabetes mellituksen ja diabeettisena ketoasidoosina (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Potilailla voi esiintyä epäspesifisiä oireita, jotka saattavat muistuttaa oireita, jotka johtuvat perussairaudesta, kuten aivojen etäpesäkkeistä. Yleisimmät kliiniset ilmenemismuodot ovat päänsärky ja uupumus. Oireita voivat olla myös näkökenttäpuutokset, käytösmuutokset, elektrolyyttihäiriöt ja matala verenpaine. Addisonin kriisi oireiden aiheuttajana on poissuljettava. Kliininen kokemus ipilimumabiin liittyvästä umpierityshäiriöstä on vähäistä.

MDX010-20-tutkimuksessa keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea (asteen 2–4) immuunivälitteinen umpierityshäiriö ilmeni ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneilla 7 viikosta lähemmäs 20 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa todettu immuunivälitteinen umpierityshäiriö saatiin yleensä hallintaan immunosuppressiivisella hoidolla ja hormonikorvaushoidolla.

Jos potilaalla ilmenee Addisonin kriisin oireita, kuten elimistön vaikeaa kuivumista, matalaa verenpainetta tai sokki, suositellaan välitöntä laskimonsisäistä hoitoa kortikosteroidilla, jolla on mineralokortikoidista aktiivisuutta. Sepsiksen tai infektion mahdollisuus tulee arvioida. Jos on merkkejä lisämunuaisten vajaatoiminnasta, mutta potilaalla ei ole Addisonin kriisiä, on harkittava lisätutkimuksia, mukaan lukien laboratorio- ja kuvantamistutkimukset. Ennen kortikosteroidihoidon aloittamista voidaan arvioida potilaan umpieritystoiminta laboratoriovastausten perusteella. Jos aivolisäkkeen kuvantamistulokset tai umpieritystoiminnan laboratoriotulokset ovat poikkeavia, suositellaan lyhyttä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (esim. 4 mg deksametasonia 6 tunnin välein tai vastaavaa) rauhastulehduksen rauhoittamiseksi, ja hoito-ohjelman mukainen ipilimumabiannos on jätettävä väliin (ks. kohta 4.2). Toistaiseksi ei tiedetä, palautuuko umpirauhasen toimintahäiriö kortikosteroidihoidolla. Asianmukainen hormonihoito on aloitettava. Pitkäaikainen hormonikorvaushoito saattaa olla välttämätön.

Jos potilaalla on diabeteksen oireita, ipilimumabihoito on keskeytettävä ja insuliinikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Verensokeripitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että insuliinikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Ipilimumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava diabetes.

Kun oireet tai laboratorioarvojen poikkeavuudet on saatu hallintaan ja potilaan vointi on selkeästi kohentunut ipilimumabihoito voidaan aloittaa uudestaan ja kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen aloitetaan kliinisen harkinnan mukaan. Annosta pienennetään asteittain vähintään 1 kuukauden aikana.

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeita umpierityshäiriöitä, kuten kilpirauhasen vajaa- ja liikatoimintaa, lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa), hypofysiittiä (mukaan lukien hypopituitarismia), diabetesta ja diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava umpierityshäiriöiden kliinisten merkkien ja oireiden ja hyperglykemian sekä kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta (hoidon alussa, jaksoittain hoidon aikana ja kliinisen arvioinnin pohjalta). Potilailla saattaa esiintyä uupumusta, päänsärkyä, mielialamuutoksia, vatsakipuja, epätavallista vatsantoimintaa ja matalaa verenpainetta tai epäspesifisiä oireita, jotka voivat muistuttaa muita syitä, kuten aivojen etäpesäke tai taustasairaus. Jos vaihtoehtoisia syitä ei ole tunnistettu, umpierityshäiriöiden oireet ja löydökset on katsottava immuunivälitteiseksi.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja korvaushoito kilpirauhashormonilla aloitettava tarpeen mukaan. Jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kilpirauhasen toimintaa estävä lääkitys on aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia kilpirauhastulehdusta. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta.

Jos potilaalla on asteen 2 lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vakava (asteen 3) tai henkeäuhkaava (asteen 4) lisämunuaisen vajaatoiminta. Lisämunuaisen toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että kortikosteroidikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 hypofysiitin oireita, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja hormonikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia aivolisäkkeen tulehdusta. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava (asteen 4) hypofysiitti. Aivolisäkkeen toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on diabeteksen oireita, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja insuliinikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Verensokeripitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että insuliinikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava diabetes.

Infuusioreaktio

Ipilimumabi monoterapiana tai yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita ipilimumabi-monoterapian tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos infuusioreaktio on vaikea tai henkeäuhkaava, ipilimumabi- tai ipilimumabi–nivolumabi-infuusio on lopetettava ja aloitettava asianmukainen lääketieteellinen hoito. Jos infuusioreaktio on lievä tai keskivaikea, ipilimumabia tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voidaan antaa tarkassa valvonnassa ja käyttämällä infuusioreaktioita estävää esilääkitystä paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Muut immuunivälitteiset häiritsevät vaikutukset

Ipilimumabi monoterapiana

MDX010-20-tutkimuksessa ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneilla potilailla on raportoitu seuraavia häiritsevät vaikutuksia, joita epäillään immuunivälitteisiksi: uveiitti, eosinofilia, lipaasiarvojen suureneminen ja glomerulonefriitti. Lisäksi potilailla, jotka saivat MDX010-20-tutkimuksessa ipilimumabin (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää, on raportoitu iriittiä, hemolyyttistä anemiaa, amylaasiarvon suurenemista, monielinlähäiriötä ja pneumoniittia. Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymätapauksia, verkkokalvon nesteistä irtaamaa ja ei-infektiivistä virtsarakkotulehdusta on raportoitu markkinoilletulon jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Jos nämä oireet ovat vaikeita (aste 3 tai 4), voidaan tarvita heti systeemistä suuriannoksista kortikosteroidihoitoa ja ipilimumabihoito on mahdollisesti lopetettava (ks. kohta 4.2). Ipilimumabihoitoon liittyvään uveiittiin, iriittiin, verkkokalvon nesteiseen irtaamaan tai episkleriittiin

on harkittava kortikosteroidi-silmätippoja lääketieteellisen arvion mukaisesti. Ohimenevää näön menetystä on raportoitu potilailla, joilla on ipilimumabihoitoon liittyviä silmätulehduksia.

Kiinteän elimen siirron jälkeisiä hyljintäreaktioita on raportoitu valmisteen markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita on hoidettu ipilimumabilla. Ipilimumabihoito saattaa suurentaa hyljintäreaktion riskiä kiinteän elimen siirron saajilla. Ipilimumabihoiton hyöty ja mahdollisen hyljintäreaktion riski on otettava huomioon näiden potilaiden kohdalla.

Ipilimumabi monoterapiana tai yhdistelmähoitona PD-1:n tai PD-L1:n estäjää sisältävän hoidon kanssa

Ipilimumabi-monoterapian sekä ipilimumabin ja PD-1:n tai PD-L1:n estäjää (mukaan lukien nivolumabia) sisältävän yhdistelmähoiton yhteydessä on todettu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH). Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ipilimumabia annetaan monoterapiana tai yhdistelmähoitona PD-1:n tai PD-L1:n estäjän kanssa. Jos hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi vahvistetaan, ipilimumabin tai ipilimumabin ja PD-1:n tai PD-L1:n estäjän yhdistelmähoito on lopetettava ja hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin hoito aloitettava.

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on raportoitu alle 1 %:lla ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa eri annoksilla ja kasvaintyypeillä: pankreatiitti, uveiitti, demyelinaatio, autoimmuunineuropatia (mukaan lukien kasvo- ja loitontajahermon halvaus), Guillain–Barrén oireyhtymä, *myasthenia gravis*, myasteeninen oireyhtymä, aseptinen aivokalvotulehdus, aivotulehdus, gastriitti, sarkoidoosi, duodeniitti, myosiitti, myokardiitti, rabdomyolyysi ja myeliitti. Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymätapauksia, verkkokalvon nesteistä irtaamaa ja ei-infektiivistä virtsarakkotulehduksista on raportoitu markkinoilletulon jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Ohimenevää näön menetystä on raportoitu potilailla, joilla on ipilimumabihoitoon liittyviä silmätulehduksia.

Immuunivälitteistä haittavaikutusta epäiltäessä potilaan tila on arvioitava riittävän tarkasti, jotta pystytään vahvistamaan haittavaikutuksen etiologia tai sulkemaan pois muut syyt. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Tilan parannuttua ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen.

Myotoksisuutta (myosiitti, myokardiitti ja rabdomyolyysi) on raportoitu ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoiton yhteydessä. Joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy myotoksisuuden merkkejä tai oireita, potilasta on seurattava huolellisesti ja hänet on välittömästi ohjattava asiantuntijalle arviointia ja hoitoa varten. Myotoksisuuden vakavuuden perusteella ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä tai lopetettava (ks. kohta 4.2) ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Myokardiitin diagnosointi vaatii vahvan epäilyn. Potilaat, joilla on sydän- tai sydän- ja keuhko-oireita, on syytä arvioida mahdollisen myokardiitin varalta. Myokardiittia epäiltäessä on aloitettava ripeästi hoito suurella steroidiannoksella (prednisoni 1–2 mg/kg/päivä tai metyyliprednisoloni 1–2 mg/kg/päivä) ja konsultoitava viipymättä kardiologian asiantuntijaa diagnoosin varmistamista varten nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti. Myokardiittidiagnoosin varmistuttua nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Sairauskohtaiset varotoimet

Melanooma

MDX010-20-tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma, primaarinen keskushermoston melanooma tai aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä (ks. kohta 5.1).

CA184-169-tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma. Tutkimukseen otettiin kuitenkin mukaan potilaita, joilla oli aivojen etäpesäkkeitä, jos potilailla ei ollut metastasoineisiin aivoleesioihin liittyviä neurologisia oireita ja jos heitä ei ollut tarvetta hoitaa tai heitä ei hoidettu systeemisillä kortikosteroideilla 10 päivää ennen ipilimumabihoitoa (ks. kohta 5.1).

Lapsilla tehtyyn CA184070-tutkimukseen ei otettu mukaan aiempaa ipilimumabihoitoa saaneita potilaita sekä potilaita, joilla oli silmämelanooma tai aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä (ks. kohta 5.1).

Lapsilla tehtyyn CA184178-tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma, aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä ja jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa CTLA-4:ään, PD-1:een, PD-L1:een, tai CD137:ään kohdistuvilla valmisteilla (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joiden lähtötason suorituskykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivinen aivometastaasi tai autoimmuunisairaus tai jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, jotka koskivat ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa. Melanoomatutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli silmän/uvean melanooma. Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty–riski-suhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito on osoittanut nivolumabi-monoterapiaan verrattuna etenemisvapaan elinajan kasvavan ainoastaan potilailla, joilla on vähäinen kasvaimen PD-L1-ilmentymä. Kokonaiselinajan parantuminen oli samaa luokkaa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa ja nivolumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla, joilla oli suuri kasvaimen PD-L1-ilmentymä (PD-L1 ≥ 1 %). Ennen yhdistelmähoidon aloittamista lääkärin tulee arvioida tarkkaan potilas ja kasvaimen ominaisuudet sekä huomioida yhdistelmähoidon havaitut edut ja toksisuus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito potilaille, joilla on nopeasti etenevä melanooma.

Lääkärin tulee huomioida ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on nopeasti etenevä sairaus (ks. kohta 5.1).

Munuaiskarsinoma

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa koskevista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat joilla oli, tai joilla oli ollut, aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty–riski-suhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Ei-pienisolaisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoa koskevasta kliinisestä avaintutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, aktiivinen (hoitamaton) aivojen etäpesäke, tai jotka olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin tai joilla oli herkistäviä EGFR-mutaatioita tai ALK:n translokaatioita (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tietoja käytöstä iäkkäille potilaille (≥ 75 -vuotiaille) on vain vähän (ks. kohta 5.1). Näiden potilaiden osalta ipilimumabin annossa yhdessä nivolumabin ja kemoterapian kanssa on noudatettava varovaisuutta; tällöin hoidon mahdollisia hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolellisesti potilaskohtaisesti.

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman ensilinjan hoitoa koskevasta pivotaalitutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli primitiivinen vatsakalvon, sydänpussin, kiveksen tai tuppikalvon mesotelioma, interstitiaalinen keuhkosairaus, aktiivinen autoimmuunisairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai aivojen etäpesäke (ellei etäpesäkettä ollut poistettu kirurgisesti tai hoidettu stereotaktisella sädehoidolla siten, ettei etäpesäke ollut kasvanut kolmeen kuukauteen ennen tutkimukseen ottamista) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty–riski-suhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

dMMR- tai MSI-H-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Potilaat, joiden lähtötason suorituskykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivisia aivometastaaseja tai leptomeningeaalaisia metastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois dMMR- ja MSI-H-tyyppistä metastaattista kolorektaalisyöpää koskevista kliinisistä tutkimuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Potilaat, joiden lähtötason suorituskykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli tai oli ollut aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai joilla oli suuri riski verenvuodolle tai fistelille kasvaimen havaittavan invaasion ruokatorven kasvainta lähellä oleviin elimiin aiheuttamana, suljettiin pois ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooman ensilinjan hoidon tutkimuksessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kuoli 4 kuukauden aikana useampi kuin solunsalpaajahoitoa saaneista. Lääkärien tulee huomioida ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on autoimmuunisairaus

Kliinisissä tutkimuksissa ei tutkittu potilaita, joilla oli joskus aiemmin ollut autoimmuunisairaus (muu kuin vitiligo tai riittävästi hallinnassa oleva umpierityksen vajaustila, kuten kilpirauhasen vajaatoiminta), eikä myöskään niitä, jotka tarvitsivat systeemistä immunosuppressiivista hoitoa heillä jo entuudestaan olevaan aktiiviseen autoimmuunisairauteen tai elinsiirteen vuoksi. Ipilimumabi on T-solujen potentioija ja mahdollistaa immuunivasteen (ks. kohta 5.1). Ipilimumabi saattaa haitata immunosuppressiivista hoitoa, jolloin perussairaus pahenee tai elinsiirteen hyljintäriski suurenee. Ipilimumabia ei tulisi antaa potilaalle, jolla on vaikea aktiivinen autoimmuunisairaus, jossa immuunijärjestelmän lisäaktivaatio voisi aiheuttaa välittömän hengenvaaran. Ipilimumabin annossa on noudatettava varovaisuutta myös silloin, jos potilaalla on joskus aiemmin ollut autoimmuunisairaus; tällöin ipilimumabihoidon mahdollisia riskejä ja hyötyjä on arvioitava potilaskohtaisesti.

Potilaat, joilla on vähäsuolainen ruokavalio

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia per 10 ml:n injektiopullo ja 92 mg natriumia per 40 ml:n injektiopullo, jotka vastaavat 1,15 %:a ja 4,60 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Ipilimumabin natriumisisältö tulee ottaa huomioon, jos hoidettavalla potilaalla on vähäsuolainen ruokavalio.

Samanaikainen vemurafenibin anto

Faasin I tutkimuksessa raportoitiin transaminaasiarvojen (ALAT/ASAT $> 5 \times$ ULN) ja bilirubiinin (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN) oireetonta, asteen 3 suurenemista ipilimumabin (3 mg/kg) ja vemurafenibin (960 mg x 2/vrk tai 720 mg x 2/vrk) samanaikaisen annon yhteydessä. Näiden alustavien tietojen perusteella ipilimumabin ja vemurafenibin samanaikaista antoa ei suositella.

Sekventiaalinen anto vemurafenibin kanssa

Faasin II tutkimuksessa potilailla, joilla oli BRAF-mutatoitunut metastaattinen melanooma ja jotka saivat sekventiaalista hoitoa ensin vemurafenibilla, minkä jälkeen ipilimumabilla annoksella 10 mg/kg, havaittiin enemmän asteen 3+ ihohaittoja kuin potilailla, joita hoidettiin vain

ipilimumabilla. Varovaisuutta on noudatettava, kun ipilimumabia annetaan vemurafenibihoidon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Ipilimumabin käytöstä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille on saatavilla rajoitetusti turvallisuustietoja, eivätkä ne koske pitkäaikaiskäyttöä.

Tietoja käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille on vain vähän. Ipilimumabia ei pidä sen vuoksi käyttää alle 12-vuotiaille lapsille.

Ennen kuin ipilimumabi-monoterapia aloitetaan 12-vuotiaalle tai sitä vanhemmalle nuorelle, lääkäriä kehoitetaan arvioimaan jokainen potilas huolellisesti ja huomioimaan saatavilla olevien tietojen rajoitettu määrä, havaitut hyödyt ja ipilimumabi-monoterapian toksisuus pediatrisilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ipilimumabi on ihmisperäinen monoklonaalinen vasta-aine, joka ei metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien, eikä muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien välityksellä.

Lääkeyhteisvaikutusta CYP-isotsyymien (erityisesti CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ja CYP3A4) kanssa on selvitetty yhdessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa edennyttä melanoomaa sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa: potilaille annettiin joko pelkkää ipilimumabia tai ipilimumabia yhdessä kemoterapian (dakarbatsiini tai paklitakseli/karboplatiini) kanssa. Ipilimumabin ja paklitakselin/karboplatiinin, dakarbatsiinin tai sen metaboliitin (5-aminoimidatsoli-4-karboksamidi, AIC) välillä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä lääke-lääkeyhteisvaikutuksia.

Muut yhteisvaikutukset

Kortikosteroidit

Lähtötilanteessa, ennen ipilimumabihoidon aloittamista, olisi vältettävä systeemisten kortikosteroidien käyttöä, koska ne saattavat häiritä ipilimumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressanteja voi kuitenkin käyttää ipilimumabihoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten häiritsevien vaikutusten hoitoon. Systeemisten kortikosteroidien käyttö ipilimumabihoidon aloittamisen jälkeen ei tunnu heikentävän ipilimumabin tehoa.

Antikoagulantit

Antikoagulanttien käyttö suurentaa tunnetusti maha-suolikanavan verenvuodon riskiä. Koska maha-suolikanavan verenvuoto on ipilimumabin häiritsevä vaikutus (ks. kohta 4.8), samanaikaista antikoagulanttihoitoa tarvitsevaa potilasta on seurattava tarkoin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ipilimumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG1 läpäisee istukan. Hoidon mahdollisesti aiheuttamaa riskiä kehittyvälle sikiölle ei tunneta. YERVOY-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä, jollei kliininen hyöty ole mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Tiineysaikana ipilimumabihoitoa saaneiden *cynomolgus*-apinoiden rintamaidossa on todettu ipilimumabia vain hyvin pieninä pitoisuuksina. Ei tiedetä, erittyykö ipilimumabi ihmisen rintamaitoon.

IgG erittyy ihmisen rintamaitoon yleensä vain vähäisessä määrin, ja suun kautta saadun IgG:n biologinen hyötyosuus on pieni. Imeväiseen kohdistuva systeeminen altistus ei odotettavasti ole merkittävä, eikä rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen oletettavasti kohdistu lääkkeen vaikutuksia. Rintaruokittuun imeväiseen kohdistuvan haittavaikutusriskin vuoksi on päätettävä joko imetyksen tai YERVOY-hoidon lopettamisesta ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle koituva hyöty ja YERVOY-hoidosta naiselle koituva hyöty.

Hedelmällisyys

Ipilimumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole selvitetty tutkimuksin. Näin ollen ei tiedetä, miten ipilimumabi vaikuttaa miehen ja naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

YERVOY-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Koska hoito voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uupumusta (ks. kohta 4.8), potilasta on kehoitettava olemaan varovainen autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään, kunnes on varmaa, ettei ipilimumabi vaikuta näihin toimiin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Ipilimumabi monoterapiana (ks. kohta 4.2)

a. Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Ipilimumabia on annettu yli noin 10 000 potilaalle kliinisessä tutkimusohjelmassa, jossa arvioitiin ipilimumabia eri annoksilla eri syöpätyypeissä. Jollei toisin mainita, seuraavat tiedot koskevat altistusta ipilimumabiannokselle 3 mg/kg kliinisissä melanoomatutkimuksissa. Faasin III MDX010-20-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) potilaat saivat 4 annosta (mediaani; vaihteluväli 1–4).

Ipilimumabiin liittyy eniten haittavaikutuksia, jotka johtuvat immuunijärjestelmän kiihtyneestä tai liiallisesta toiminnasta. Useimmat tällaisista haittavaikutuksista, myös vaikeista reaktioista, korjaantuvat antamalla potilaalle asianmukaista lääketieteellistä hoitoa tai lopettamalla ipilimumabihoito (immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito, ks. kohta 4.4).

MDX010-20-tutkimuksessa yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ($\geq 10\%$:lla potilaista) ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneilla olivat ripuli, ihottuma, kutina, uupumus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahalun heikkeneminen ja vatsakipu. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (aste 1 tai 2). *Ipilimumabihoito* lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 10% :lla potilaista.

b. Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 on haittavaikutukset, joita raportoitiin markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa sekä kliinisissä tutkimuksissa pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneilla potilailla, jotka saivat ipilimumabia 3 mg/kg (n = 767).

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (ei voida arvioida markkinoilletulon jälkeen saatujen tietojen pohjalta). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ilmeni ipilimumabia MDX010-20-tutkimuksessa saaneilla HLA-A2*0201-positiivisilla potilailla saman verran kuin koko kliinisessä tutkimusohjelmassa.

Kun tarkastellaan yhdistettyjä tietoja faasien II ja III kliinisten tutkimusten potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa (n = 75), kahden retrospektiivisen havaintotutkimuksen aiemmin

hoitamattomista potilaista (n = 273 ja n = 157) sekä CA184-169-tutkimuksen potilaista (n = 362), ipilimumabin turvallisuusprofiili oli annoksella 3 mg/kg samankaltainen kuin edennyttä melanoomaa sairastaneilla, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa.

Niiden potilaiden turvallisuustiedot, joilla oli melanooma (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut), joita hoidettiin ipilimumabilla (3 mg/kg, seuranta-aika vähintään 3 vuotta) ja jotka oli otettu kansainväliseen, prospektiiviseen CA184143-havaintotutkimukseen (n = 1151), olivat samankaltaiset kuin ilmoitetut turvallisuustiedot kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin ipilimumabia edenneen melanooman hoidossa.

Taulukko 4: Haittavaikutukset edennyttä melanoomaa sairastaneilla, joiden ipilimumabiannos oli 3 mg/kg^a

Infektiot	
Yleinen	sepsis ^b , virtsatieinfektio, hengitystieinfektio
Melko harvinainen	septinen sokki ^b , keuhkokuume
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	kasvaimen aiheuttama kipu
Melko harvinainen	paraneoplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos	
Yleinen	anemia, lymfositopenia, trombosytopenia, neutropenia
Melko harvinainen	hemolyytinen anemia ^b , eosinofilia
Tuntematon	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi ^c
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	yliherkkyys
Hyvin harvinainen	anafylaktinen reaktio
Tuntematon	hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen ^e
Umpieritys	
Yleinen	hypopituitarismi (myös hypofysiitti) ^c , kilpirauhasen vajaatoiminta ^c
Melko harvinainen	lisämunuaisten vajaatoiminta ^c , sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ^d , kilpirauhasen liikatoiminta ^c , hypogonadismi
Harvinainen	autoimmuunireoidiitti ^d , kilpirauhastulehdus ^d
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun heikkeneminen
Yleinen	elimistön kuivuminen, hypokalemia, painonlasku, hyponatremia
Melko harvinainen	alkaloosi, hypofosfatemia, tuumorilyysioireyhtymä, hypokalsemia ^d
Harvinainen	tyypin 1 diabetes mellitus (myös diabeettinen ketoasidoosi) ^h
Psykkiset häiriöt	
Yleinen	sekavuustila, masennus
Melko harvinainen	mielentilan muutokset, sukupuolivietin heikkeneminen
Hermosto	
Yleinen	perifeerinen sensorinen neuropatia, heitehuimaus, päänsärky, letargia, kraniaalinen neuropatia, aivojen turvotus, perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä ^{b,c} , (aseptinen) aivokalvotulehdus, sentraalinen autoimmuunineuropatia (aivotulehdus) ^d , pyörtyminen, ataksia, vapina, myoklonus, dysartria
Harvinainen	<i>myasthenia gravis</i> ^d
Tuntematon	myeliitti

Silmät	
Yleinen	näön sumeneminen, silmäkipu
Melko harvinainen	uveiitti ^c , lasiaisen verenvuoto, iriitti ^c , silmän turvotus ^d , silmäluomitulehdus ^d , näöntarkkuuden heikkeneminen, vierasesinetuntemus silmissä, sidekalvotulehdus
Harvinainen	Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä ^e , verkkokalvon nesteinen irtauma
Sydän	
Yleinen	rytmihäiriö, eteisvärinä
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio, kasvojen ja kaulan punehtuminen, kuumat aallot
Melko harvinainen	verisuonitulehdus, verisuonisairaus ^b , perifeerinen iskemia, ortostaattinen hypotensio
Harvinainen	ohimovaltimotulehdus ^d
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	hengenahdistus, yskä, allerginen nuha
Melko harvinainen	hengityksen vajaatoiminta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ^b , keuhkoinfiltraatti, keuhkopöhö, pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli ^c , oksentelu, pahoinvointi, ummetus, vatsakipu
Yleinen	maha-suolikanavan verenvuoto, koliitti ^{b,c} , gastroesofageaalinen refluksitauti, limakalvotulehdus ^d , gastroenteriitti, suutulehdus
Melko harvinainen	maha-suolikanavan puhkeaminen ^{b,c} , paksusuolen puhkeaminen ^{b,c} , suolen puhkeaminen ^{b,c} , vatsakalvontulehdus ^b , divertikuliitti, pankreatiitti, enterokoliitti, mahahaava, paksusuolen haavauma, ruokatorvitulehdus, ileus ^d , peräsuolitulehdus ^d
Maksa ja sappi	
Yleinen	maksan epänormaali toiminta
Melko harvinainen	maksan vajaatoiminta ^{b,c} , maksatulehdus, hepatomegalia, keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	ihottuma ^c , kutina ^c
Yleinen	ihotulehdus, ihon punoitus, vitiligo, nokkosihottuma, ekseema ^d , hiustenlähtö, yöhikoilu, kuiva iho
Melko harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^{b,c} , leukosytoklastinen verisuonitulehdus, ihon kesiminen, hiusten värimuutokset ^d
Harvinainen	erythema multiforme ^d , psoriaasi ^d , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) ^d
Tunteeton	pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	muskuloskeletaalin kipu ^f
Yleinen	artralgia, lihaskipu, lihaskouristukset, niveltulehdus
Melko harvinainen	polymyalgia rheumatica, myosiitti ^d , lihasheikkous ^d
Harvinainen	polymyosiitti ^d
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta ^b
Melko harvinainen	glomerulonefriitti ^c , autoimmuuninefriitti ^d , munuaisperäinen asidoosi, hematuria ^d , ei-infektioivinen virtsarakkotulehdus ^g , proteinuria ^d
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	kuukautisten poisjäänti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, pistokohdan reaktio, kuume, turvotus, kipu
Yleinen	vilunväristykset, voimattomuus, influenssankaltainen sairaus ^d
Melko harvinainen	monielinhäiriö ^{b,c} , yleistynyt tulehdusvasteoireyhtymä (SIRS) ^d , infuusioreaktio
Tutkimukset	
Yleinen	alaniiniaminotransferaasin suureneminen ^c , aspartaattiaminotransferaasin suureneminen ^c , veren alkalinen fosfataasi -pitoisuuden suureneminen ^d , veren bilirubiinin suureneminen, lisääntynyt lipaasi ^c
Melko harvinainen	lisääntynyt gammaglutamyylitransferaasi ^d , veren lisääntynyt kreatiniini, veren kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen, veren kortisolin pieneneminen, veren kortikotropiinin pieneneminen, veren lisääntynyt amylaasi ^c , positiiviset tumavasta-aineet ^d , veren testosteronin pieneneminen
Harvinainen	veren tyreotropiinipitoisuuden pieneneminen ^d , tyroksiinipitoisuuden pieneneminen ^d , epänormaali veren prolaktiinipitoisuus ^d

Taulukossa 4 esitetyt yleisyysluokat eivät välttämättä liity täysin pelkästään ipilimumabiin, vaan niihin voi vaikuttaa myös perussairaus.

^a esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin tuloksiin 9 kliinisestä tutkimuksesta, joissa arvioitiin 3 mg/kg:n ipilimumabiannosta melanooman hoidossa.

^b aiheuttanut myös kuolemia.

^c lisätietoa näistä mahdollisesti tulehduksellisista haittavaikutuksista on alakohdassa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” ja kohdassa 4.4. Näiden kohtien tiedot perustuvat ensisijaisesti kokemuksiin faasin III MDX010-20-tutkimuksessa.

^d esiintymistiheyden määrittämisessä huomioitiin myös tiedot, jotka saatiin muualta kuin 9:stä loppuun saatetusta kliinisestä melanoomatutkimuksesta.

^e Markkinoilletulon jälkeinen tapahtuma (ks. myös kohta 4.4).

^f Tuki- ja liikuntaelinten kipu on termi, joka kattaa selkäkivun, luukivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, muskuloskeetaaliset vaivat, lihaskivun, niskakivun, raajakivun ja selkärankakivun.

^g Ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen.

^h Tyyppin 1 diabetes mellitus, johon saattaa liittyä diabeettinen ketoasidoosi.

Kliinisissä melanoomatutkimuksissa on raportoitu muitakin kuin taulukossa 4 lueteltuja haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat jotakin muuta ipilimumabiannosta (joko < tai > 3 mg/kg). Näitä muita reaktioita ilmeni alle 1 %:lla, jollei muuta ole ilmoitettu: meningismi, myokardiitti, perikardiaalinen effuusio, sydänlihassairaus, autoimmuunihepatiitti, erythema nodosum, autoimmuunipankreatiitti, hyperpituitarismi, lisäkilpirauhasen vajaatoiminta, infektioperitoniitti, episkleriitti, skleriitti, Raynaud’n oireyhtymä, käsi-jalkaoireyhtymä, sytokiinien vapautumisesta aiheutuva oireyhtymä, sarkoidoosi, veren gonadotropiiniarvon pieneneminen, leukopenia, polysytemia, lymfosytoosi, silmälihastulehdus ja sensorineuraalinen huonokuuloisuus.

CA184-169-tutkimuksessa (n = 362) ipilimumabin yleinen turvallisuusprofiili oli annoksella 3 mg/kg samankaltainen kuin ipilimumabia saaneiden, edennyttä melanoomaa sairastaneiden potilaiden tavanomainen turvallisuusprofiili.

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) (ks. kohta 4.2)

a. Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kun ipilimumabia annetaan yhdistelmähoitona, lue muiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedot ennen hoidon aloittamista. Kun ipilimumabia annetaan yhdistelmähoitona muiden lääkeaineiden kanssa, lue muiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedosta lisätietoa turvallisuusprofiilista.

Yhdistetyissä tutkimustiedoissa (n = 2094) eri kasvaintyyppien hoidossa käytetyn ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoiton (kemoterapian kanssa tai ilman) yleisimmät haittavaikutukset (≥ 10 %) olivat uupumus (50 %), ihottuma (38 %), ripuli (37 %), pahoinvointi (31 %), kutina (29 %), muskuloskeetaalinen kipu (28 %), kuume (25 %), yskä (24 %), ruokahalun heikkeneminen (23 %), oksentelu (20 %), dyspnea (19 %), ummetus (19 %), artralgia (19 %), vatsakipu (18 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (16 %), päänsärky (16 %), ylähengitystieinfektio (15 %), turvotus (13 %) ja heitehuimaus (11 %), kun seuranta-aika oli vähintään 6–47 kuukautta. Asteen 3–5 haittavaikutusten

ilmaantuvuus oli 67 %, kun nivolumabia käytettiin yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman). Tutkimuslääkkeestä johtuvien, kuolemaan johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 0,7 %. Seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli ≥ 10 % suurempi potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitona ipilimumabia 3 mg/kg ja nivolumabia 1 mg/kg, kuin ilmaantuvuus yhdistetyissä tutkimustiedoissa, jotka koskivat ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman): uupumus (62 %), ihottuma (57 %), ripuli (52 %), pahoinvointi (42 %), kutina (40 %), kuume (36 %) ja päänsärky (26 %). Seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli ≥ 10 % suurempi potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitona ipilimumabia 1 mg/kg ja nivolumabia 360 mg sekä kemoterapiaa, kuin ilmaantuvuus yhdistetyissä tutkimustiedoissa, jotka koskivat ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman): anemia (32 %) ja neutropenia (15 %).

b. Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on esitetty yhdistetyistä tutkimustiedoista kootut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) (n = 2094), ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (ei voida arvioida markkinoilletulon jälkeen saatujen tietojen pohjalta). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Taulukko 5: Ipilimumabin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmähoitoon liittyvät haittavaikutukset

	Yhdistelmähoito nivolumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman)
Infektiot	
Hyvin yleinen	ylähengitystieinfektio
Yleinen	keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, konjunktiviitti
Harvinainen	aseptinen aivokalvotulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	anemia ^{b,i} , trombosytopenia ^b , leukopenia ^b , lymfositopenia ^b , neutropenia ^b
Yleinen	eosinofilia
Melko harvinainen	kuumeinen neutropenia
Tuntematon	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	infuusioreaktio (mukaan lukien sytokiinioireyhtymä), yliherkkyys
Harvinainen	sarkoidoosi
Tuntematon	hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen ^f
Umpieritys	
Hyvin yleinen	kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen	kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus, lisämunaisten vajaatoiminta, hypofysiitti, hypopituitarismi, diabetes mellitus
Melko harvinainen	diabeettinen ketoasidoosi
Harvinainen	lisäkilpirauhasen vajaatoiminta

Yhdistelmähoito nivolumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun heikkeneminen, hyperglykemia ^b , hypoglykemia ^b
Yleinen	elimistön kuivuminen, hypoalbuminemia, hypofosfatemia, painonlasku
Melko harvinainen	metabolinen asidoosi
Tuntematon	tuumorilyysioireyhtymä ^g
Hermosto	
Hyvin yleinen	päänsärky, huimaus
Yleinen	perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	polyneuropatia, peroneuspareesi, autoimmuunineuropatia (mukaan lukien kasvo- ja loitontajahermon halvaus), aivotulehdus, myasthenia gravis
Harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä, neuriitti, myeliitti (mukaan lukien transversaalinen myeliitti)
Silmät	
Yleinen	sumentunut näkö, kuivat silmät
Melko harvinainen	uveiitti, episkleriitti
Harvinainen	Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä, verkkokalvon nesteinen irtauma
Sydän	
Yleinen	sydämen tiheälyöntisyys, eteisvärinä
Melko harvinainen	myokardiitti ^a , rytmihäiriö (mukaan lukien kammiooperäinen rytmihäiriö) ^a , sydämen harvalyöntisyys
Tuntematon	perikardiaaliset häiriöt ^h
Verisuonisto	
Yleinen	kohonnut verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	yskä, dyspnea
Yleinen	pneumoniitti ^a , keuhkoembolia ^a , keuhkopussin nestekertymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus
Yleinen	koliitti ^a , pankreatiitti, suutulehdus, gastriitti, suun kuivuminen
Melko harvinainen	duodeniitti
Harvinainen	suolen puhkeaminen ^a
Maksa ja sappi	
Yleinen	maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	ihottuma ^c , kutina
Yleinen	alopesia, vitiligo, nokkosihottuma, kuiva iho, ihon punoitus
Melko harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, psoriaasi
Harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^{a,d} , valkojäkäälä, muut jäkälätaudit

Yhdistelmähoito nivolumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman)	
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	muskuloskeetaalinen kipu ^e , artralgia
Yleinen	lihaskouristukset, lihasheikkous, artriitti
Melko harvinainen	polymyalgia rheumatica, myopatia, myosiitti (mukaan lukien polymyosiitti) ^a
Harvinainen	spondylartropatia, Sjögrenin oireyhtymä, rabdomyolyyysi ^a
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) ^a
Melko harvinainen	tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefriitti
Harvinainen	ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, kuume, turvotus (mukaan lukien perifeerinen ödeema)
Yleinen	rintakipu, kipu, vilunväristykset
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	lisääntynyt alkalinen fosfataasi ^b , lisääntynyt ASAT ^b , lisääntynyt ALAT ^b , lisääntynyt kokonaisbilirubiini ^b , lisääntynyt kreatiniini ^b , lisääntynyt amylaasi ^b , lisääntynyt lipaasi ^b , hyponatremia ^b , hyperkalemia ^b , hypokalemia ^b , hyperkalsemia ^b , hypokalsemia ^b
Yleinen	hypernatremia ^b , hypermagnesemia ^b , kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen, lisääntynyt gammaglutamyyliitransferaasi

Taulukossa 5 esitetyt yleisyysluokat eivät välttämättä liity täysin pelkästään ipilimumabiin tai ipilimumabin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmähoitoihin, vaan niihin voivat vaikuttaa myös perussairaudet tai muut yhdistelmänä käytetyt lääkevalmisteet.

^a Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu päättyneissä ja jatkuvissa kliinisissä tutkimuksissa.

^b Yleisyys laskettiin sen mukaan, kuinka suurella osalla potilaista laboratorioarvo huononi lähtötasolta. Katso jäljempää ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, Poikkeavat laboratorioarvot”.

^c Ihottuma on yhdistelmätermi, joka sisältää makulopapulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, kutiavan ihottuman, follikulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman, tuhkarokkomaisen ihottuman, näppyläisen ihottuman, märkärakkulaihottuman, näppyläisen ja suomuilevan ihottuman, vesirakkulaisen ihottuman, laajalle levinneen ihottuman, kesivän ihottuman, ihotulehduksen, aknea muistuttavan ihottuman, allergisen ihottuman, atooppisen ihottuman, rakkulaisen ihottuman, kesivän ihotulehduksen, psoriaasia muistuttavan ihottuman, lääkeihottuman, nodulaarisen ihottuman ja pemfigoidin.

^d Ilmoitettu myös yhdistetyn aineiston ulkopuolisissa tutkimuksissa. Yleisyys perustuu kehitysohjelman laajuiseen altistukseen.

^e Tuki- ja liikuntaelinten kipu on termi, joka kattaa selkävivun, luukivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, muskuloskeetaaliset vaivat, lihaskivun, kylkivälihihasten kivun, niskakivun, raajakivun ja selkärankakivun.

^f Markkinoilletulon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

^g Ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen.

^h Perikardiaaliset häiriöt on termi, joka kattaa perikardiitin, perikardiaalisen effuusion, perikardiumin tamponaation ja Dresslerin oireyhtymän.

ⁱ Anemia on yhdistelmätermi, joka sisältää muiden syiden lisäksi hemolyyttisen anemian ja autoimmuunianemian, alhaisen hemoglobiinin, raudanpuuteanemian ja pienentyneen punasolumäärän.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ellei toisin mainita, ipilimumabi-monoterapiaa koskevat tiedot perustuvat potilaisiin, jotka saivat joko ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana (n = 131) tai ipilimumabin (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää (n = 380) faasin III tutkimuksessa, pitkälle edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut) sairastaneilla potilailla (MDX010-20, ks. kohta 5.1).

Ipilimumabi-yhdistelmähoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset hävisivät useimmissa tapauksissa oikeanlaisella lääkehoidolla. Hoito piti yleensä lopettaa pysyvästi ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden kohdalla useammin kuin pelkkää nivolumabi-monoterapiaa saaneiden kohdalla. Taulukossa 6 esitetään niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ja joiden hoito lopetettiin pysyvästi. Lisäksi sellaisten potilaiden osalta, joilla oli haittatapahtuma, taulukossa 6 esitetään niiden potilaiden

prosenttiosuus, jotka tarvitsivat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (joka vastasi vähintään 40 mg:aa prednisonia vuorokaudessa). Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu kohdassa 4.4.

Taulukko 6: Immunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia hoito lopetettiin pysyvästi tai potilas tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa

	Ipilimumabi yhdessä nivolumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) %
Immunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia hoito lopetettiin pysyvästi	
Pneumoniitti	2,5
Koliitti	6
Maksatulehdus	5
Munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö	1,2
Umpierityshäiriöt	2,0
Iho	1,0
Yliherkkyys-/infuusioreaktio	0,3
Immunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia potilas tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa^{a,b}	
Pneumoniitti	59
Koliitti	32
Maksatulehdus	37
Munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö	27
Umpierityshäiriöt	20
Iho	8
Yliherkkyys-/infuusioreaktio	16

^a Hoito vastasi vähintään 40 mg:aa prednisonia vuorokaudessa.

^b Yleisyys perustuu niiden potilaiden lukumäärään, jotka saivat immunivälitteisen haittavaikutuksen.

Maha-suolikanavan immunivälitteiset reaktiot

Ipilimumabiin liittyy maha-suolikanavan vakavia immunivälitteisiä reaktioita. Maha-suolikanavan perforaatiosta johtuneita kuolemia raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ipilimumabin (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää.

Ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin vaikeudeltaan eriasteista ripulia 27 %:lla ja koliittia 8 %:lla potilaista. Sekä vaikeaa (asteen 3 tai 4) ripulia että vaikeaa (asteen 3 tai 4) koliittia ilmeni 5 %:lla potilaista. Mediaaniaika maha-suolikanavan vaikeiden tai kuolemaan johtaneiden (asteen 3–5) immunivälitteisten reaktioiden ilmenemiselle oli 8 viikkoa (vaihteluväli 5–13 vk) hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet lievittyivät (vaikeusaste \leq 1 tai potilaan tila korjaantui lähtötasolle) useimmissa tapauksissa (90 %:lla) 4 viikossa (mediaani; vaihteluväli 0,6–22 vk) niiden alkamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa immunivälitteinen koliitti assosioitui näyttöön limakalvotulehduksesta, joka saattoi olla myös haavainen ja sisältää lymfosyytti- ja neutrofiili-infiltraatteja.

Immunivälitteinen koliitti

Ipilimumabia ja nivolumabia yhdistelmähoitona (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 27,7 % (580/2094). Potilaista 8,8 prosentilla (184/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 6,8 prosentilla (142/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,1 prosentilla (3/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Yhden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 0,0–48,9). Haittavaikutus korjaantui 577 potilaalla (90,8 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 2,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1–159,4⁺). Ipilimumabin (3 mg/kg) ja nivolumabin (1 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 46,7 %, johon sisältyi asteen 2 tapauksia (13,6 %), asteen 3 tapauksia (15,8 %) ja asteen 4 tapauksia (0,4 %).

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla keuhkotulehduksen, mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus, ilmaantuvuus oli 6,9 % (145/2094). Potilaista 3,5 prosentilla (73/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,1 prosentilla (24/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,4 prosentilla (8/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Neljän potilaan (0,2 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli 0,1–56,8). Haittavaikutus korjaantui 119 potilaalla (82,1 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 6,1 viikkoa (vaihteluväli 0,3–149,3⁺).

Immuunivälitteinen maksatoksisuus

Ipilimumabiin liittyy vakavaa immuunivälitteistä maksatoksisuutta. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ipilimumabia monoterapiana annoksella 3 mg/kg.

ASAT-arvon eriasteista suurenemista raportoitiin 1 %:lla potilaista ja ALAT-arvon suurenemista 2 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei raportoitu ASAT- eikä ALAT-arvon vaikeasteista (asteen 3 tai 4) suurenemista. Keskipaikea, vaikea tai kuolemaan johtava (asteen 2–5) immuunivälitteinen maksatoksisuus ilmeni 3–9 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet korjaantuivat 0,7–2 viikossa. Kliinisissä tutkimuksissa immuunivälitteistä maksatoksisuutta saaneiden potilaiden maksanäytteissä havaittiin merkkejä akuutista tulehduksesta (neutrofiilit, lymfosyytit ja makrofagit).

Ipilimumabiin liittyvää immuunivälitteistä maksatoksisuutta ilmeni useammin potilailla, jotka olivat saaneet ipilimumabia suositeltua suuremman annoksen ja dakarbatsiinia kuin pelkkää ipilimumabia 3 mg/kg saaneilla potilailla.

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 19,2 % (402/2094). Potilaista 4,2 prosentilla (88/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 7,8 prosentilla (163/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 1,2 prosentilla (25/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli 0,0–36,6). Haittavaikutus korjaantui 351 potilaalla (87,8 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 5,3 viikkoa (vaihteluväli 0,1–175,9⁺).
Ipilimumabin (3 mg/kg) ja nivolumabin (1 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 30,1 %. Näistä asteen 2 tapauksia oli 6,9 %, asteen 3 tapauksia 15,8 % ja asteen 4 tapauksia 1,8 %.

Immuunivälitteiset ihohaitat

Ipilimumabiin liittyy ihon vakavia, mahdollisesti immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Kuolemaan johtavaa toksista epidermaalista nekrolyysiä (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä) raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä on ipilimumabilla harvoin raportoitu yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu satunnaisia pemfigoiditapauksia.

Ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin eriasteista ihottumaa ja kutinaa kumpaakin 26 %:lla potilaista. Ipilimumabin aiheuttamat ihottuma ja kutina olivat pääasiassa lieviä (aste 1) tai keskivaikeita (aste 2) ja reagoivat hyvin oireenmukaiseen hoitoon. Mediaaniaika ihon keskivaikeiden, vaikeiden tai kuolemaan johtavien haittavaikutusten (asteen 2–5) ilmenemiseen oli 3 viikkoa (vaihteluväli 0,9–16 vk) hoidon aloittamisesta. Tutkimusprotokollassa määriteltyjen ohjeiden mukaisella hoidolla oireet korjaantuivat useimmissa tapauksissa (87 %:lla) mediaaniajan korjautumiseen ollessa viisi viikkoa (vaihteluväli 0,6–29 vk).

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 46,2 % (968/2094). Potilaista 14,1 prosentilla (296/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia; 4,6 prosentilla (97/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (2/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 0,7 kuukautta

(vaihteluväli 0,0–33,8). Haittavaikutus korjaantui 671 potilaalla (69,6 %). Korjaantumisajan mediaani oli 11,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–268,7⁺). Ipilimumabin (3 mg/kg) ja nivolumabin (1 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 65,2 %, johon sisältyi vaikeusasteen 2 tapauksia (20,3 %) ja vaikeusasteen 3 tapauksia (7,8 %).

Hermoston immuunivälitteiset reaktiot

Ipilimumabiin liittyy hermoston vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Kuolemaan johtanutta Guillain–Barrén oireyhtymää raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ipilimumabin (3 mg/kg) ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää. Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin *myasthenia gravis* -tyyppisiä oireita alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat tutkimuksissa tätä suurempia ipilimumabiannoksia.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 6,1 % (128/2094). Potilaista 2,3 prosentilla (49/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,0 prosentilla (20/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,5 prosentilla (10/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Kahden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli 0,0–34,8). Haittavaikutus korjaantui 97 potilaalla (75,8 %). Korjaantumisajan mediaani oli 6,3 viikkoa (vaihteluväli 0,1–172,1⁺).

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneiden ryhmässä raportoitiin eriasteista hypopituuitarismia 4 %:lla potilaista. Potilaista 2 %:lla raportoitiin eriasteista lisämunuaisten vajaatoimintaa, kilpirauhasen liikatoimintaa ja kilpirauhasen vajaatoimintaa. Vaikeaa (asteen 3 tai 4) hypopituuitarismia raportoitiin 3 %:lla potilaista. Keskivaikeat, vaikeat ja hyvin vaikeat (asteen 2–4) immuunivälitteiset umpierityshäiriöt ilmenivät 7–20 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut immuunivälitteiset umpierityshäiriöt saatiin yleensä hallintaan hormonikorvaushoidolla.

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla kilpirauhasen toimintahäiriöiden ilmaantuvuus oli 22,9 % (479/2094). Potilaista 12,5 prosentilla (261/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 kilpirauhasen toimintahäiriöitä ja 1,0 prosentilla (21/2094) vaikeusasteen 3 kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Potilaista 2,0 prosentilla (42/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 hypofysiittitapauksia (mukaan lukien lymfosyyttistä hypofysiittia) ja 1,6 prosentilla (33/2094) vaikeusasteen 3 hypofysiittitapauksia. Vaikeusasteen 2 hypopituuitarismia ilmeni 0,8 prosentilla potilaista (16/2094) ja vaikeusasteen 3 hypopituuitarismia 0,5 prosentilla (11/2094) potilaista. Vaikeusasteen 2 lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa) ilmoitettiin 2,3 prosentilla (49/2094) potilaista, vaikeusasteen 3 vajaatoimintaa ilmoitettiin 1,5 prosentilla (32/2094) ja vaikeusasteen 4 vajaatoimintaa ilmoitettiin 0,2 prosentilla (4/2094) potilaista. Asteen 1 diabetes mellitusta esiintyi 0,1 prosentilla (1/2094), asteen 2 diabetes mellitusta 0,2 prosentilla (4/2094), asteen 3 diabetes mellitusta < 0,1 prosentilla (1/2094) ja asteen 4 diabetes mellitusta 0,1 prosentilla (3/2094) potilaista. Asteen 4 diabeettista ketoasidoosia raportoitiin esiintyneen < 0,1 prosentilla (2/2094) potilaista. Näiden umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli 0,0–28,1). Haittavaikutus korjaantui 201 potilaalla (40,7 %). Korjaantumisajan vaihteluväli oli 0,3–257,1⁺ viikkoa.

Infuusioreaktiot

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla yliherkkyyks-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 4,9 % (103/2094). Potilaista 2,1 prosentilla (44/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 1 tapauksia; 2,5 prosentilla (53/2094) vaikeusasteen 2 tapauksia, 0,2 prosentilla (5/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (1/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Ipilimumabia (1 mg/kg) ja nivolumabia (3 mg/kg) yhdistelmähoitona keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioman (MPM) hoitoon saaneilla potilailla yliherkkyyks-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 12 %.

Immunogeenisuus

Faasien II ja III kliinisissä tutkimuksissa, joissa ipilimumabia saivat pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneet potilaat, vasta-aineita ipilimumabille kehittyi alle 2 %:lle potilaista. Yhdelläkään ei

ilmennyt infuusioon liittyviä tai infuusiota edeltäviä tai sen jälkeisiä yliherkkyyssreaktioita tai anafylaktisia reaktioita. Ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Vasta-ainemuodostuksen ja haittavaikutusten välillä ei kaiken kaikkiaan havaittu ilmeistä yhteyttä.

Niistä potilaista, jotka saivat ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa ja joilta voitiin arvioida ipilimumabin vasta-aineiden esiintyvyys, 6,3–13,7 %:lle kehittyi ipilimumabin vasta-aineita. 0–0,4 %:lle kehittyi ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita. Niistä potilaista, jotka saivat ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ja joilta voitiin arvioida ipilimumabin vasta-aineiden tai ipilimumabia neutraloivien vasta-aineiden esiintyvyys, 7,5 %:lle kehittyi ipilimumabin vasta-aineita ja 1,6 %:lle kehittyi ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita. Potilaista, joilta voitiin arvioida nivolumabin vasta-aineiden esiintyvyys, nivolumabia (3 mg/kg) ja ipilimumabia (1 mg/kg) yhdistelmähoitona joka kolmas viikko saaneista 26,0 %:lle kehittyi nivolumabin vasta-aineita. Nivolumabia (3 mg/kg) joka toinen viikko ja ipilimumabia (1 mg/kg) joka kuudes viikko saaneista 24,9 %:lle kehittyi nivolumabin vasta-aineita. Nivolumabia (1 mg/kg) ja ipilimumabia (3 mg/kg) yhdistelmähoitona joka kolmas viikko saaneista 37,8 %:lle kehittyi nivolumabin vasta-aineita. Nivolumabia (360 mg joka kolmas viikko), ipilimumabia (1 mg/kg joka kuudes viikko) ja kemoterapiaa yhdistelmähoitona saaneista 33,8 %:lle kehittyi nivolumabin vasta-aineita. Nivolumabia (3 mg/kg) ja ipilimumabia (1 mg/kg) yhdistelmähoitona joka kolmas viikko saaneista 0,8 %:lle kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Nivolumabia (3 mg/kg) joka toinen viikko ja ipilimumabia (1 mg/kg) joka kuudes viikko yhdistelmähoitona saaneista 1,5 %:lle kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Nivolumabia (1 mg/kg) ja ipilimumabia (3 mg/kg) yhdistelmähoitona joka kolmas viikko saaneista 4,6 %:lle kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Nivolumabia (360 mg joka kolmas viikko), ipilimumabia (1 mg/kg joka kuudes viikko) ja kemoterapiaa yhdistelmähoitona saaneista 2,6 %:lle kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita.

Yhdistelmähoitossa nivolumabin kanssa ipilimumabin puhdistuma pysyi ipilimumabin vasta-aineiden läsnäollessa samana, eikä toksisuusprofiilin muutoksista ollut merkkejä.

Poikkeavat laboratorioarvot

Ipilimumabia ja nivolumabia yhdistelmähoitona (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia 4,9 %, trombosytopenia 1,5 %, leukopenia 2,3 %, lymfosytopenia 7,3 %, neutropenia 3,4 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 2,9 %, lisääntynyt ASAT 7,3 %, lisääntynyt ALAT 8,4 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 1,2 %, lisääntynyt kreatiniini 1,6 %, hyperglykemia 5,8 %, hypoglykemia 0,9 %, lisääntynyt amylaasi 8,4 %, lisääntynyt lipaasi 16,7 %, hypokalsemia 0,8 %, hypernatremia 0,2 %, hyperkalsemia 1,0 %, hyperkalemia 1,9 %, hypermagnesemia 0,5 %, hypokalemia 3,4 % ja hyponatremia 9,8 %. Ipilimumabin (3 mg/kg) ja nivolumabin (1 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla lisääntynyt ALAT-arvo muuttui suuremmalla osalla lähtötasosta asteeseen 3 tai 4 (15,3 %).

Pediatriset potilaat

Ipilimumabi monoterapiana

Uusia haittavaikutuksia ei raportoitu 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla.

CA184070-tutkimuksessa asteen 3 tai vakavampia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei raportoitu ainoallakaan 12-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, joka sai ipilimumabia 3 mg/kg. Asteen 3 tai 4 haittatapahtumia raportoitiin kahdella (25,0 %) kahdeksasta potilaasta, jotka saivat 5 mg/kg:n annosta, ja yhdellä (11,1 %) yhdeksästä potilaasta, jotka saivat 10 mg/kg:n annosta. Yksikään haittatapahtumista ei johtanut kuolemaan. Immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yhteneväisiä aikuisista saatujen tietojen kanssa. Kaikissa ryhmissä useimmin raportoidut immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat maha-suolikanavan haittavaikutukset (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg], ja 44,4 % [10 mg/kg]), maksan toimintaan liittyvät haittavaikutukset (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) ja ihoon liittyvät haittavaikutukset (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). Tutkimuksessa ei havaittu uusia tai odottamattomia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Raportoiduissa immuunivälitteisissä haittavaikutuksissa ei ollut selviä eroja aikuisten ja pediatrien potilaiden välillä.

CA184178-tutkimuksessa ei havaittu uusia tai odottamattomia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys, vakavuusaste ja esiintymispaikka olivat samankaltaisia kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. 10 mg/kg saaneessa ryhmässä kaksi potilasta sai tutkimuksen aikana asteen 1 ja asteen 3 umpieritykseen liittyvän immuunivälitteisen haittavaikutuksen, joka oli hyperglykemia. Muita umpieritykseen liittyviä poikkeavuuksia ei raportoitu.

Tiivistelmä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten sekä aikuisten haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Tiivistelmä haittavaikutuksista korkeintaan neljän annoksen (3, 5 ja 10 mg/kg) jälkeen, kaikki hoidetut potilaat

	Potilaiden määrä (%)						
	Ikä 12–21 vuotta			Ikä 12 – alle 18 vuotta		Aikuiset	
	Edennyt melanooma ja ei-melanoottiset kiinteät kasvaimet			Edennyt melanooma		Edennyt melanooma	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 yhdistetty	CA184004/007/008/022 yhdistetty
	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
Kaikki kuolemat, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Hoitoon liittyvät kuolemat, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Vakavat haittatapahtumat, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Vakavat lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Haittatapahtumat, jotka johtivat tutkimuslääkkeen käytön keskeyttämiseen, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, jotka johtivat tutkimuslääkkeen käytön keskeyttämiseen, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Immuunivälitteiset haittatapahtumat, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Haittatapahtumat, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Lääkkeeseen liittyvät haittatapahtumat, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

CA184070-tutkimuksessa MedDRAn versio 17.0, CA184178-tutkimuksessa versio 19.0 ja aikuisten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa versio 12.1. NA = not assessed, ei arvioitu
Aikuisilla raportoidut kuolemantapaukset tapahtuivat 70 päivän kuluessa viimeisen annoksen saamisesta riippumatta siitä, liittyikö kuolema tutkimukseen. Pediatrien potilaiden kuolemantapaukset ovat tutkimuksen aikana raportoituja tapahtumia, jotka esiintyivät 30 päivän kuluessa viimeisen annoksen saamisesta, lukuun ottamatta riviä ”Kaikki kuolemat”, johon liittyvät kuolemantapaukset tapahtuivat yli 30 päivää viimeisen annoksen saamisen jälkeen.
CA184178-tutkimuksessa kuolemantapaukset raportoitiin vähintään 90 päivän ajalta viimeisen annoksen jälkeen.
CA184178-tutkimuksessa ja aikuisten yhdistetyissä turvallisuustiedoissa ipilimumabin vaikutuksen raportoitiin olevan mahdollinen, todennäköinen, varma tai puuttuva ja CA184070-tutkimuksessa kuolemaan liittyvä tai puuttuva.

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Ipilimumabin turvallisuutta (1 mg/kg 3 viikon välein) yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa (1 mg/kg tai 3 mg/kg 4 ensimmäistä annosta, minkä jälkeen nivolumabia 3 mg/kg monoterapiana 2 viikon välein) arvioitiin kliinisessä CA209070-tutkimuksessa 33 pediatriella potilaalla, jotka olivat ≥ 1 – < 18 vuoden ikäisiä (mukaan lukien 20 potilasta, jotka olivat 12– < 18 vuoden ikäisiä) ja joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kiinteä tai hematologinen kasvain, edennyt melanooma mukaan lukien. Pediatrien potilaiden turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin

ipilimumabia yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa saaneilla aikuisilla. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu.

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset (ilmoitettiin vähintään 20 %:lla pediatriasta potilaista) olivat uupumus (33,3 %) ja makulopapulaarinen ihottuma (21,2 %). Suurin osa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1 tai 2. Kymmenellä potilaalla (30 %) oli yksi tai useampi vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus.

Kliinisessä CA209908-tutkimuksessa, johon osallistui 74 korkean asteen primaarista keskushermoston syöpää sairastavaa pediatria potilasta, ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja (ks. kohta 5.1) verrattuna aikuispotilaista saatuihin tietoihin kaikista indikaatioista.

Läkkäät

Keuhkopussin pahanlaatuista mesoteliomaa sairastavista potilaista 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla oli enemmän vakavia haittavaikutuksia (68 %) ja lääkitys lopetettiin useammin haittavaikutusten vuoksi (35 %) verrattuna kaikkiin nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneisiin potilaisiin, joista vakavia haittavaikutuksia oli 54 %:lla ja joista lääkitys lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 28 %:lla. 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista dMMR- tai MSI-H-tyyppistä kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ipilimumabille ei ole määritetty suurinta siedettyä annosta. Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäisannos 20 mg/kg ei aiheuttanut ilmeisiä toksisia vaikutuksia.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta ja aloitettava sopiva oireemukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aine-konjugoidut solunsalpaajat, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aine-konjugoidut solunsalpaajat. ATC-koodi: L01FX04.

Vaikutusmekanismi

Sytotoksinen T-soluantigeeni-4 (CTLA-4) on keskeinen T-solujen aktiivisuuden säätelijä. Ipilimumabi on CTLA-4-immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjä, joka salpaa CTLA-4-reitin indusoiman T-solujen inhibitorisen signaalin. Tämä lisää reaktiivisten T-efektorisolujen määrää, mikä käynnistää välittömän T-solujen immuunipuolustuksen nousun syöpäsoluja vastaan. CTLA-4-salpaus voi myös vähentää säätelijä-T-solujen toimintaa, mikä voi olla osallisena kasvaimen kasvua ehkäisevään immuunivasteeseen. Ipilimumabi voi selektiivisesti kuluttaa säätelijä-T-solut loppuun kasvaimen kohdalla. Tämä aiheuttaa kohonneen kasvaimensisäisen T-efektorisolu/säätelijä-T-solusuhteen, mikä johtaa syöpäsolun tuhoutumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ipilimumabia saaneilla melanoomapotilailla ääreisverenkierron lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvo kohosi koko hoitojakson ajan. Faasin II tutkimuksissa lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvo ääreisverenkierrossa suureni annoksesta riippuvaisesti. MDX010-20-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) ipilimumabiannos 3 mg/kg, joko monoterapiana tai yhdessä gp100-peptidirokotteen kanssa, suurensi lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvoa ääreisverenkierrossa koko hoitojakson ajan. Sen sijaan verokkiryhmässä, joka sai tutkimusvaiheessa olevaa gp100-peptidirokotetta monoterapiana, ei todettu merkitsevää muutosta ääreisverenkierron lymfosyyttien absoluuttisen määrän keskiarvossa.

Melanoomapotilaiden ääreisverenkierrossa aktivoituneiden HLA-DR+, CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten T-solujen osuus (%) suureni keskimäärin ipilimumabihoidon jälkeen, mikä on yhdenmukaista ipilimumabin vaikutusmekanismiin kanssa. Ipilimumabihoidon lopettamisen jälkeen huomattiin myös sentraalisiin T-muistisoluihin (CCR7+, CD45RA-) lukeutuvien CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten T-solujen prosenttiosuuden keskimäärin lisääntyneen ja efektorimuistisoluihin lukeutuvien (CCR7-, CD45RA-) CD8-positiivisten T-solujen lisääntyneen (%) keskimäärin vähemmän mutta kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

Katso nivolumabin valmisteyhteenvedosta lisätietoa kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta liittyen nivolumabin suositusannoksiin, kun nivolumabia annetaan monoterapiana nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoiton jälkeen.

Annoksen/altistuksen tehon ja turvallisuuden suhteiden mallintamisen perusteella nivolumabiannosten 240 mg 2 viikon välein tai 3 mg/kg 2 viikon välein välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja tehossa ja turvallisuudessa. Lisäksi näiden suhteiden perusteella nivolumabiannosten 480 mg 4 viikon välein tai 3 mg/kg 2 viikon välein välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja hoidettaessa edennyttä melanoomaa ja munuaiskarsinoomaa.

Kliiniset ipilimumabi-monoterapiatutkimukset

Melanooma

Kokonaiselinaikahyöty (overall survival, OS) ipilimumabin suositellulla annoksella (3 mg/kg) on osoitettu faasin III tutkimuksessa (MDX010-20) pitkälle edenneessä melanoomassa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut), johon oli annettu jo muuta aiempaa hoitoa. MDX010-20-tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli silmämelanooma, primaarinen keskushermoston melanooma, aktiivisia aivojen etäpesäkkeitä, HI-virus tai hepatiitti B tai C. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden ECOG-suorituskykyluokka oli > 1 tai joilla oli limakalvon melanooma. Kliinisiin tutkimuksiin ei myöskään otettu potilaita joiden ASAT-lähtöarvo oli > 2,5 x ULN ilman etäpesäkkeitä maksassa; tai potilaita, joilla oli etäpesäkkeitä maksassa ja joiden ASAT-lähtöarvo oli > 5 x ULN; eikä potilaita, joiden kokonaisbilirubiinin lähtöarvo oli \geq 3 x ULN.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, ks. kohta 4.4.

MDX010-20

Faasin III kaksoissokkotutkimukseen otettiin edennyttä melanoomaa (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoitunut) sairastaneita potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä seuraavista hoidoista: IL-2, dakarbatsiini, temotsolomidi, fotemustiini tai karboplatiini. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1:1 saamaan joko ipilimumabia (3 mg/kg) ja tutkimusvaiheessa olevaa gp100-peptidirokotetta yhdistelmähoitona, ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana tai gp100-peptidirokotetta monoterapiana. Kaikki potilaat olivat HLA-A2*0201-kudostyyppiä. Tämä HLA-tyyppi tukee gp100:n immuunipresentaatiota. Potilaan BRAF-mutaatiostatus lähtötilanteessa ei vaikuttanut tutkimukseen mukaan ottamiseen. Potilaat saivat ipilimumabia 3 viikon välein yhteensä 4 annosta, jos sietivät hoidon (aloitushoito). Ne potilaat, joiden kasvainkuorma kasvoi selkeästi ennen

hoitajakson päättymistä, jatkoivat hoitoa, jos sietivät sen ja jos heidän toimintakykynsä oli riittävä. Hoitovaste ipilimumabihoitoon arvioitiin hoitajakson jälkeen noin viikolla 12. Ipilimumabin lisähoitoa (uusintahoittoa) tarjottiin potilaille, joiden sairaus eteni alkuperäisen kliinisen vasteen (osittainen tai täydellinen vaste) tai stabiiliin sairausvaiheen jälkeen (modifioitujen WHO-kriteerien perusteella) > 3 kuukauden kuluttua ensimmäisestä hoidon vastearviosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna gp100-peptidirokotetta monoterapiana saaneeseen ryhmään. Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna ipilimumabia monoterapiana saaneeseen ryhmään sekä kokonaiselinaika ipilimumabia monoterapiana saaneessa ryhmässä verrattuna gp100-peptidirokotetta monoterapiana saaneeseen ryhmään.

Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 676 potilasta: 137 ipilimumabiryhmään, 403 ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneeseen ryhmään ja 136 gp100-peptidirokoteryhmään. Suurin osa potilaista oli saanut aloitushoidossa kaikki 4 annosta. Potilaista 32 sai uusintahoidon: 8 ipilimumabiryhmässä, 23 ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1 gp100-peptidirokoteryhmässä. Seuranta-aika oli enintään 55 kuukautta. Lähtötilanteessa ryhmät olivat keskenään vertailukelpoisia. Mediaani-ikä oli 57 vuotta. Suurimmalla osalla (71–73 %) oli M1c-vaiheen sairaus ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) lähtöarvo oli suurentunut 37–40 %:lla tutkittavista. Yhteensä 77 potilasta oli saanut aiempaa hoitoa aivojen etäpesäkkeisiin.

Kokonaiselinaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi ipilimumabiryhmissä verrattuna gp100-verrokkiryhmään. Vertailtaessa kokonaiselinaikaa pelkän ipilimumabin ja gp100-peptidirokotteen välillä riskitiheysuhde (hazard ratio, HR) oli 0,66 (95 %:n luottamusväli; 0,51–0,87; p = 0,0026).

Alaryhmäanalyysissä kokonaiselinajan suhteen havaittu hyöty oli yhdenmukainen suurimmassa osassa alaryhmien potilaita (M [metastaasit] -vaihe, aiempi interleukiini-2-hoito, LDH-lähtöarvo, ikä, sukupuoli ja aiemman hoidon tyyppi ja hoitokerrat). Tiedot ipilimumabihoitoon kokonaiselinaikaan kohdistuvasta hyödystä olivat kuitenkin yli 50-vuotiaiden naisten osalta vähäisiä. Alaryhmäanalyysissä oli mukana vain vähän potilaita, joten sen tiedoista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Elossa olleiden osuus (mediaani ja arvioitu 1 ja 2 vuoden jälkeen) on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: MDX010-20: Elossa olleiden osuus

	Ipilimumabi 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediaani kk (95 %:n luottamusväli)	10 kk (8,0, 13,8)	6 kk (5,5, 8,7)
Elossa olleiden osuus, 1 v % (95 %:n luottamusväli)	46 % (37,0, 54,1)	25 % (18,1, 32,9)
Elossa olleiden osuus, 2 v % (95 %:n luottamusväli)	24 % (16,0, 31,5)	14 % (8,0, 20,0)

^a gp100-peptidirokote on tutkimusvaiheessa oleva vertailuhoito.

Ipilimumabia 3 mg/kg monoterapiana saaneessa ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 22 kk stabiiliin sairausvaiheen (SD) saavuttaneilla potilailla ja 8 kk potilailla, joiden sairaus eteni hoidosta huolimatta (PD). Analyysihetkellä mediaaniarvoja ei ollut saavutettu täydellisen (CR) tai osittaisen vasteen (PR) saaneilla potilailla.

Niistä potilaista, jotka tarvitsivat uusintahoidon, hoitovaste (BORR) saavutettiin 38 %:lla (3/8 potilasta) ipilimumabiryhmässä ja 0 %:lla gp100-peptidirokoteryhmässä. Sairaus saatiin hallintaan (disease control rate, DCR. Määritelmä: CR + PR + SD) 75 %:lla (6/8 potilasta) ipilimumabiryhmässä ja 0 %:lla gp100-peptidirokoteryhmässä. Koska näissä alaryhmäanalyysissä oli mukana vain vähän potilaita, ipilimumabihoitoon uusintahoidon tehosta ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Kliinisen aktiivisuuden kehittyminen tai säilyminen ipilimumabihoidon jälkeen oli potilailla samankaltaista riippumatta siitä, käyttivätkö he systeemisiä kortikosteroideja vai eivät.

CA184-169

Faasin III kaksoissokkoutettuun tutkimukseen otettiin aiemmin hoidettuja ja hoitamattomia potilaita, joilla oli asteen III tai IV melanooma, jota ei voitu kirurgisesti poistaa. Yhteensä 727 potilasta satunnaistettiin: 362 sai ipilimumabia 3 mg/kg annoksena ja 365 sai ipilimumabia 10 mg/kg annoksena joka kolmas viikko yhteensä neljä annosta. Ipilimumabia 10 mg/kg annoksena saaneessa ryhmässä kokonaiselinajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli 16 kuukautta (11,63, 17,84) ja ipilimumabia 3 mg/kg annoksena saaneessa ryhmässä kokonaiselinajan mediaani (95 %:n luottamusväli) oli 12 kuukautta (9,86, 13,27). Verrattaessa kokonaiselin aikaa ipilimumabia 10 mg:n/kg annoksena ja 3 mg:n/kg annoksena saaneiden ryhmien välillä riskitehyyssuhde oli 0,84 (95 %:n luottamusväli: 0,70, 0,99; p-arvo = 0,04). Etenemisvapaassa elinajassa (progression-free survival, PFS) ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa 10 mg/kg annosta ja 3 mg/kg annosta saaneiden ryhmien välillä (riskitehyyssuhde 0,89 [95 %:n luottamusväli: 0,76, 1,04 ja log-rank-testin p-arvo = 0,1548]). Hoitovaste (BORR) oli samankaltainen 10 mg/kg annosta ja 3 mg/kg annosta saaneissa ryhmissä. 10 mg/kg annosta saaneessa ryhmässä hoitovaste (BORR) oli 15,3 % (95 %:n luottamusväli: 11,8, 19,5) ja 3 mg/kg annosta saaneessa ryhmässä 12,2 % (95 %:n luottamusväli: 9,0, 16,0). Ipilimumabia 10 mg/kg annoksena saaneessa ryhmässä esiintyi enemmän haittavaikutuksia kuin 3 mg/kg annosta saaneessa ryhmässä. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 37 %:lla 10 mg/kg annosta saaneista ja 18 %:lla 3 mg/kg annosta saaneista. Kolme yleisintä vakavaa haittavaikutusta olivat ripuli, jota esiintyi 10,7 %:lla 10 mg/kg annosta saaneista ja 5,5 %:lla 3 mg/kg annosta saaneista; koliitti, jota esiintyi 8,0 %:lla 10 mg/kg annosta saaneista ja 3,0 %:lla 3 mg/kg annosta saaneista sekä hypofysiitti, jota esiintyi 4,4 %:lla 10 mg/kg annosta saaneista ja 1,9 %:lla 3 mg/kg annosta saaneista. Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 31 %:lla 10 mg/kg annosta saaneista potilaista ja 19 %:lla 3 mg/kg annosta saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia oli neljällä 10 mg/kg annosta saaneista potilaista ja kahdella 3 mg/kg annosta saaneista potilaista.

Suosittelua 3 mg/kg annosta käytettäessä kokonaiselinajan mediaani oli yli 50-vuotiaiden naisten alaryhmässä samankaltainen kuin koko potilasjoukossa: (11,40 kuukautta vs. 11,53 kuukautta). Alaryhmässä, jonka potilailla oli aivojen etäpesäkkeitä, kokonaiselinajan mediaani oli lähtötasolla 5,67 kuukautta, kun käytettiin suositeltua 3 mg/kg:n annosta.

Muut ipilimumabi-monoterapiatutkimukset

Melanooma

CA184332 ja CA184338

Kun tarkastellaan yhdistettyjä tietoja faasien II ja III kliinisten tutkimusten potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa (n = 78, satunnaistettuja), ja kahden retrospektiivisen havaintotutkimuksen aiemmin hoitamattomista potilaista (n = 273 ja n = 157), ipilimumabilla saavutettu kokonaiselin aika oli 3 mg/kg -monoterapiassa yleisesti ottaen yhteneväinen. Näissä kahdessa havaintotutkimuksessa todettiin edenneen melanooman diagnosointihetkellä etäpesäkkeitä aivoissa 12,1 %:lla potilaista toisessa tutkimuksessa ja 33,1 %:lla toisessa. Kokonaiselinajan mediaani sekä arvioidut ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen vuoden elossaolo-osuudet esitetään taulukossa 9. Faasien II ja III kliinisten tutkimusten yhdistetyt tulokset potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa (n = 78), osoittivat, että ensimmäisen vuoden elossa olleiden osuus oli arviolta 54,1 % (95 %:n luottamusväli: 42,5–65,6), toisen vuoden arviolta 31,6 % (95 %:n luottamusväli: 20,7–42,9) ja kolmannen vuoden arviolta 23,7 % (95 %:n luottamusväli: 14,3–34,4).

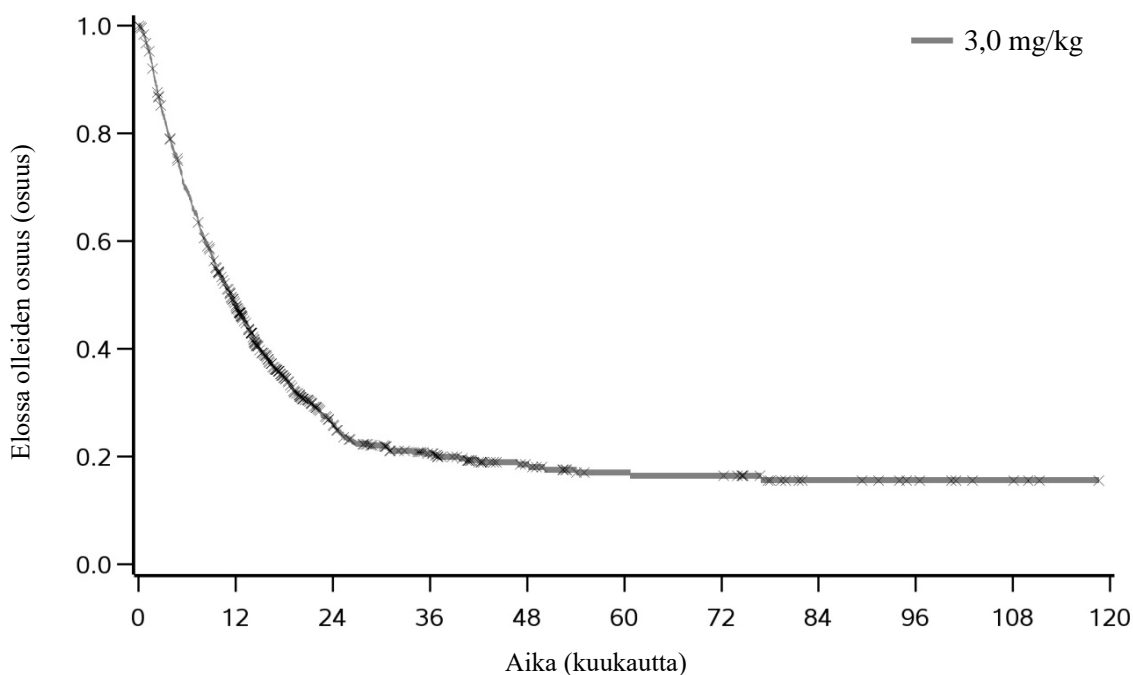
Taulukko 9: Elossa olleiden osuus havaintotutkimuksissa

	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Kokonaiselinajan mediaani (95 %:n luottamusväli)	14 kk (12,8, 18,7)	10 kk (7,0, 12,8)
Elossa olleiden osuus, 1 v % (95 %:n luottamusväli)	59 % (52,5, 64,3)	44 % (35,5, 51,4)
Elossa olleiden osuus, 2 v % (95 %:n luottamusväli)	39 % (33,1, 44,8)	26 % (18,9, 33,3)
Elossa olleiden osuus, 3 v % (95 %:n luottamusväli)	31 % (25,5, 36,7)	22 % (15,5, 29,2)
Elossa olleiden osuus, 4 v % (95 %:n luottamusväli)	26 % (20,4, 31,3)	22 % (15,5, 29,2)

CA184332-tutkimuksessa potilailla, joilla oli aivojen etäpesäkkeitä, kokonaiselinajan mediaani oli 7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,06, 12,81) ja potilailla, joilla ei ollut aivojen etäpesäkkeitä, kokonaiselinajan mediaani oli 14,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,96, ei arvioitu).

CA184338-tutkimuksessa potilailla, joilla oli aivojen etäpesäkkeitä, kokonaiselinajan mediaani oli 6,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,2, 12,0) ja potilailla, joilla ei ollut aivojen etäpesäkkeitä, kokonaiselinajan mediaani oli 17,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 13,6, 12,1).

Ipilimumabihoidon (3 mg/kg) pitkäaikainen elinaikahyöty on osoitettu aiemmin hoidetuilla ja hoitamattomilla edennyttä melanoomaa sairastavilla potilailla (N=965) tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen kokonaiselinaikatuloksien analyysissä. Kaplan–Meierin kokonaiselinaikakäyrässä näkyy suunnilleen kolmannen vuoden aikana (elossa olleiden osuus [OS] = 21 % [95 %:n luottamusväli: 17–24]) alkava tasannevaihe, joka jatkui joillain potilailla jopa 10 vuoteen asti (ks. kuva 1).

Kuva 1: Yhdistetyssä analyysissä havaittu elossa olleiden osuus (OS) (ipilimumabi 3 mg/kg)

Riskissä olevien määrä											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Kliiniset ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon tutkimukset

Melanooma

Satunnaistettu faasin III tutkimus, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito tai nivolumabi-monoterapia vs. ipilimumabi-monoterapia (CA209067)

Ipilimumabin (3 mg/kg) ja nivolumabin (1 mg/kg) yhdistelmähoidon tai nivolumabi-monoterapian (3 mg/kg) vs. ipilimumabi-monoterapian (3 mg/kg) turvallisuutta ja tehoa edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoidossa arvioitiin satunnaistetussa faasin III kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (CA209067). Kahden nivolumabia saaneen ryhmän eroja arvioitiin deskriptiivisesti. Tutkimukseen otettiin mukaan diagnosoituja, aiemmin hoitamattomia aikuisia potilaita, joilla oli III tai IV asteen melanooma. Potilaiden ECOG-suorituskykyluokan tuli olla 0 tai 1. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet systemaattista syöpähoitoa melanoomaan, jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoinut. Aikaisempi liitännäishoito tai esiliitännäishoito sallittiin, jos se oli päättynyt vähintään 6 viikkoa ennen satunnaistamista. Potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, silmän/uvean melanooma tai aktiivisia aivometastaaseja tai leptomeningeaalaisia metastaaseja, ei otettu mukaan tutkimukseen.

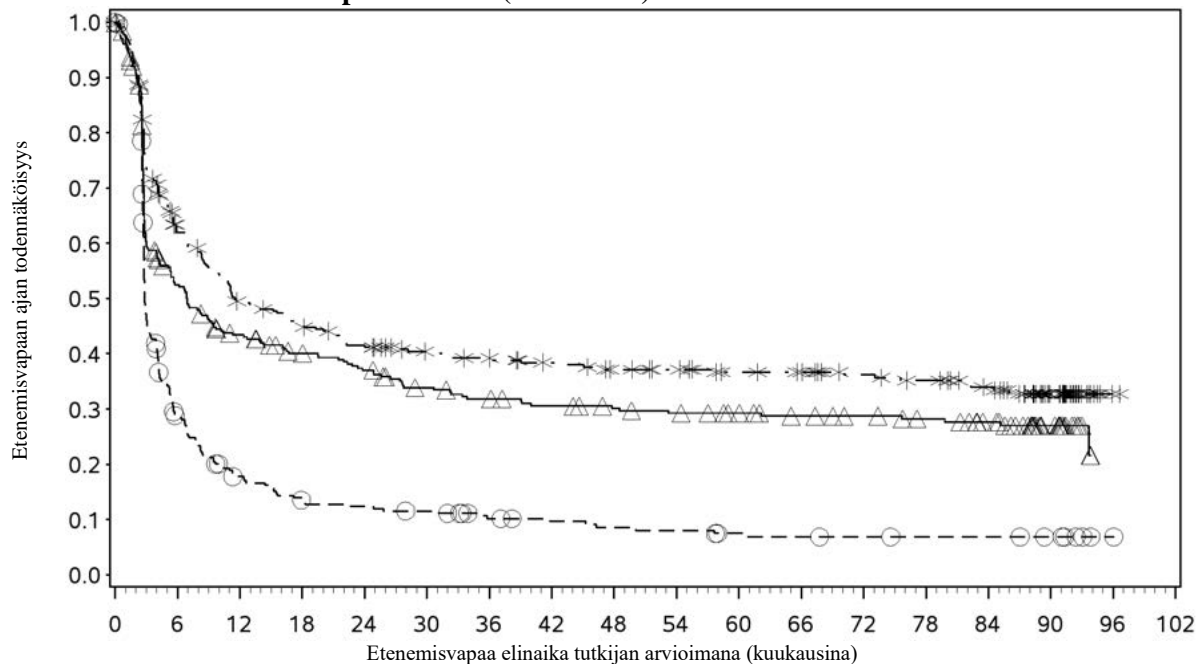
Kaikkiaan 945 potilaista satunnaistettiin saamaan ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (n = 314), nivolumabi-monoterapiaa (n = 316) tai ipilimumabi-monoterapiaa (n = 315). Yhdistelmähoitohaarassa potilaat saivat ensimmäiset neljä annosta nivolumabia 1 mg/kg 60 minuutin kuluessa ja ipilimumabia 3 mg/kg 90 minuutin kuluessa laskimonsisäisesti kolmen viikon välein, jonka jälkeen heille annettiin nivolumabia 3 mg/kg monoterapiana joka toinen viikko. Nivolumabi-monoterapiahaarassa potilaille annettiin nivolumabia 3 mg/kg joka toinen viikko. Vertailuhaaran potilaat saivat neljä ensimmäistä annosta ipilimumabia 3 mg/kg ja nivolumabin lumelääkettä laskimonsisäisesti joka kolmas viikko, jonka jälkeen heille annettiin lumelääkettä joka toinen viikko. Satunnaistaminen stratifioitiin PD-L1-statuksen ($\geq 5\%$:ssa vs. $< 5\%$:ssa kasvainsolun membraanissa ilmentyvä), BRAF-statuksen ja American Joint Committee on Cancer (AJCC) -järjestelmän määrittelemän M-vaiheen mukaan. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin 12 viikkoa satunnaistamisen jälkeen, sen jälkeen ensimmäisen vuoden ajan joka kuudes viikko ja sen jälkeen joka kahdestoista viikko. Primaariset muuttujat olivat etenemisvapaa elinaika ja kokonaiselinaika. Myös objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja vasteen kesto arvioitiin.

Ryhmiä lähtötason ominaisuudet olivat kussakin ryhmässä tasapainossa. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli 18–90 vuotta), 65 % oli miehiä ja 97 % valkoihoisia. ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (73 %) tai 1 (27 %). Useimmilla potilailla oli AJCC-järjestelmän mukaisesti asteen IV sairaus (93 %), 58 %:lla potilaista sairaus oli tutkimukseen otettaessa luokkaa M1c. 22 % potilaista oli saanut aiemmin liitännäishoitoa. 32 %:lla potilaista oli BRAF-mutaatiopositiivinen melanooma; 26,5 %:lla oli PD-L1 $\geq 5\%$:ssa kasvainsolun membraanissa ilmentyvänä. 4 %:lla potilaista oli aiemmin ollut aivometastaasi ja 36 %:lla LDH-arvo oli tutkimukseen otettaessa normaalia suurempi. Potilaat, joilla oli määritettävissä oleva PD-L1:n ilmentyminen, jaettiin tasaisesti kolmeen hoitoryhmään. Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen määriteltiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla.

Primaarianalyysissä (seuranta-aika vähintään 9 kuukautta) etenemisvapaan elinajan mediaani oli 6,9 kuukautta nivolumabiryhmässä, kun taas ipilimumabiryhmässä se oli 2,9 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,57, 99,5 %:n luottamusväli: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). Etenemisvapaan elinajan mediaani oli 11,5 kuukautta ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, kun taas ipilimumabiryhmässä se oli 2,9 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,42, 99,5 %:n luottamusväli: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Deskriptiivisen analyysin mukaiset etenemisvapaan elinajan tulokset (seuranta-ajan ollessa vähintään 90 kuukautta) esitetään kuvassa 2 (kaikki satunnaistetut populaatiot), kuvassa 3 (PD-L1-ilmentymän raja-arvolla 5 %) ja kuvassa 4 (PD-L1-ilmentymän raja-arvolla 1 %).

Kuva 2: Etenemisvapaa elinaika (CA209067)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Nivolumabi

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

Ipilimumabi

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

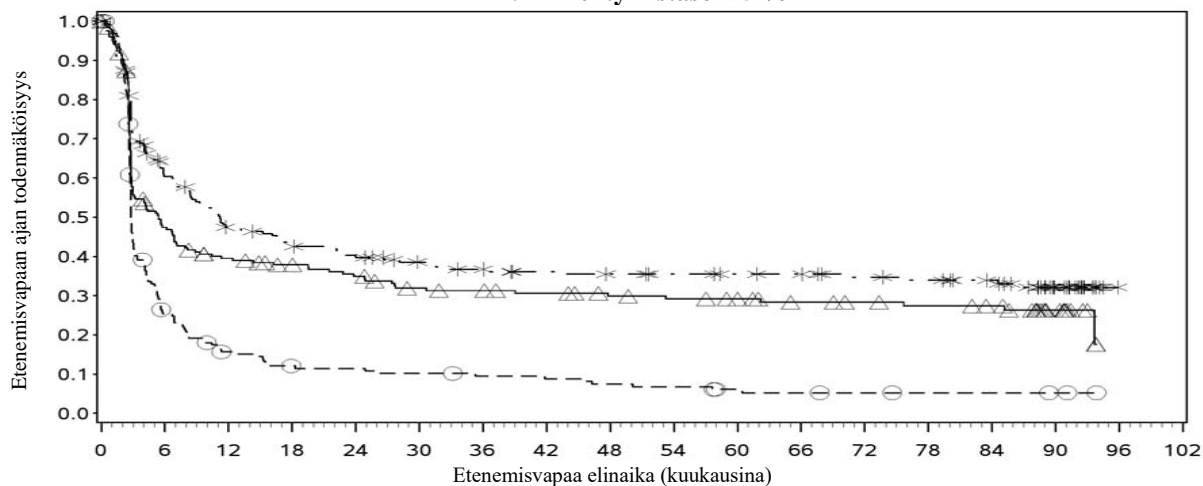
- *--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 189/314), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,50 (8,90–20,04).
PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 49 % (44–55), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 36 % (32–42), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 33 % (27–39)
- △— Nivolumabi (tapahtumia: 208/316), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 6,93 (5,13–10,18).
PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 42 % (36–47), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 29 % (24–35), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 27 % (22–33)
- Ipilimumabi (tapahtumia: 261/315), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,86 (2,79–3,09).
PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 18 % (14–23), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 8 % (5–12), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 7 % (4–11)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,79 (0,65–0,97)

**Kuva 3: Etenemisvapaa elinaika PD-L1-ilmentymittäin: 5 %:n raja-arvo (CA209067)
PD-L1:n ilmentymistaso < 5 %**



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

210 113 87 78 71 64 60 56 54 52 50 49 45 43 39 22 0 -

Nivolumabi

208 91 73 66 60 51 49 46 42 40 38 33 31 29 27 12 0 -

Ipilimumabi

202 45 26 19 18 16 14 13 11 10 7 6 5 4 4 3 0 -

--*-- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 127/210), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,17 (7,98–17,51)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 139/208), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 5,39 (2,96–7,13)

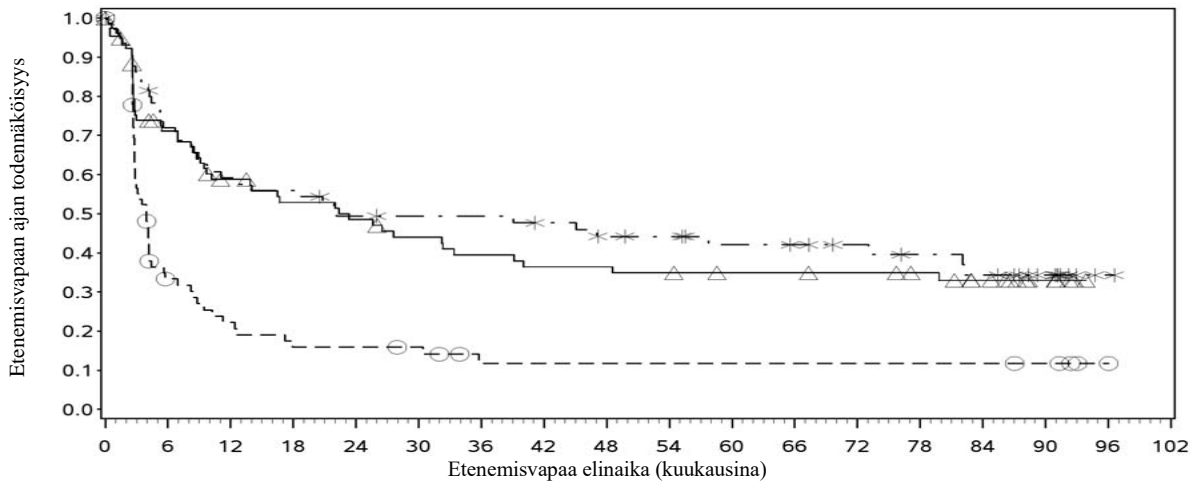
--○-- Ipilimumabi (tapahtumia: 171/202), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,79 (2,76–3,02)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,77 (0,61–0,98)

PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 5 %



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Nivolumabi

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

Ipilimumabi

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

--*-- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 36/68), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 22,11 (9,72–82,07)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 48/80), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 22,34 (9,46–39,13)

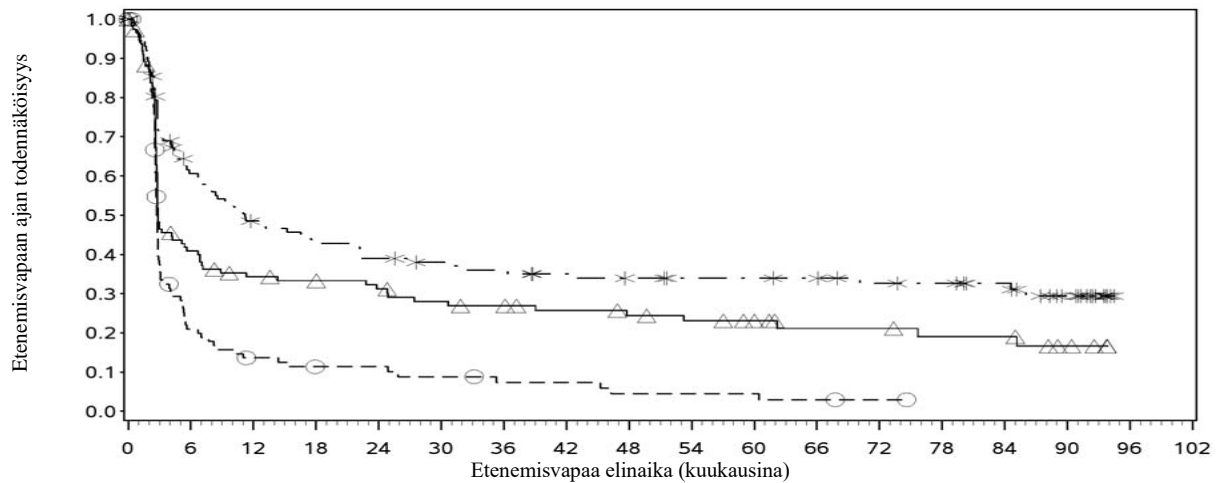
--○-- Ipilimumabi (tapahtumia: 60/75), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,38 (0,25–0,58)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,43 (0,29–0,64)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,89 (0,58–1,35)

**Kuva 4: Etenemisvapaa elinaika PD-L1-ilmentymittäin: 1 %:n raja-arvo (CA209067)
PD-L1:n ilmentymistaso < 1 %**



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

123 65 51 46 41 38 36 33 31 29 29 28 25 24 21 13 0 -

Nivolumabi

117 44 35 33 30 26 24 21 19 17 15 11 11 9 9 5 0 -

Ipilimumabi

113 20 12 9 9 7 5 5 3 3 3 2 1 0 0 0 0 -

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 76/123), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,17 (6,93–22,18)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 85/117), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,83 (2,76–5,62)

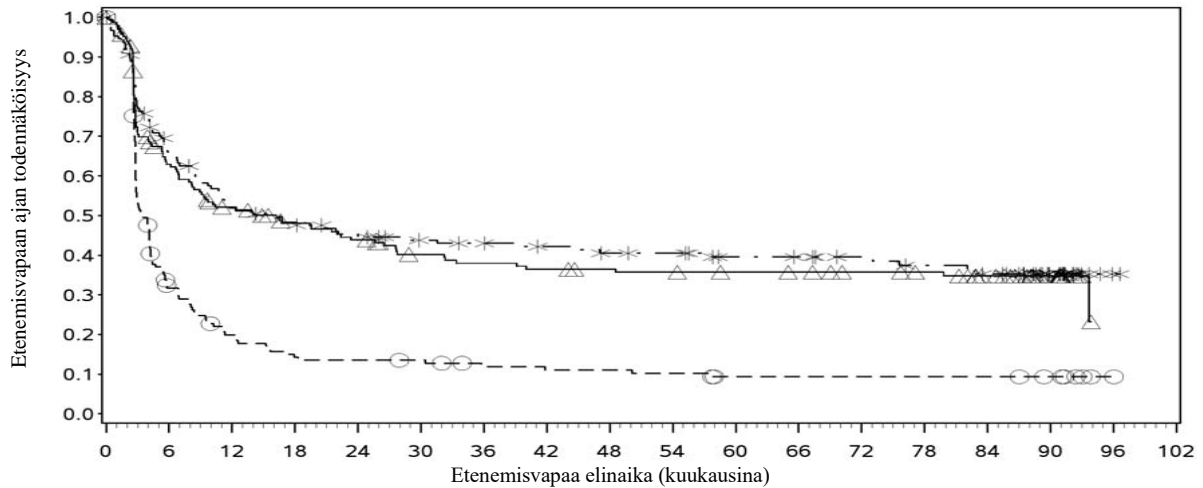
---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 94/113), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,73 (2,66–2,83)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,39 (0,28–0,53)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,59 (0,44–0,79)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,66 (0,48–0,90)

PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 %



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Nivolumabi

171 99 79 69 63 54 51 49 47 46 44 43 40 38 32 14 0 -

Ipilimumabi

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 9 9 9 9 9 7 1 -

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 90/155), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 16,13 (8,90–45,08)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 102/171), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 16,20 (8,11–27,60)

---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 137/164), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,32–0,55)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,45 (0,35–0,59)

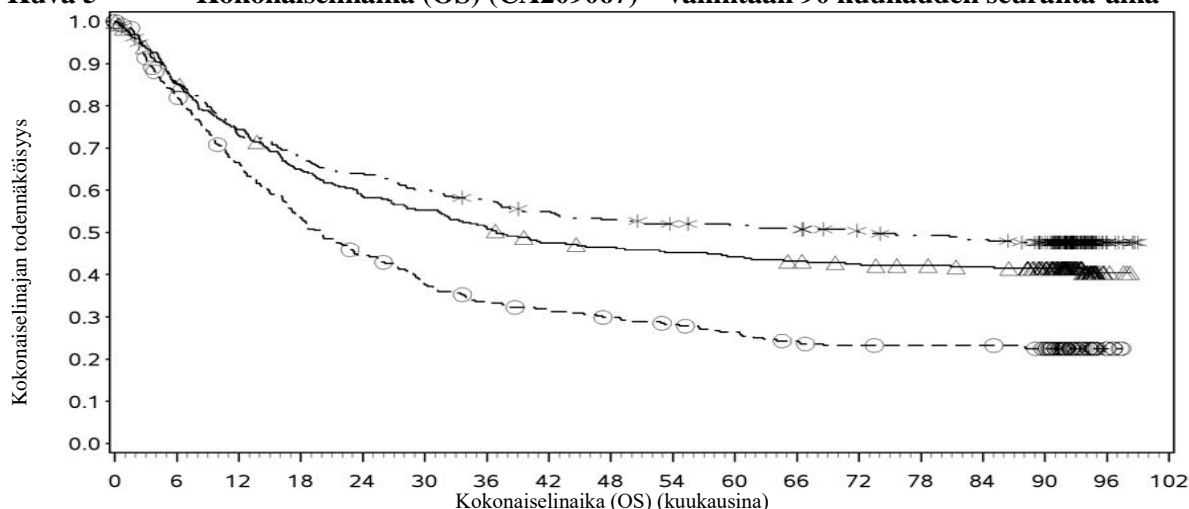
Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,92 (0,69–1,22)

Lopullinen kokonaiselinajan (primaari)analyysi tehtiin, kun kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 28 kuukauden ajan. Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu 28 kuukauden kohdalla nivolumabia saaneiden ryhmässä, kun taas ipilimumabia saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 19,98 kuukautta (riskitiheyssuhde = 0,63, 98 %:n luottamusväli: 0,48, 0,81; p-arvo: < 0,0001). Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ipilimumabia saaneiden ryhmään verrattuna (riskitiheyssuhde = 0,55, 98 %:n luottamusväli: 0,42, 0,72; p-arvo: < 0,0001).

Vähintään 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn ylimääräisen deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä alkuperäisen primaarianalyysin kanssa. Tämän seuranta-analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset esitetään kuvassa 5 (kaikki satunnaistetut), kuvissa 6 ja 7 (kasvaimen PD-L1:n ilmentymän raja-arvoilla 5 % ja 1 %).

Kokonaiselinaika-analyysissa ei huomioitu tutkimuslääkkeen jälkeistä lääkehoitoa. Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 36,0 % yhdistelmähoitoa saaneista, 49,1 % nivolumabi-monoterapiaa saaneista ja 66,3 % ipilimumabia saaneista. Potilaat saivat myöhempää immunohoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-CTLA-4-hoitoa tai muuta immunohoitoa) seuraavasti: 19,1 % yhdistelmähoitoa saaneista, 34,2 % nivolumabi-monoterapiaa saaneista ja 48,3 % ipilimumabia saaneista.

Kuva 5 Kokonaiselinaika (OS) (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Nivolumabi

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

Ipilimumabi

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

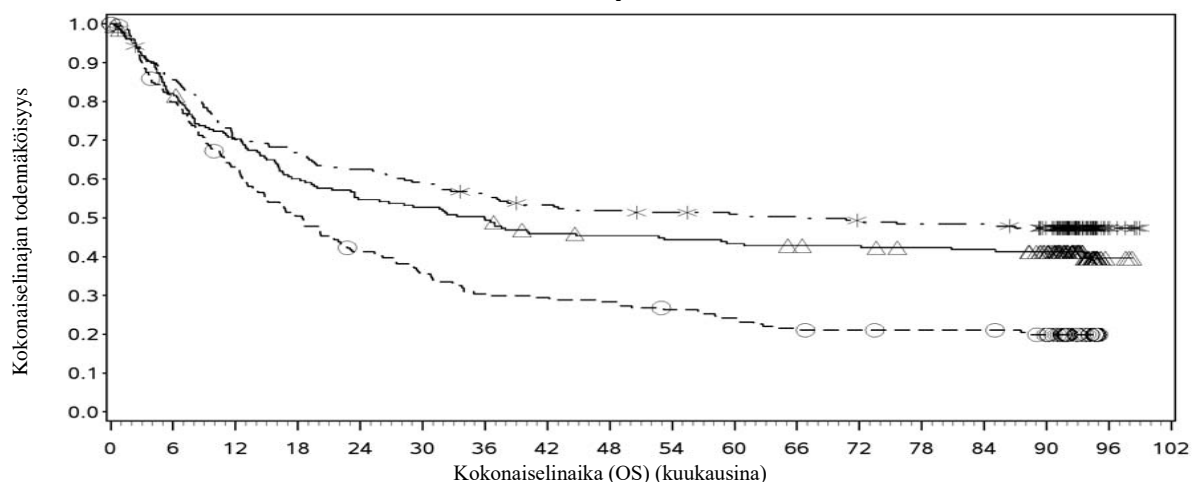
- *-- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 162/314), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 72,08 (38,18–N.A.)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 73 % (68–78), 24 kuukauden kohdalla: 64 % (59–69), 36 kuukauden kohdalla: 58 % (52–63), 60 kuukauden kohdalla: 52 % (46–57) ja 90 kuukauden kohdalla: 48 % (42–53)
- △— Nivolumabi (tapahtumia: 182/316), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 36,93 kuukautta (28,25, 58,71)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 74 % (69–79), 24 kuukauden kohdalla: 59 % (53–64), 36 kuukauden kohdalla: 52 % (46–57), 60 kuukauden kohdalla: 44 % (39–50) ja 90 kuukauden kohdalla: 42 % (36–47)
- Ipilimumabi (tapahtumia: 235/315), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 19,94 kuukautta (16,85, 24,61)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 67 % (61–72), 24 kuukauden kohdalla: 45 % (39–50), 36 kuukauden kohdalla: 34 % (29–39), 60 kuukauden kohdalla: 26 % (22–31) ja 90 kuukauden kohdalla: 22 % (18–27)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,53 (0,44–0,65)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,63 (0,52–0,77)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,84 (0,68–1,04)

**Kuva 6: Kokonaiselinaika (OS) PD-L1-ilmentymittain: 5 %:n raja-arvo (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika
PD-L1:n ilmentymistaso < 5%**



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Nivolumabi

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

Ipilimumabi

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

--*-- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 109/210), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 65,94 (32,72–N.A.)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 121/208), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 35,94 kuukautta (23,06–60,91)

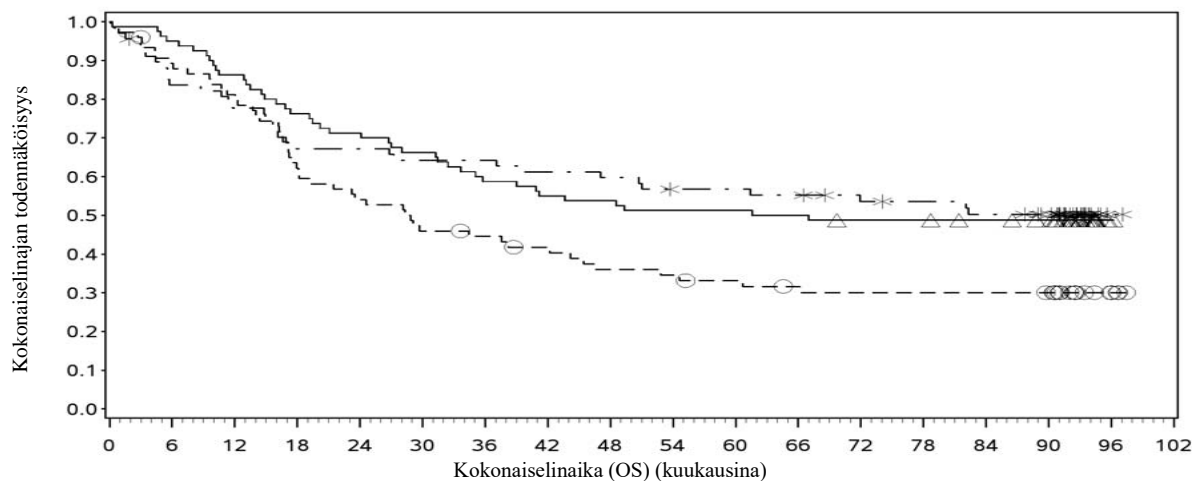
--○-- Ipilimumabi (tapahtumia: 157/202), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,40 kuukautta (13,70–22,51)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,51 (0,40–0,66)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,83 (0,64–1,07)

PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 5 %



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

68 56 52 45 45 43 43 41 40 37 37 36 33 32 30 27 1 –

Nivolumabi

80 76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 40 38 38 36 33 1 –

Ipilimumabi

75 66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 20 19 19 19 18 4 –

--*-- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 33/68), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: N.A. (39,06, N.A.)

—△— Nivolumabi (tapahtumia: 41/80), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 64,28 kuukautta (33,64–N.A.)

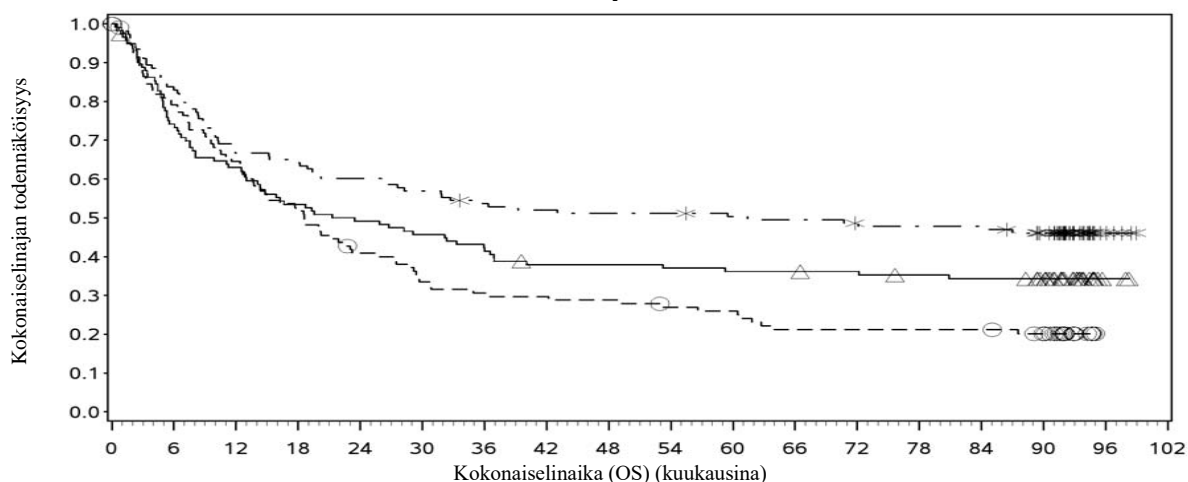
--○-- Ipilimumabi (tapahtumia: 51/75), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 28,88 kuukautta (18,10–44,16)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,61 (0,39–0,94)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,61 (0,41–0,93)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,99 (0,63–1,57)

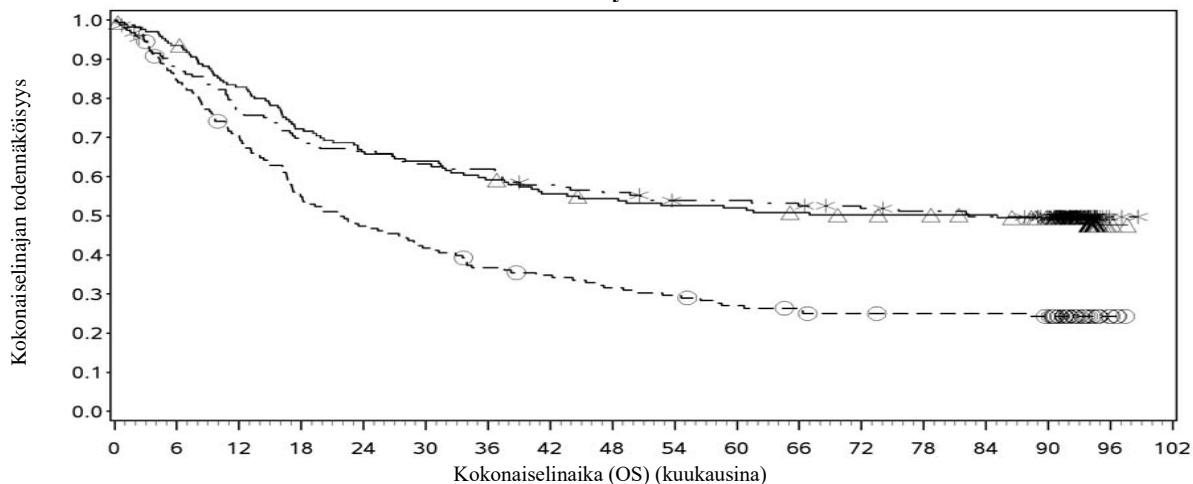
**Kuva 7: Kokonaiselinaika (OS) PD-L1-ilmentymittäin: 1 %:n raja-arvo (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika
PD-L1:n ilmentymistaso < 1 %**



Riskissä olevien määrä																		
Nivolumabi + ipilimumabi	123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	60	59	57	56	50	5	–	
Nivolumabi	117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	–
Ipilimumabi	113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	18	0	–	

- *--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 66/123), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 61,44 (26,45–N.A.)
 - △— Nivolumabi (tapahtumia: 76/117), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 23,46 kuukautta (13,01–36,53)
 - Ipilimumabi (tapahtumia: 87/113), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,56 kuukautta (13,67–23,20)
- Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,55 (0,40–0,76)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,77 (0,57–1,05)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,71 (0,51–0,99)

PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 %



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

- *--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 76/155), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 82,30 (39,06–N.A.)
 - △— Nivolumabi (tapahtumia: 86/171), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 85,09 kuukautta (39,00–N.A.)
 - Ipilimumabi (tapahtumia: 121/164), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 21,49 kuukautta (16,85–29,08)
- Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,52 (0,39–0,70)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,52 (0,39–0,69)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde 95 %:n luottamusväli): 1,01 (0,74–1,37)

Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden analyysin seuranta-aika oli vähintään 90 kuukautta. Vasteiden yhteenveto on taulukossa 10.

Taulukko 10: Objektiivinen vaste (CA209067)

	nivolumabi + ipilimumabi (n = 314)	nivolumabi (n = 316)	ipilimumabi (n = 315)
Objektiivinen vaste	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 %:n luottamusväli)	(52,6, 63,8)	(39,4–50,6)	(14,9, 23,8)
Ristitulosuhde (vs. ipilimumabi)	6,35	3,5	
(95 %:n luottamusväli)	(4,38, 9,22)	(2,49–5,16)	
Täydellinen vaste (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Osittainen vaste (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabiili tauti (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Vasteen kesto			
Mediaani (vaihteluväli), kuukausina	N.A. (69,1–N.A.)	90,8 (45,7–N.A.)	19,3 (8,8–47,4)
Osuus \geq 12 kuukauden keston kohdalla	68 %	73 %	44 %
Osuus \geq 24 kuukauden keston kohdalla	58 %	63 %	30 %
Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (95 %:n luottamusväli) kasvaimen PD-L1-ilmentymittain			
< 5 %	56 % (48,7, 62,5) n = 210	43 % (36, 49,8) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
\geq 5 %	72 % (59,9, 82,3) n = 68	59 % (47,2–69,6) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4, 62,7) n = 123	36 % (27,2, 45,3) n = 117	18 % (11,2, 26,0) n = 113
\geq 1 %	65 % (56,4, 72) n = 155	55 % (47,2–62,6) n = 171	20 % (13,7, 26,4) n = 164

Kummatkin nivolumabihoitoa sisältäneet tutkimushaarat osoittivat pelkkään ipilimumabihoitoon verrattuna merkitsevää etua etenemismuutoksen elinajan ja kokonaiselinajan sekä objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden suhteen. Havaitut etenemismuutoksen elinajan tulokset osoitettiin 18 kuukauden kohdalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden sekä kokonaiselinajan tulokset 28 kuukauden kohdalla tehdyssä seurannassa johdonmukaisesti kaikissa alaryhmissä, joihin sisältyi ECOG-suorituskykyluokka, BRAF-status, M-vaihe, ikä, aiempi aivometastaasi ja LDH lähtötilanteessa. Tämä havainto pysyi muuttumattomana kokonaiselinajan tulosten osalta seuranta-ajan ollessa vähintään 90 kuukautta.

Haittavaikutuksen vuoksi yhdistelmähoiton 28 kuukauden seuranta-ajan jälkeen keskeyttäneiden 131 potilaan objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 71 % (93/131), josta 20 % (26/131) saavutti täydellisen vasteen, eikä kokonaiselinajan mediaania saavutettu.

Kummallakin nivolumabihoitoa sisältäneellä tutkimushaaralla oli pelkkään ipilimumabihoitoon verrattuna parempi objektiivinen vaste PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta. Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudet olivat kaikilla PD-L1-ilmentymistasoilla korkeammat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kuin nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (taulukko 10) 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen parhaan saavutetun kokonaisvasteen, täydellisen vasteen, korreloidessa paremman eloonjäämisasteen kanssa.

Potilailla, joilla oli PD-L1 $\geq 5\%$ -ilmentymistason kasvain, vasteen mediaanikesto oli 78,19 kuukautta 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 18,07–N.A.), 77,21 kuukautta nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 26,25–N.A.) ja 31,28 kuukautta (vaihteluväli 6,08–N.A.) ipilimumabia saaneessa ryhmässä. Potilailla, joilla oli PD-L1 $< 5\%$ -ilmentymistason kasvain, vasteen mediaanikestoa ei saavutettu yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 61,93–N.A.). Vasteen mediaanikesto oli 90,84 kuukautta nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 50,43–N.A.) ja 19,25 kuukautta (vaihteluväli 5,32–47,44) ipilimumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä.

Kasvaimen vasteita ja etenemispäätettä elinaikaa sekä kokonaiselinaikaa koskevat merkitykselliset päätetapahtumat huomioon ottaen selkeää raja-arvoa PD-L1-ilmentymiselle ei voida luotettavasti määrittää. Tämän havainnollistavan usean satunnaismuuttujan analyysin tulosten perusteella voitiin tunnistaa potilaan ja kasvaimen erityispiirteitä (ECOG-suorituskykyluokka, M-vaihe, LDH lähtötilanteessa, BRAF-mutaatiostatus, PD-L1-status ja sukupuoli), joilla voi olla merkitystä eloonjäämisen kannalta.

Teho BRAF-statuksen mukaan:

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidolle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla PFS-mediaani oli 90 kuukauden seurannan jälkeen 16,76 kuukautta (95 %:n luottamusväli 8,28–32,0) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, PFS-mediaani oli 11,17 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,0–19,32). Nivolumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla PFS-mediaani oli 5,62 kuukautta (95 %:n luottamusväli 2,79–9,46) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, etenemispäätteen elinajan mediaani oli 8,18 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,13–19,55). Ipilimumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla etenemispäätteen elinajan mediaani oli 3,09 kuukautta (95 %:n luottamusväli 2,79–5,19) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, etenemispäätteen elinajan mediaani oli 2,83 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,76–3,06).

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidolle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 90 kuukauden seurannan jälkeen 67,0 % (95 %:n luottamusväli 57,0–75,9; n = 103), ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 54,0 % (95 %:n luottamusväli 47,1–60,9; n = 211). Nivolumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 37,87 % (95 %:n luottamusväli 28,2–48,1; n = 98), ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 48,2 % (95 %:n luottamusväli 41,4–55,0; n = 218). Ipilimumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 23,0 % (95 %:n luottamusväli 15,2, 32,5; n = 100) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 17,2 % (95 %:n luottamusväli 12,4, 22,9; n = 215).

Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä, ja nivolumabi-monoterapiaryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 45,5 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla ipilimumabi-monoterapiaryhmässä 24,6 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, oli yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 39,06 kuukautta, nivolumabi-monoterapiaryhmässä 34,37 kuukautta ja ipilimumabi-monoterapiaryhmässä 18,5 kuukautta. Kokonaiselinajan riskitehyyssuhteet olivat verrattaessa ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa nivolumabi-monoterapiaan BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla 0,66 (95 %:n luottamusväli 0,44–0,98) ja BRAF-villityypin potilailla 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,22).

Satunnaistettu faasin II tutkimus, ipilimumabi–nivolumabi ja ipilimumabi (CA209069)

CA209069 oli satunnaistettu, faasin II kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa ipilimumabi-monoterapiaan. Tutkimukseen osallistui 142 potilasta, joilla oli edennyt melanooma (jota ei voitu kirurgisesti poistaa tai joka oli metastasoinut). Sisäänottokriteerit olivat samanlaiset kuin tutkimuksessa CA209067 ja primaarianalyysi potilaiden BRAF-villityypin melanoomasta oli samanlainen (77 %:lla potilaista). Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 61 % (95 %:n luottamusväli 48,9, 72,4) yhdistelmähoitoryhmässä (n = 72), kun se ipilimumabi-monoterapiaryhmässä (n = 37) oli 11 % (95 %:n luottamusväli 3,0, 25,4).

Arvioidut 2 ja 3 vuoden kokonaiselinaikaluvut olivat yhdistelmähoitoryhmässä (n = 73) 68 % (95 %:n luottamusväli 56, 78) ja 61 % (95 %:n luottamusväli 49, 71) ja ipilimumabi-monoterapiaryhmässä (n = 37) 53 % (95 %:n luottamusväli 36, 68) ja 44 % (95 %:n luottamusväli 28, 60).

Munuaiskarsinooma

Satunnaistettu faasin III tutkimus, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito vs. sunitinibi (CA209214)

Ipilimumabin (1 mg/kg) ja nivolumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa edenneen/metastasoituneen munuaiskarsinooman hoidossa arvioitiin satunnaistetussa faasin III avoimessa tutkimuksessa (CA209214). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton, edennyt tai metastasoitunut kirkassoluinen munuaiskarsinooma. Tehon arviointiin ensisijaisesti käytettävässä potilasjoukossa oli kohtalaisen/huonon ennusteen potilaita, joilla oli vähintään 1 tai useampi International Metastatic RCC Database Consortiumin (IMDC) kriteerien mukaisista kuudesta prognostisesta riskitekijästä (alle vuosi ensimmäisestä munuaiskarsinoomadiagnoosista satunnaistamiseen, Karnofskyn asteikolla pisteitä < 80 %, viitearvon alarajaa matalampi hemoglobiini, korjattu kalsiumpitoisuus yli 10 mg/dl, viitearvon ylärajaa korkeampi trombosyyttien määrä ja viitearvon ylärajaa korkeampi neutrofiilien määrä). Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli Karnofskyn asteikolla pisteitä < 70 %, sekä potilaat joilla oli tai joilla oli ollut aivometastaaseja, aktiivinen autoimmunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Potilaat stratifioitiin IMDC:n prognostisen pistemäärän ja esiintymispaikan mukaan.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 1 096 potilasta, joista 847 potilaalla oli kohtalaisen/huonon ennusteen munuaiskarsinooma. Potilaille annettiin joko 1 mg/kg ipilimumabia (n = 425) laskimoon 30 minuutin kuluessa sekä 3 mg/kg nivolumabia laskimoon 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko yhteensä 4 annosta, minkä jälkeen annettiin nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg:n annoksena joka toinen viikko tai 50 mg/vrk sunitinibia (n = 422) suun kautta neljän viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin aina kahden viikon tauko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin ensimmäisen kerran 12 viikkoa satunnaistamisen jälkeen, sen jälkeen ensimmäisen vuoden ajan joka kuudes viikko ja sen jälkeen joka kahdestoista viikko taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä. Hoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija määritteli, että potilaalle on kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä ja hän sietää hoitoa. Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat kokonaiselinaika, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus ja etenemisvapaa elinaika riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioimana kohtalaisen/huonon ennusteen potilailla.

Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli 21–85). 38 % potilaista oli ≥ 65 vuotta ja 8 % oli ≥ 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli miehiä (73 %) ja valkoihoisia (87 %). 31 %:lla potilaista lähtötason Karnofskyn suorituskykyasteet (KPS) olivat 70–80 % ja 69 %:lla potilaista 90–100 %. Ajan mediaani ensimmäisestä diagnoosista satunnaistamiseen oli 0,4 vuotta sekä ryhmässä, joka sai 1 mg/kg ipilimumabia ja 3 mg/kg nivolumabia, että ryhmässä, joka sai sunitinibia. Ipilimumabia ja nivolumabia saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 7,9 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 21,4⁺ kuukautta) ja sunitinibia saaneiden 7,8 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 20,2⁺ kuukautta). Ipilimumabi- ja nivolumabihoitoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen 29 %:lla potilaista.

Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden tehoon liittyvät tulokset esitetään taulukossa 11 (primaarianalyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 17,5 kuukautta ja vähintään 60 kuukautta) sekä kuvassa 8 (seuranta-aika vähintään 60 kuukautta). Vähintään 60 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn ylimääräisen deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä alkuperäisen primaarianalyysin kanssa.

Taulukko 11: Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden tehoon liittyvät tulokset (CA209214)

	nivolumabi + ipilimumabi (n = 425)	sunitinibi (n = 422)
Primaarianalyysi Seuranta-aika vähintään: 17,5 kuukautta		
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumat	140 (33 %)	188 (45 %)
Riskitiheyssuhde ^a (99,8 %:n luottamusväli) p-arvo ^{b, c}		0,63 (0,44, 0,89) < 0,0001
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Osuus (95 %:n luottamusväli)		
6 kuukauden kohdalla	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
12 kuukauden kohdalla	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Etenemisvapaa elinaika		
Tapahtumat	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Riskitiheyssuhde ^a (99,1 %:n luottamusväli) p-arvo ^{b, h}		0,82 (0,64, 1,05) 0,0331
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Vahvistettu objektiivinen vaste (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 %:n luottamusväli)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (95 %:n luottamusväli) ^d p-arvo ^{e, f}		16,0 (9,8, 22,2) < 0,0001
Täydellinen vaste (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Osittainen vaste (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabiili tauti (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Vasteen keston mediaani^g		
Kuukausina (vaihteluväli)	NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺)
Vasteen saavuttamisajan mediaani		
Kuukausina (vaihteluväli)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)

	nivolumabi + ipilimumabi (n = 425)	sunitinibi (n = 422)
Päivitetty analyysi*		
Seuranta-aika vähintään: 60 kuukautta		
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumat	242 (57 %)	282 (67 %)
Riskitiheysuhde ^a		0,68
95 %:n luottamusväli		(0,58, 0,81)
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Osuus (95 %:n luottamusväli)		
24 kuukauden kohdalla	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
36 kuukauden kohdalla	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
48 kuukauden kohdalla	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
60 kuukauden kohdalla	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Etenemisvapaa elinaika		
Tapahtumat	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Riskitiheysuhde ^a		0,73
95 %:n luottamusväli		(0,61, 0,87)
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Vahvistettu objektiivinen vaste (BICR)		
(95 %:n luottamusväli)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (95 %:n luottamusväli) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Täydellinen vaste (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Osittainen vaste (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabiili tauti (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Vasteen keston mediaani^g		
Kuukausina (vaihteluväli)	NE (50,89–NE)	19,38 (15,38–25,10)
Vasteen saavuttamisajan mediaani		
Kuukausina (vaihteluväli)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Perustuen ositettuun verrannollisten riskitiheyksien malliin.

^b Perustuen ositettuun log-rank-merkitsevyydestiin.

^c Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,002:een.

^d Osajoukkojen suhteen korjattu ero.

^e Perustuen ositettuun DerSimonian–Lairdin testiin.

^f Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,001:een.

^g Laskettu Kaplan–Meierin menetelmällä.

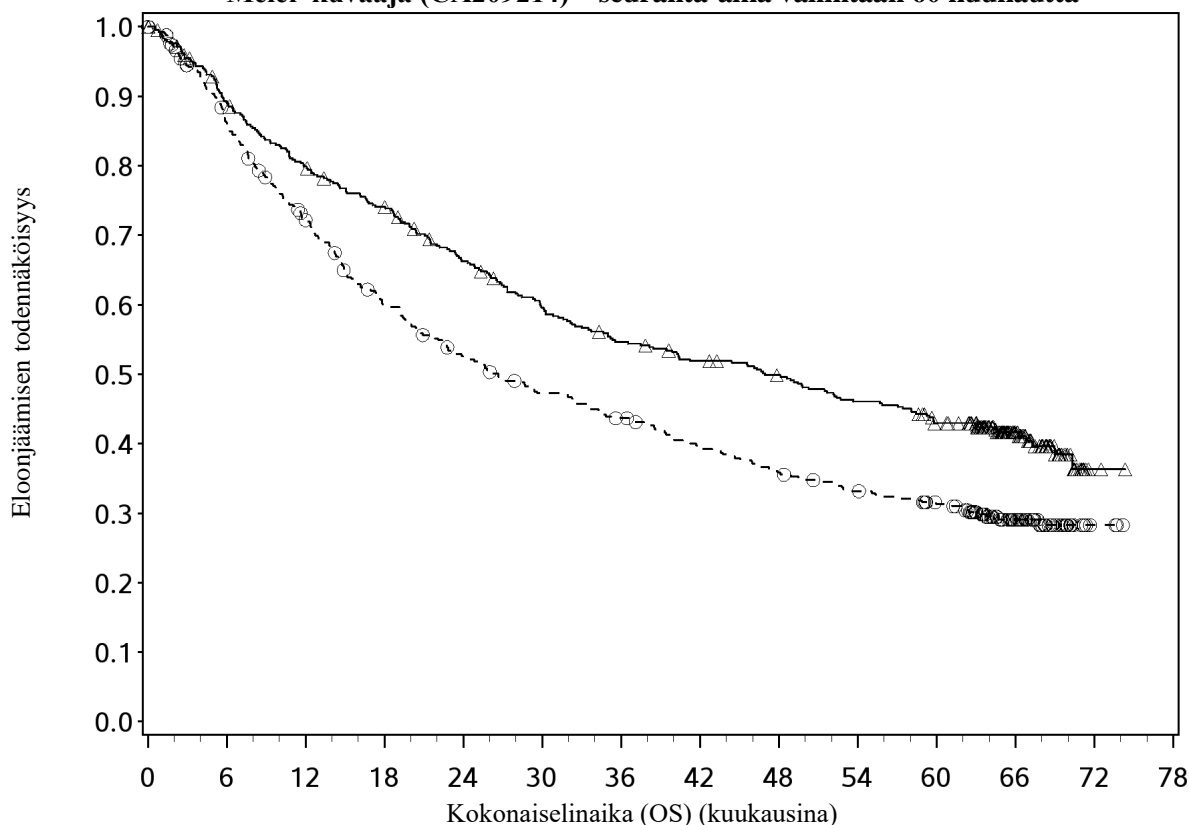
^h Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,009:een.

^{+,**} tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

NE = non-estimable, ei arvioitavissa

* Deskriptiivinen analyysi perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 26.2.2021.

Kuva 8: Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209214) – seuranta-aika vähintään 60 kuukautta



Riskissä olevien määrä

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

—△— Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 242/425), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 46,95 (35,35, 57,43)
 ---○--- Sunitinibi (tapahtumia: 282/422), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 26,64 (22,08, 33,54)

Kokonaiselinajan päivitetty deskriptiivinen analyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 kuukautta. Analyysihetkellä riskitiheysuhde oli 0,66 (99,8 %:n luottamusväli: 0,48–0,91), ja tapahtumia oli yhdistelmähoitohaarassa 166/425 ja sunitinibihaarassa 209/422. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla kohtalaisen/huonon ennusteen potilailla kokonaiselinajan hyöty oli sunitinibia saaneita parempi riippumatta kasvainten PD-L1:n ilmentymisasteesta. PD-L1:n ilmentymistason ollessa ≥ 1 % ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu, ja sunitinibiryhmässä se oli 19,61 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,52; 95 %:n luottamusväli: 0,34, 0,78). PD-L1:n ilmentymistason ollessa < 1 % ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 34,7 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 32,2 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,70; 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,92).

CA209214-tutkimuksessa satunnaistettiin IMDC:n kriteerien mukaisesti lisäksi 249 hyvän ennusteen potilasta saamaan joko ipilimumabia ja nivolumabia ($n = 125$) tai sunitinibia ($n = 124$). Näitä potilaita ei arvioitu osana tehon arviointiin ensisijaisesti käytettyä potilasjoukkoa. Kun seuranta-aika oli vähintään 24 kuukautta, kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli ipilimumabia ja nivolumabia saaneilla hyvän ennusteen potilailla sunitinibiin verrattuna 1,13 (95 %:n luottamusväli: 0,64, 1,99; $p = 0,6710$). Kun seuranta-aika oli vähintään 60 kuukautta, kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,65, 1,37).

Ipilimumabin yhteiskäytöstä nivolumabin kanssa ei ole tietoa munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa potilailla, joilla on ainoastaan ei-kirkassoluinen histologinen kasvaintyyppi.

CA209214-tutkimuksessa 8 % kaikista kohtalaisen/huonon ennusteen potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita, ja koko potilasjoukkoon verrattuna tässä alaryhmässä ipilimumabi–nivolumabi-hoito vaikutti lukumääräisesti vähemmän kokonaiselinaikaan (riskitiheysuhde 0,97, 95 %:n luottamusväli: 0,48, 1,95), kun seuranta-aika oli vähintään 17,5 kuukautta. Koska alaryhmä oli pieni, sen tiedoista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito

Satunnaistettu faasin 3 tutkimus ipilimumabista yhdistelmähoitona nivolumabin ja kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson kanssa vs. neljä platinapohjaista kemoterapiajaksoa (CA2099LA)

Kuuden viikon välein annetun ipilimumabin (1 mg/kg) ja kolmen viikon välein annetun nivolumabin (360 mg) sekä kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa faasin 3 avoimessa tutkimuksessa (CA2099LA). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu ei-levyepiteeliperäinen tai levyepiteeliperäinen IV asteen tai uusiutunut ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (International Association for the Study of Lung Cancer -yhdistyksen 7:n luokittelun mukaisesti), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja jotka eivät olle saaneet aiempaa syöpähoitoa (mukaan lukien EGFR:n ja ALK:n estäjät). Potilaan kasvaimen PD-L1-status ei vaikuttanut tutkimukseen mukaan ottamiseen.

Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli herkistäviä EGFR-mutaatioita tai ALK:n translokaatioita, aktiivinen (hoitamaton) aivojen etäpesäke, karsinomatoottinen aivokalvotulehdus, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Ne potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa aivojen etäpesäkkeisiin, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos heidän neurologinen tilansa palautui lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen ottamista ja jos he eivät joko saaneet lainkaan kortikosteroideja tai saivat vakaata tai pienentyvää annosta, joka vastasi < 10 mg:aa prednisonia vuorokaudessa. Satunnaistaminen stratifioitiin histologian (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen), kasvaimen PD-L1-ilmentymistason (≥ 1 % vs. < 1 %) ja sukupuolen (mies vs. nainen) mukaan.

Kaikkiaan 719 potilaista satunnaistettiin saamaan joko ipilimumabin, nivolumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa (n = 361) tai platinapohjaista kemoterapiaa (n = 358). Ipilimumabin, nivolumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat ipilimumabia 1 mg/kg laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko yhdessä nivolumabin kanssa, jota he saivat 360 mg laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, sekä platinapohjaisen kemoterapian kanssa, jota annettiin joka kolmas viikko kahden hoitajakson ajan. Kemoterapiaryhmän potilaat saivat platinapohjaista kemoterapiaa, jota annettiin kolmen viikon välein neljän hoitajakson ajan; ne potilaat, joiden syöpä oli ei-levyepiteeliperäinen, saattoivat saada valinnaista pemetreksedi-ylläpitohoitoa.

Platinapohjainen kemoterapia koostui karboplatiinista (AUC 5 tai 6) ja pemetreksedistä (500 mg/m²); tai sisplatiinista (75 mg/m²) ja pemetreksedistä (500 mg/m²) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon; tai karboplatiinista (AUC 6) ja paklitakselista (200 mg/m²) levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisen jälkeenkin, jos potilas oli kliinisesti stabiili ja jos tutkija arvioi, että potilas sai hoidosta kliinistä hyötyä. Potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisen tutkimushoidon saamisen jälkeen ensimmäisten 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 12 viikon välein, kunnes tauti eteni tai tutkimushoito lopetettiin.

CA2099LA-tutkimuksen kaikkien ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 26–86). 51 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 10 % oli ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilasta oli valkoihoisia (89 %) ja miehiä (70 %). Lähtötason ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (31 %) tai 1 (68 %). 57 %:lla potilaista PD-L1 oli ≥ 1 % ja 37 %:lla PD-L1

oli < 1 %. 31 %:lla histologia oli levyepiteeliperäinen ja 69 %:lla ei-levyepiteeliperäinen. 17 %:lla oli aivojen etäpesäkkeitä, ja 86 % oli entisiä/nykyisiä tupakoitsijoita. Kukaan potilaista ei ollut saanut aiempaa immunoterapiaa.

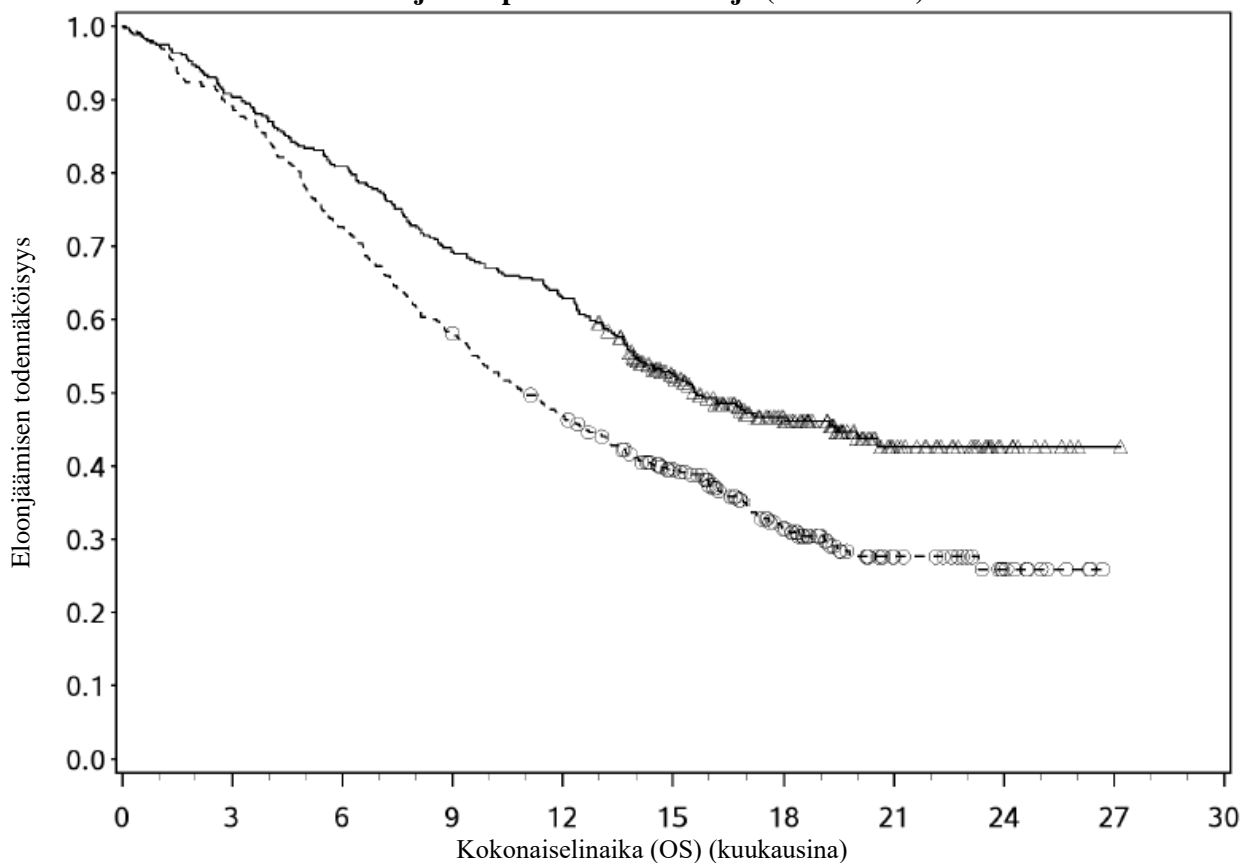
CA2099LA-tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika. Tehon muita päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS), objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja vasteen kesto BICR:n arvioimana.

Tutkimuksen ennalta määritetty välianalyysi, joka tehtiin, kun 351 tapahtumaa oli todettu (87 % lopullisen analyysin tapahtumien suunnitellusta määrästä), osoitti tilastollisesti merkitsevää etua kokonaiselinajassa, etenemisvapaassa elinajassa ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa potilailla, jotka saivat ipilimumabin, nivolumabin, ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain platinapohjaista kemoterapiaa. Kokonaiselinajan seuranta-aika oli vähintään 8,1 kuukautta.

Tehon tulokset esitetään kuvassa 9 (päivitetty kokonaiselinajan analyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 12,7 kuukautta) ja taulukossa 12 (primaarianalyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 8,1 kuukautta).

Tehon päivitetty analyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 12,7 kuukautta (ks. kuva 9). Analyysihetkellä kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,55, 0,80) ja etenemisvapaan elinajan riskitiheysuhde oli 0,68 (95 %:n luottamusväli: 0,57, 0,82).

Kuva 9: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA2099LA)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia		Riskissä olevien määrä										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0	0	
Kemoterapia		358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

- △— Nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia (tapahtumia: 190/361), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 15,64 (13,93, 19,98)
- Kemoterapia (tapahtumia: 242/358), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 10,91 (9,46, 12,55)

Taulukko 12: Tehoon liittyvät tulokset (CA2099LA)

	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia (n = 361)	kemoterapia (n = 358)
Elossa olleiden osuus		
Tapahtumat	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Riskitiheysuhde (96,71 %:n luottamusväli) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^b	0,0006	
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia (n = 361)	kemoterapia (n = 358)
Etenemisvapaa elin aika		
Tapahtumat	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Riskitiheysuhde (97,48 %:n luottamusväli) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^c		0,0001
Mediaani (kuukautta) ^d (95 %:n luottamusväli)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Kokonaishoitovaste^e		
(95 %:n luottamusväli)	136 (37,7 %) (32,7, 42,9)	90 (25,1 %) (20,7, 30,0)
Stratifioitu CMH-testin p-arvo ^f		0,0003
Täydellinen vaste (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Osittainen vaste (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Vasteen kesto		
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
%, kun kesto oli \geq 6 kuukautta ^g	74	41

^a Perustuu ositettuun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0329:een tätä välianalyysia varten.

^c p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0252:een tätä välianalyysia varten.

^d Kaplan–Meier-arvio.

^e Osuus täydellisellä tai osittaisella vasteella; luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

^f p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0025:een tätä välianalyysia varten.

^g Perustuu Kaplan–Meierin arvioihin vasteen kestosta.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 28,8 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 41,1 % kemoterapiaa saaneista. Potilaat saivat myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-PD-L1-hoitoa ja anti-CTLA-4-hoitoa) seuraavasti: 3,9 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 27,9 % kemoterapiaa saaneista.

CA2099LA-tutkimuksessa kemoterapiaan liittyvä alaryhmien deskriptiivinen analyysi osoitti kokonaiselinajakyötyä potilailla, joita hoidettiin ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidolla ja joilla histologia oli levyepiteeliperäinen (riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) ja joilla histologia oli ei-levyepiteeliperäinen (riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Taulukossa 13 on yhteenveto tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan.

Taulukko 13: Tehoon liittyvät tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan (CA2099LA)

	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia	kemo- terapia	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia	kemo- terapia	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia	kemo- terapia	ipilimumabi + nivolumabi + kemoterapia	kemo- terapia
	PD-L1:n ilmentymistaso < 1 % (n = 264)		PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 % – 49 % (n = 233)		PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 50% (n = 173)	
Kokonais- elinajan riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)^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)	
Etenemismäärän elinajan riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)^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)	
Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus, %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Riskitiheysuhde perustuu ei-stratifioitun Coxin suhteellisen vaaran malliin

Yhteensä 70 ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavaa ≥ 75-vuotiasta potilasta otettiin mukaan CA2099LA-tutkimukseen (37 potilasta ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 33 potilasta kemoterapiaa saaneiden ryhmässä). Tutkimuksen tässä alaryhmässä todettiin ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla kokonaiselinajan riskitiheysuhde 1,36 (95 %:n luottamusväli: 0,74, 2,52) ja etenemismäärän elinajan riskitiheysuhde 1,12 (95 %:n luottamusväli: 0,64, 1,96) verrattuna kemoterapiaa saaneisiin. Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 27,0 % ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 15,2 % kemoterapiaa saaneiden ryhmässä. 43 %:lla potilaista, jotka olivat ≥ 75-vuoden ikäisiä, ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoito lopetettiin. Tietoa ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta tässä potilasjoukossa on vain vähän.

Alaryhmäanalyysissä todettiin pienentynyt elinaikahyöty ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla verrattuna kemoterapiaa saaneisiin potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet. Pienen potilasmäärän vuoksi näistä tiedoista ei voida kuitenkaan tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus: ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito vs. kemoterapia (CA209743)

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoidon (ipilimumabia 1 mg/kg kuuden viikon välein ja nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209743). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu ja aiemmin hoitamaton keuhkopussin pahanlaatuinen mesotelioma, jonka histologia oli epiteloidinen tai ei-epiteloidinen; joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja jotka eivät olleet saaneet palliatiivista sädehoitoa 14 vuorokauden sisällä ensimmäisen tutkimushoidon saannista. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta.

Tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin potilaat, joilla oli primitiivinen vatsakalvon, sydänpussin, kiveksen tai tuppikalvon mesotelioma, interstitiaalinen keuhkosairaus, aktiivinen autoimmunisairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai aivojen etäpesäke (ellei etäpesäkettä ollut poistettu kirurgisesti tai hoidettu stereotaktisella sädehoidolla siten, ettei etäpesäke ollut kasvanut kolmeen kuukauteen ennen tutkimukseen ottamista). Satunnaistaminen stratifioitiin

histologian (epiteloidinen vs. sarkomatoidinen tai sekamuotoinen histologinen alatyypipi) ja sukupuolen (miehet vs. naiset) mukaan.

Yhteensä 605 potilasta satunnaistettiin saamaan joko ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (n = 303) tai kemoterapiaa (n = 302). Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoryhmän potilaat saivat 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon annosteltuna 30 minuutien kuluessa joka kuudes viikko ja 3 mg/kg nivolumabia laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka toinen viikko enintään kahden vuoden ajan. Kemoterapiaryhmän potilaat saivat enintään 6 hoitojaksoa kemoterapiaa (yksi hoitojakso oli 21 päivää). Kemoterapia koostui sisplatiinista (75 mg/m²) ja pemetreksedistä (500 mg/m²) tai karboplatiinista (5 AUC) ja pemetreksedistä (500 mg/m²).

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai kunnes ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta tai enintään 24 kuukauden ajan. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisen jälkeenkin, jos potilas oli kliinisesti stabiili ja jos tutkija arvioi, että potilas sai hoidosta kliinistä hyötyä. Potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisen tutkimushoidon saamisen jälkeen ensimmäisten 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 12 viikon välein, kunnes tauti eteni tai tutkimushoito lopetettiin.

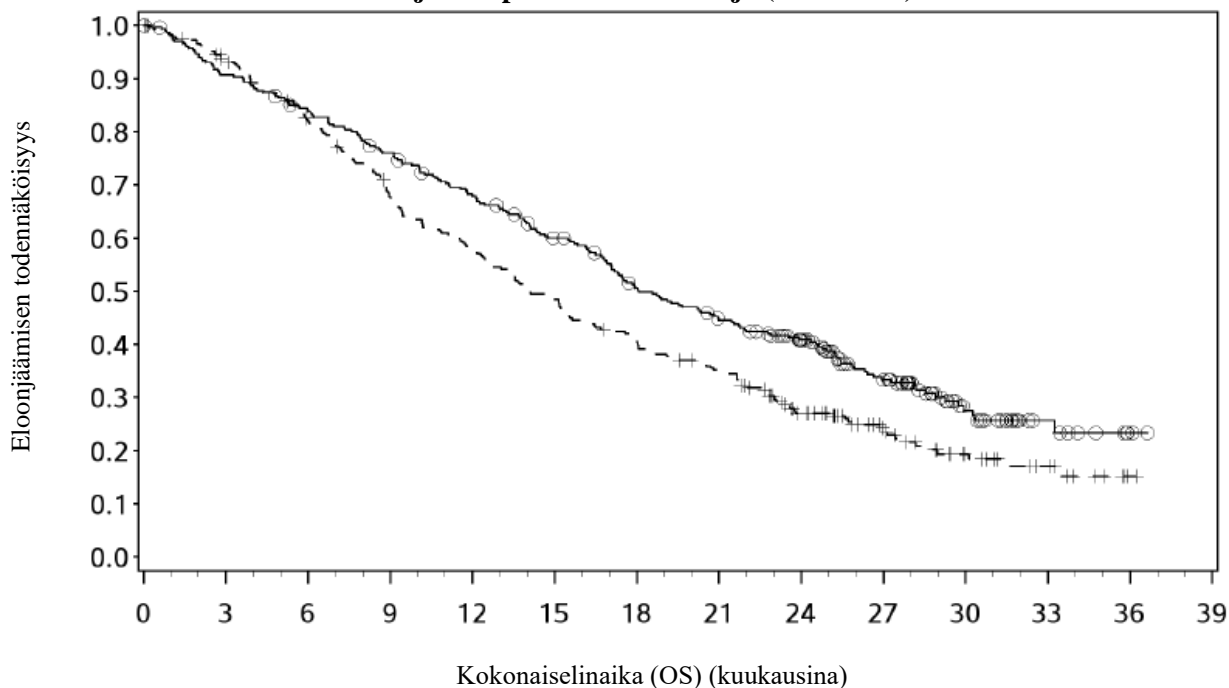
CA209743-tutkimuksen kaikkien ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 25–89). 72 prosenttia potilaista oli ≥ 65-vuotiaita ja 26 prosenttia ≥ 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (85 %) ja miehiä (77 %). Lähtötason ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (40 %) tai 1 (60 %). 80 prosentilla potilaista PD-L1 oli ≥ 1 % ja 20 prosentilla PD-L1 oli < 1 %. 75 prosentilla histologia oli epiteloidinen ja 25 prosentilla ei-epiteloidinen.

CA209743-tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika. Keskeisiä toissijaisia päätapahtumia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS), objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioima vasteen kesto, jonka arvioinnissa hyödynnettiin keuhkopussin mesotelioomaa varten muokattuja kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerejä (RECIST). Toissijaisten päätapahtumien deskriptiiviset analyysit esitetään taulukossa 14.

Kemoterapiaan verrattuna tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevää hyötyä kokonaiselinajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa. Tulos perustui ennaltamääritelyyn välianalyysiin, jossa arvioitiin 419 tapahtumaa (89 % suunnitellusta loppuanalyysin tapahtumien määrästä). Kokonaiselinajan seuranta-aika oli vähintään 22 kuukautta.

Tulokset tehosta esitetään kuvassa 10 ja taulukossa 14.

Kuva 10: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209743)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

—○— Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 200/303), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 219/302), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 14,09 (12,45, 16,23)

Taulukko 14: Tehoon liittyvät tulokset (CA209743)

	ipilimumabi + nivolumabi (n = 303)	kemoterapia (n = 302)
Kokonaiselinaika (OS)		
Tapahtumat	200 (66 %)	219 (73 %)
Riskitiheysuhde (96,6 %:n luottamusväli) ^a	0,74 (0,60, 0,91)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^b	0,002	
Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla ^c	41 % (35,1, 46,5)	27 % (21,9, 32,4)
Etenemisvapaa elinaika		
Tapahtumat	218 (72 %)	209 (69 %)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	1,0 (0,82, 1,21)	
Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
Kokonaishoitovaste	40 %	43 %
(95 %:n luottamusväli)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Täydellinen vaste (CR)	1,7 %	0
Osittainen vaste (PR)	38 %	43 %

	ipilimumabi + nivolumabi (n = 303)	kemoterapia (n = 302)
Vasteen kesto		
Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (5,3, 7,1)

^a Stratifioitu Coxin suhteellisen vaaran malli.

^b p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0345:een tätä välianalyysiä varten.

^c Kaplan–Meier-arvio.

Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 44,2 prosenttia yhdistelmähoitoa saaneista ja 40,7 prosenttia kemoterapiaa saaneista. Potilaat saivat myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-PD-L1-hoitoa ja anti-CTLA-4-hoitoa) seuraavasti: 3,3 prosenttia yhdistelmähoitoa saaneista ja 20,2 prosenttia kemoterapiaa saaneista.

Taulukossa 15 on yhteenveto tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista histologian mukaan ja mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella.

Taulukko 15: Tulokset tehosta histologian mukaan (CA209743)

	Epiteloidinen (n = 471)		Ei-epiteloidinen (n = 134)	
	ipilimumabi + nivolumabi (n = 236)	kemoterapia (n = 235)	ipilimumabi + nivolumabi (n = 67)	kemoterapia (n = 67)
Kokonaiselinaika (OS)				
Tapahtumat	157	164	43	55
Riskitiheysuhde (95%:n luottamusväli) ^a	0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)	
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Etenemisvapaa elinaika				
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^a	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Kokonaishoitovaste	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95 %:n luottamusväli) ^b	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
Vasteen kesto	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N.A.)	(2,79, 7,03)

^a Riskitiheysuhde perustuu ei-stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

^c Mediaani laskettu Kaplan–Meierin menetelmän avulla.

Taulukossa 16 on yhteenveto tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella kasvaimen lähtötason PD-L1-ilmentymistason mukaan.

Taulukko 16: Tehoon liittyvät tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan (CA209743)

	PD-L1:n ilmentymistaso < 1 % (n = 135)		PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumabi + nivolumabi (n = 57)	kemoterapia (n = 78)	ipilimumabi + nivolumabi (n = 232)	kemoterapia (n = 219)
Kokonaiselinaika (OS)				
Tapahtumat	40	58	150	157
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^a		0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^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)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Etenemisivapaa elinaika				
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^a		1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^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)
Kokonaishoitovaste (95 %:n luottamusväli) ^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 Riskitiheysuhde perustuu ei-stratifioitua Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Mediaani laskettu Kaplan–Meierin menetelmän avulla.

^c Luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

CA209743-tutkimukseen osallistui yhteensä 157 keuhkopussin pahanlaatuista mesotelioomaa sairastavaa ≥ 75-vuotiasta potilasta (78 ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 79 kemoterapiaryhmässä). Tässä alaryhmässä kokonaiselinajan riskitiheysuhde ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli 1,02 (95 %:n luottamusväli: 0,70, 1,48) kemoterapiaryhmään verrattuna. Tutkimuksessa todettiin, että 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla ilmeni enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin kaikilla ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla ja että 75-vuotiaat ja tätä vanhemmat keskeyttivät hoidon haittavaikutusten takia useammin kuin kaikki ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneet potilaat (ks. kohta 4.8). Alaryhmäanalyysin havainnollistavan luonteen vuoksi luotettavia johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä.

dMMR- tai MSI-H-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Ipilimumabi 1 mg/kg- ja nivolumabi 3 mg/kg -yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa dMMR- ja MSI-H-tyyppisen metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa arvioitiin yksihaarisessa avoimessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (CA209142).

Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli paikallisesti määritetty dMMR- tai MSI-H-status ja joiden tauti oli edennyt aiemman fluoropyrimidiini- ja oksaliplatiinihoidon tai irinotekaanihoidon aikana tai sen jälkeen tai jotka eivät olleet sietäneet fluoropyrimidiini- ja oksaliplatiinihoitoa tai irinotekaanihoitoa. Niillä potilailla, joiden viimeisin aiempi hoito oli liitännäishoito, taudin oli pitänyt edetä hoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä liitännäishoitona annetusta kemoterapiasta. Potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1, ja heidät otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta. Potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, aktiivinen autoimmunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois tutkimuksesta.

Yhteensä 119 potilasta sai joka kolmas viikko neljän annoksen ajan yhdistelmähoitoa, jossa ipilimumabia 1 mg/kg annosteltiin laskimoon 90 minuutin ajan ja nivolumabia 3 mg/kg annosteltiin laskimoon 60 minuutin ajan. Tämän jälkeen potilaille annettiin nivolumabia monoterapiana 3 mg/kg joka toinen viikko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (RECIST) version 1.1 mukaisesti ensimmäisen 24 viikon ajan joka 6. viikko ja tämän jälkeen joka 12. viikko. Ensisijainen muuttuja oli tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR). Toissijaisia muuttujia olivat riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus ja niiden potilaiden määrä, joilla sairaus saatiin hallintaan. Vasteen kesto ja vasteen saavuttamisaika sisältyivät objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden analyysiin. Havainnollistavia (eksploratiivisia) muuttujia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OR).

Potilaiden mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 21–88). Potilaista 32 % oli iältään 65-vuotiaita ja 9 % oli iältään 75-vuotiaita. Potilaista 59 % oli miehiä ja 92 % valkoihoisia. Lähtötason ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45 %) tai 1 (55 %). Potilaista 25 %:lla oli BRAF-mutaatioita, 37 %:lla oli KRAS-mutaatioita ja 12 %:lla mutaatiostatus oli tuntematon. 119:stä hoidetusta potilaasta 109 oli saanut aiempaa fluoropyrimidiinipohjaista kemoterapiaa metastaattiseen tautiin ja 9 liittänäishoitona. Ennen tutkimukseen osallistumista kaikista 119:sta hoitoa saaneesta potilaasta 118 potilasta (99 %) oli saanut fluorourasiilia, 111 potilasta (93 %) oli saanut oksaliplatiinia, 87 potilasta (73 %) oli saanut irinotekania osana aiempia hoitoja ja 82 potilasta (69 %) oli saanut aiempaa fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanihoitoa. 23 % potilaista oli saanut aiemmin yhtä hoitoa, 36 % kahta hoitoa, 24 % kolmea hoitoa ja 16 % neljää tai useampaa hoitoa. 29 % potilaista oli saanut EGFR:n estäjää.

Tulokset tehosta (seuranta-aika vähintään 46,9 kuukautta; seuranta-ajan mediaani 51,1 kuukautta) esitetään taulukossa 17.

Taulukko 17: Tulokset tehosta (CA209142) MSI-H- tai dMMR-tyyppistä kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla*

	ipilimumabi + nivolumabi (n = 119)
Vahvistettu objektiivinen vaste, n (%)	77 (64,7)
(95 %:n luottamusväli)	(55,4, 73,2)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	15 (12,6)
Osittainen vaste (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabiili tauti (SD), n (%)	25 (21,0)
Vasteen kesto	
Mediaani (vaihteluväli) kuukausina	NR (1,4, 58,0+)
Vasteen saavuttamisajan mediaani	
Kuukausina (vaihteluväli)	2,8 (1,1, 37,1)

* tutkijan arvion mukaan

"""" tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa

NR = ei saavutettu

BICR:n arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 61,3 % (95 %:n luottamusväli: 52,0, 70,1), mukaan lukien täydellisen vasteen osuus 20,2 % (95 %:n luottamusväli: 13,4, 28,5), osittaisen vasteen osuus 41,2 % (95 %:n luottamusväli: 32,2, 50,6) ja stabiilin taudin raportoitu osuus 22,7 %. BICR:n arviot olivat yleisesti ottaen yhteneviä tutkijan arvion kanssa. Vahvistettuja vasteita havaittiin kasvaimen BRAF- tai KRAS-mutaatiostatuksesta ja PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta.

119 potilaasta 11 (9,2 %) oli \geq 75-vuotiaita. Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus \geq 75-vuotiailla potilailla oli 45,5 % (95 %:n luottamusväli: 16,7, 76,6).

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Satunnaistettu faasin 3 tutkimus ipilimumabista yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa vs. kemoterapia ensilinjan hoitona (CA209648)

Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa avoimessa faasin 3 tutkimuksessa (CA209648). Tutkimukseen osallistui aikuisia potilaita (18-vuotiaita tai tätä vanhempia), joilla oli aiemmin hoitamaton, leikkaukseen soveltumaton, edennyt, uusiutunut tai etäpesäkkeinen ruokatorven levyepiteelikarsinooma (OSCC). Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvainsolujen PD-L1-statuksesta, ja kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen määritettiin PD-L1 IHC 28-8 pharmDx -testausmenetelmän avulla. Potilailla piti olla ruokatorven levyepiteelikarsinooma tai adenoskvamoosi karsinooma, jota ei voitu hoitaa kemosädehoidolla ja/tai leikkauksella. Aikaisempi liitännäishoitoa, esiliitännäishoitoa tai definitiivisenä hoitona annettu kemoterapia, sädehoito tai kemosädehoito sallittiin, jos se oli annettu osana parantavassa tarkoituksessa annettua hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat, joiden lähtötason suorituskykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli oireisia aivometastaaseja tai aktiivinen autoimmuunisairaus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja tai immunosuppressiivisia lääkkeitä tai joilla oli suuri riski verenvuodolle tai fistelille kasvaimen havaittavan invaasion ruokatorven kasvainta lähellä oleviin elimiin aiheuttamana, suljettiin pois tutkimuksesta. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvainsolujen PD-L1-statuksen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ tai määrittämätön), alueen (Itä-Aasia vs. muu Aasia vs. muu maailma), ECOG-suorituskykyluokan (0 vs. 1) ja metastaaseja sisältävien elinten lukumäärän (≤ 1 vs. ≥ 2) mukaan.

Yhteensä 649 potilasta satunnaistettiin saamaan joko ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa ($n = 325$) tai kemoterapiaa ($n = 324$). Näistä potilaista 315 potilaalla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$; 158 potilaalla ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoiton ryhmässä ja 157 potilaalla kemoterapiaryhmässä. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoryhmässä olleet potilaat saivat ipilimumabia 1 mg/kg kuuden viikon välein ja nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein. Kemoterapiaryhmässä olleet potilaat saivat fluorourasiilia 800 mg/m²/vrk laskimoon päivästä 1 päivään 5 (5 päivän ajan) ja sisplatiinia 80 mg/m² laskimoon päivänä 1 (4 viikon jaksosta). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai kunnes ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta tai enintään 24 kuukauden ajan. Potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa.

Hoitoryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Potilasryhmässä, jossa kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$, iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 26–85), 8,2 % oli 75-vuotiaita, 81,8 % oli miehiä, 73,1 % oli aasialaisia ja 23,3 % oli valkoihoisia. Potilaiden ruokatorven levyepiteelikarsinooma (98,9 %) tai adenoskvamoosi karsinooma (1,1 %) oli histologisesti vahvistettu. Lähtötason ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45,2 %) tai 1 (54,8 %).

Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat etenemisvapaa elinaika (BICR:n arvioimana) ja kokonaiselinaika, jotka arvioitiin potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Toissijaiset päätetapahtumat ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaan olivat muun muassa kokonaiselinaika, etenemisvapaa elinaika (BICR:n arvioimana) ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (BICR:n arvioimana) kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Kasvaimet arvioitiin RECIST v1.1 -kriteerien mukaan joka 6. viikko viikkoon 48 asti, viikko 48 mukaan lukien, ja sen jälkeen joka 12. viikko.

Kokonaiselinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä analyysissä, kun seuranta-aika oli vähintään 13,1 kuukautta, olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 18.

Taulukko 18: Tulokset tehosta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli ≥ 1 % (CA209648)

	ipilimumabi + nivolumabi (n = 158)	kemoterapia^a (n = 157)
Kokonaiselinaika		
Tapahtumat	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Riskitiheysuhde (98,6 %:n luottamusväli) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p-arvo ^c		0,0010
Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Etenemisvapaa elinaika^e		
Tapahtumat	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Riskitiheysuhde (98,5 %:n luottamusväli) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p-arvo ^c		0,8958
Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Kokonaisvaste, n (%)^e		
(95 %:n luottamusväli)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Täydellinen vaste	28 (17,7)	8 (5,1)
Osittainen vaste	28 (17,7)	23 (14,6)
Vasteen kesto^e		
Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Vaihteluväli	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorourasiili ja sisplatiini.

^b Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

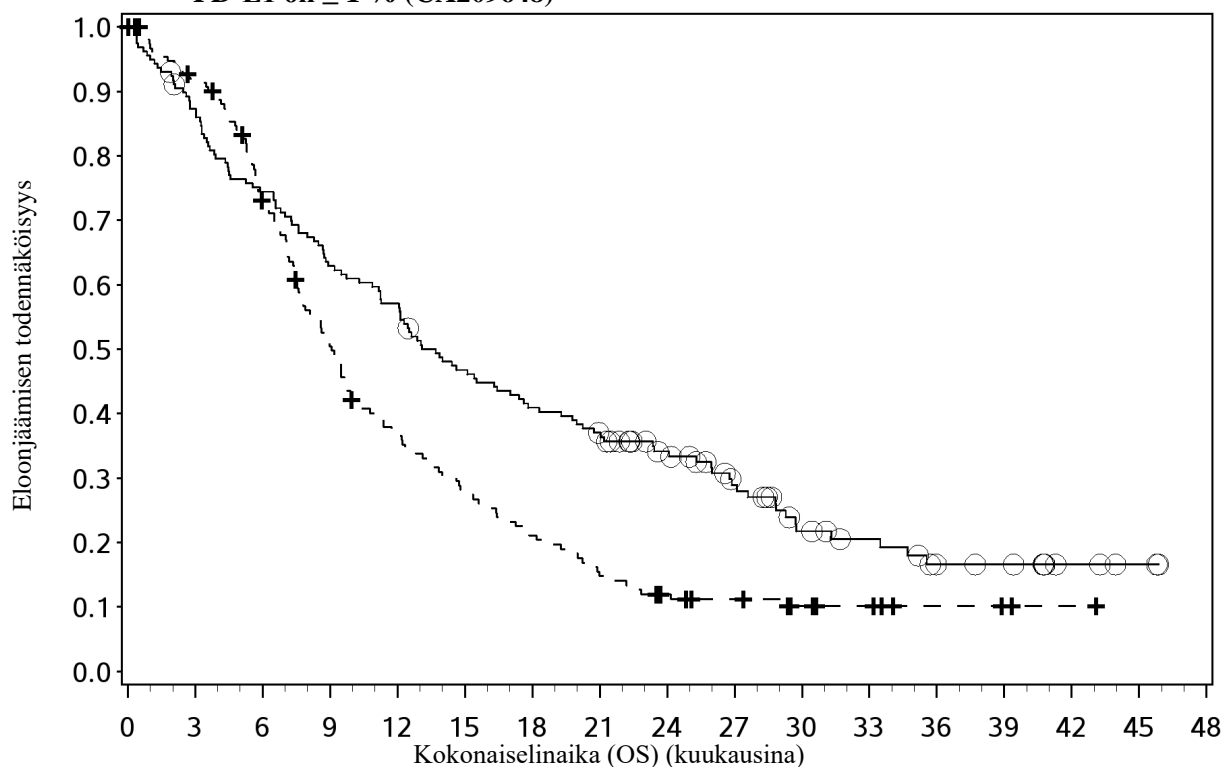
^c Perustuu stratifioituun kaksipuoliseen log-rank-merkitsevyydestiin.

^d Perustuu Kaplan–Meierin arvioihin.

^e BICR:n arvioimana.

Vähintään 20 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn päivitetyn deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä primaarianalyysin kanssa. Kokonaiselinajan mediaani oli 13,70 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 11,24, 17,41) ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 9,07 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,69, 10,02) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 0,63; 95 %:n luottamusväli: 0,49, 0,82). Etenemisvapaa elinajan mediaani oli 4,04 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,40, 4,93) ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 4,44 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,89, 5,82) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 1,02; 95 %:n luottamusväli: 0,77, 1,34). Objekttiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 35,4 % (95 %:n luottamusväli: 28,0, 43,4) ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 13,8, 26,8) kemoterapiaa saaneilla. Kuvassa 11 esitetään Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta vähintään 20 kuukauden seuranta-ajalla.

Kuva 11: Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli ≥ 1 % (CA209648)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

—○— Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 119/158), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 130/157), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 9,07 (7,69, 10,02)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 23.8.2021, seuranta-aika vähintään 20 kuukautta

Pediatriiset potilaat

Ipilimumabi monoterapiana

CA184070-tutkimus oli faasin I avoin, suurenevin ipilimumabiannoksin tehty monikeskustutkimus, jossa tutkittiin yli 1-vuotiaita – alle 21-vuotiaita pediatria potilaita, joilla oli mitattavissa/arvioitavissa oleva hoitamaton, uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kiinteä, pahanlaatuinen kasvain, jota ei voida parantaa tavanomaisin hoidoin. Tutkimukseen otettiin mukaan 13 alle 12-vuotiaasta potilasta ja 20 12-vuotiaasta tai sitä vanhempaa potilasta. Ipilimumabia annettiin joka kolmas viikko yhteensä neljän annoksen verran. Sen jälkeen ipilimumabia annettiin vielä 12 viikon ajan, jos annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu eikä tauti edennyt. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat turvallisuus ja farmakokinetiikka. Kolmelle 12-vuotiaalle tai sitä vanhemmalle potilaalle, joilla oli edennyt melanooma, annettiin ipilimumabia 5 mg/kg:n annoksena ja kahdelle 10 mg/kg:n annoksena. Stabiilin sairausvaiheen saavutti kaksi potilasta, jotka saivat ipilimumabia 5 mg/kg:n annoksena, ja heistä toisella kesto oli > 22 kuukautta.

CA184178-tutkimus oli faasin II satunnaistamaton, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 12 – alle 18-vuotiaita aiemmin hoidettuja tai hoitamattomia potilaita, joilla oli pahanlaatuinen, leikkaukseen soveltumaton asteen III tai IV melanooma. Ipilimumabia annettiin joka kolmas viikko yhteensä 4 annosta. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäisen vuoden kokonaiselinajaksi (OS). Tehon toissijaiset päätetapahtumat hoitovaste (BORR), stabiili tauti (SD), sairauden hallinnan aste (DCR) ja etenemisvapaa elinajaksi (PFS) perustuivat modifioituihin WHO-kriteereihin, ja ne määriteltiin tutkijan arvion mukaan. Myös kokonaiselinajaksi (OS) arvioitiin. Kasvain arvioitiin viikolla 12. Kaikkia potilaita seurattiin vähintään vuoden ajan. Ipilimumabia annettiin 3 mg/ml:n

annoksena neljälle potilaalle ja 10 mg/kg:n annoksena kahdeksalle potilaalle. Suurin osa potilaista oli miespuolisia (58 %) ja valkoihoisia (92 %). Mediaani-ikä oli 15 vuotta. Yksi ipilimumabia 3 mg/kg:n annoksena saanut potilas saavutti stabiilin sairausvaiheen 260 päivän ajaksi ja yksi 10 mg/kg:n annosta saanut potilas saavutti stabiilin sairausvaiheen noin 14 kuukauden ajaksi. Kaksi ipilimumabia 10 mg/kg:n annoksena saanutta potilasta saavutti osittaisen vasteen, ja heistä toisella se säilyi yli vuoden ajan. Muut tehoon liittyvät tulokset esitetään taulukossa 19.

Taulukko 19: Tehoon liittyvät tulokset CA184178-tutkimuksessa

	Ipilimumabi 3 mg/kg N = 4	Ipilimumabi 10 mg/kg N = 8
OS, 1 v (%) (95 %:n luottamusväli)	75 % (12,8, 96,1)	62,5 % (22,9, 86,1)
BORR (%) (95 %:n luottamusväli)	0 % (0, 60,2)	25 % (3,2, 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95 %:n luottamusväli)	25 % (0,6, 80,6)	37,5 % (8,5, 75,5)
Etenemismäkeen elinajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
OS-mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,2 (8,9, 18,2)	Ei saavutettu (5,2, NE)

^a NE = not estimable, ei arvioitavissa

Ipilimumabi yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

CA209070-tutkimus oli avoin faasin 1/2 yksiahaarainen annoksen varmistus- ja laajennustutkimus, jossa nivolumabia tutkittiin ainoana lääkkeenä ja yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kiinteä tai hematologinen kasvain, mukaan lukien neuroblastooma, osteosarkooma, rhabdomyosarkooma, Ewingin sarkooma, edennyt melanooma, klassinen Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma (NHL). Hoidetuista 126 potilaasta 97 oli pediatria potilaita (12 kuukauden ikäisistä < 18-vuotiaisiin). Näistä 97 pediatriasta potilaasta 64 sai nivolumabi-monoterapiaa (3 mg/kg annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko) ja 33 sai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (nivolumabia 1 mg/kg tai 3 mg/kg annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon yhdessä ipilimumabiannoksen 1 mg/kg kanssa, joka annosteltiin 90 minuutin kuluessa laskimoon, joka kolmas viikko ensimmäiset neljä annosta, minkä jälkeen nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg joka toinen viikko). Potilaat saivat joko nivolumabi-monoterapiaa kaksi annosta (mediaani, vaihteluväli: 1–89) tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa kaksi annosta (mediaani, vaihteluväli: 1–24). Tärkeimmät ensisijaiset muuttujat olivat turvallisuus, siedettävyys ja kasvaimen kohdistuva estovaikutus arvioituna deskriptiivisillä objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella ja kokonaiselinajalla.

Nivolumabi-monoterapiaa saaneista 64 pediatriasta potilaasta 60 potilaan vaste oli arvioitavissa (melanooma n = 1, kiinteitä kasvaimia n = 47 ja hematologisia kasvaimia n = 12). Niillä 48 pediatriisella potilaalla, joilla oli melanooma tai kiinteitä kasvaimia ja joiden vaste oli arvioitavissa, ei havaittu objektiivisia vasteita. Niillä 12 pediatriisella potilaalla, joilla oli hematologisia kasvaimia ja joiden vaste oli arvioitavissa, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 25,0 % (95 %:n luottamusväli: 5,5, 57,2), mukaan lukien yksi täydellinen vaste klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneella ja kaksi osittaista vastetta, joista toinen klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneella ja toinen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaneella. Näiden nivolumabi-monoterapiaa saaneiden 64 pediatrian potilaan deskriptiivisissä analyyseissä kokonaiselinajan mediaani oli 6,67 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,98, NA), 6,14 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,39, 24,67) potilailla, joilla oli melanooma tai kiinteitä kasvaimia, eikä sitä saavutettu potilailla, joilla oli hematologisia kasvaimia.

Niillä 30 pediatriisella potilaalla, jotka saivat ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa (vain muita kiinteitä kasvaimia kuin melanooma) ja joiden vaste oli arvioitavissa, ei havaittu objektiivisia vasteita. Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla 33 pediatriisella potilaalla kokonaiselinajan mediaani oli 8,25 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,45, 16,95) deskriptiivisissä analyyseissä.

CA209908-tutkimus oli avoin, sekventiaalisten hoitoryhminen, vaiheen 1b/2 kliininen tutkimus nivolumabi-monoterapiasta ja ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidosta pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla oli korkean asteen primaarinen keskushermoston syöpä, mukaan lukien diffuusi sisäinen aivosillan gliooma (DIPG), korkean asteen gliooma, medulloblastooma, ependymooma ja muut korkean asteen keskushermoston syövän uusiutuneet alatyypit (esim. pineoblastooma, epätyypillinen teratoidi-rhabdoidikasvain ja keskushermoston embryonaaliset kasvaimet). Tutkimukseen otetuista 151 pediatriisesta potilaasta (≥ 6 kuukauden ikäisistä < 18-vuotiaisiin) 77:ää hoidettiin nivolumabi-monoterapialla (3 mg/kg joka toinen viikko) ja 74:ää hoidettiin ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla (ipilimumabia 1 mg/kg ja nivolumabia 3 mg/kg, joka kolmas viikko 4 annoksen ajan, minkä jälkeen nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg joka toinen viikko). Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat kokonaiselinaika DIPG-kohortissa ja etenemisvapaa elinaika tutkijan arvioimana RANO-kriteerien mukaan kaikissa muissa kasvaintyypeissä. Kokonaiselinajan mediaani DIPG-kohortissa oli 10,97 kuukautta (80 %:n luottamusväli: 9,92, 12,16) nivolumabi-monoterapialla hoidetuilla potilailla ja 10,50 kuukautta (80 %:n luottamusväli: 9,10, 12,32) ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla hoidetuilla potilailla. Kaikkien muiden tutkimuksessa tutkittujen pediatriisten keskushermoston kasvaintyyppien osalta etenemisvapaan elinajan mediaani vaihteli 1,23 kuukaudesta 2,35 kuukauteen nivolumabi-monoterapialla hoidetuilla potilailla ja 1,45 kuukaudesta 3,09 kuukauteen ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidolla hoidetuilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu objektiivisia vasteita, paitsi yhdellä ependymoomaa sairastavalla, nivolumabi-monoterapialla hoidetulla potilaalla, joka sai osittaisen vasteen. CA209908-tutkimuksessa havaitut tulokset kokonaiselinajassa, etenemisvapaassa elinajassa ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa eivät näytä antavan viitteitä kliinisesti merkittävästä edusta verrattuna siihen, mitä tällaisilta potilaspopulaatioilta voidaan muuten odottaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ipilimumabin farmakokinetiikkaa on tutkittu 785:llä pitkälle edennyttä melanoomaa sairastaneella potilaalla, jotka saivat aloitushoidon, 4 infuusiota kolmen viikon välein annoksella 0,3–10 mg/kg. Ipilimumabin C_{max} -, C_{min} - ja AUC-arvojen todettiin olevan suhteessa annokseen tutkitulla annosvälillä. Kolmen viikon välein toistuvassa annostelussa ipilimumabin puhdistuman ei todettu muuttuvan ajan myötä. Ipilimumabin todettiin kertyvän elimistöön hyvin vähäisessä määrin, sillä kertymisindeksi oli enintään 1,5-kertainen. Vakaa tila ipilimumabilla saavutettiin kolmanteen annokseen mennessä. Populaatiofarmakokineettisen tutkimuksen perusteella ipilimumabin keskimääräiset (variaatiokerroinprosentti, CV %) farmakokineettiset parametrit olivat: terminaalinen puoliintumisaika 15,4 vrk (34,4 %); systeeminen puhdistuma 16,8 ml/h (38,1 %) ja vakaan tilan jakaantumistilavuus 7,47 l (10,1 %). Ipilimumabin keskimääräinen (variaatiokerroinprosentti, CV %) vakaan tilan C_{min} oli 3 mg/kg -aloitushoidon yhteydessä 19,4 mikrog/ml (74,6 %).

Ipilimumabin puhdistuma suureni potilaan lähtöpainon ja LDH-lähtöarvon suurentuessa. Mg/kg-perusteista annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa koholla olevan LDH-arvon tai potilaan painon mukaan. Seuraavat tekijät eivät vaikuttaneet puhdistumaan: ikä (vaihteluväli 23–88 v), sukupuoli, samanaikainen budesonidin tai dakarbatsiinin käyttö, toimintakyky, kudostyyppi HLA-A2*0201, lievä maksan vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, immunogeenisuus ja aiempi syöpähoito. Rodun vaikutusta ei tutkittu, koska tiedot muista kuin valkoihoisista potilaista olivat riittämättömiä. Ipilimumabin farmakokinetiikkaa lapsissa tai maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Altistus-vasteanalyysissä, joka tehtiin 497:lle edennyttä melanoomaa sairastaneelle, aiempi systeeminen syöpähoito ei vaikuttanut kokonaiselinaikaan vaan tämä piteni sen mukaan, mitä suurempi ipilimumabin $C_{min ss}$ -pitoisuus plasmassa oli.

Yervoy yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa: Kun ipilimumabia annettiin 1 mg/kg yhdistelmähoitona nivolumabin 3 mg/kg kanssa, ipilimumabin puhdistuma väheni 1,5 %:lla ja nivolumabin puhdistuma kasvoi 1 %:lla. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Kun ipilimumabia annettiin 3 mg/kg yhdistelmähoitona nivolumabin 1 mg/kg kanssa, ipilimumabin puhdistuma kasvoi 9 %:lla ja nivolumabin puhdistuma kasvoi 29 %:lla, mitä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Yhdistelmähoitossa nivolumabin kanssa ipilimumabin puhdistuma kasvoi 5,7 %:lla ipilimumabin vasta-aineiden läsnäollessa ja nivolumabin puhdistuma kasvoi 20 %:lla nivolumabin vasta-aineiden läsnäollessa. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

Yervoy yhdistelmähoitona nivolumabin ja kemoterapian kanssa Kun ipilimumabia (1 mg/kg joka kuudes viikko) annettiin yhdistelmähoitona nivolumabin (360 mg joka kolmas viikko) ja kahden kemoterapiajakson kanssa, ipilimumabin puhdistuma kasvoi noin 22 %:lla ja nivolumabin puhdistuma vähentyi noin 10 %:lla. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin metastasoinutta melanoomaa sairastaneiden kliinisiä tutkimustuloksia: potilailla entuudestaan ollut lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut ipilimumabin puhdistumaan. Kliiniset ja farmakokineettiset tiedot potilaista, joilla on entuudestaan vaikea munuaisten vajaatoiminta, ovat vähäisiä, joten mahdollista tarvetta muuttaa annosta ei voida määrittää.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitiin kliinisten tutkimusten tuloksia metastasoinutta melanoomaa sairastaneilla: potilailla entuudestaan ollut lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut ipilimumabin puhdistumaan. Kliiniset ja farmakokineettiset tiedot potilaista, joilla on entuudestaan keskivaikea maksan vajaatoiminta, ovat vähäisiä, joten mahdollista tarvetta muuttaa annosta ei voida määrittää. Kliinisissä tutkimuksissa ei tunnistettu yhtään potilasta, jolla olisi ollut entuudestaan vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ipilimumabi-monoterapiassa ipilimumabin puhdistuma suureni potilaan lähtöpainon suurentuessa. Analyysissä käytettiin saatavilla olevia yhdistettyjä tietoja neljästä aikuisilla tehdystä faasin II tutkimuksesta, joihin osallistui 565 potilasta (N = 521), ja kahdesta pediatrisilla potilailla tehdystä tutkimuksesta (N = 44). Iällä (2–87 vuotta) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ipilimumabin puhdistumaan. Arvioitu keskimääräinen geometrinen puhdistuma (CL) on 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla – alle 18-vuotiailla nuorilla 8,72 ml/h. Nuorten potilaiden altistuminen on verrattavissa samaa annosta (mg/kg) saavien aikuisten altistumiseen. Aikuisilla ja pediatrisilla potilailla tehdyn simulaation perusteella vertailukelpoinen altistus saavutetaan aikuisille ja pediatrisille potilaille suositellulla 3 mg/kg:n annoksella, joka annetaan kolmen viikon välein.

Ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoitossa 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien pediatristen potilaiden ipilimumabi- ja nivolumabialtistusten oletetaan vastaavan aikuispotilaiden vastaavia suositellulla annoksella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyssä toistuvan laskimonsisäisen annon toksisuustutkimuksessa ipilimumabi oli yleensä hyvin siedetty. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia havaittiin harvoin (~3 %:lla), ja niitä olivat koliitti (aiheutti yhden yksilön kuoleman), ihotulehdus ja infuusioreaktio (saattoi johtua nopean injisoinnin aiheuttamasta sytokiinin äkillisestä vapautumisesta). Yhdessä tutkimuksessa todettiin kilpirauhasen ja kivesten painon pienenemistä, mutta tähän ei liittynyt histopatologisia löydöksiä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Ipilimumabin vaikutuksia sikiöaikaiseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen on selvitetty yhdessä tutkimuksessa *cynomolgus*-apinoilla. Tiineet apinat saivat ipilimumabia 3 viikon välein ensimmäisellä raskauskolmanneksella käynnistyvästä organogeneesistä synnytykseen saakka. Apinat altistuivat pitoisuuksille (AUC), jotka olivat joko samaa luokkaa tai suuremmat kuin mitä ipilimumabin hoitoannos 3 mg/kg tuottaa. Ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ei havaittu hoidosta

johtuvia lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Viimeisen raskauskolmanneksen alusta lähtien keskenmenojen, kuolleena syntyneiden poikasten ja ennen aikaisten synnytysten (ja niihin liittyvä pieni syntymäpaino) ja poikaskuolleisuuden ilmaantuvuudet lisääntyivät molemmissa ipilimumabiryhmissä suhteessa verrokkieläimiin; nämä löydökset olivat annoksesta riippuvaisia. Lisäksi kahdella sikiöaikanaan ipilimumabille altistuneella imeväisellä todettiin ulkoisten tai sisäisten virtsa- ja sukupuolielinten kehityshäiriöitä: yhdeltä naaraspoikaselta puuttui synnynnäisesti vasen munuainen ja virtsanjohdin, ja yhdellä koiraspoikasella todettiin virtsaputken synnynnäinen umpeuma, johon liittyi virtsaamisen estyminen ja kivespussien ihonalainen turvotus. Näiden epämuodostumien yhteys hoitoon on epäselvä.

Ipilimumabin mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole arvioitu tutkimuksissa. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trishydrokloridi (2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidiolihydrokloridi)
Natriumkloridi
Mannitoli (E421)
Dietyleenitriamiinipentaetikkahappo
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste on infusoitava tai laimennettava ja infusoitava heti injektiopullon avaamisen jälkeen. Laimentamattoman tai laimennetun (1–4 mg/ml) konsentraatin on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia +25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa. Jos (laimentamatonta tai laimennettua) infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää enintään 24 tuntia joko jääkaapissa (2–8 °C) tai huoneenlämmössä (20–25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml konsentraatti injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (pinnoitettua butyylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia). Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

40 ml konsentraatti injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (pinnoitettua butyylikumia) ja repäisykorkki (alumiinia). Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattihenkilöstön on saatettava valmiste käyttökuuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen.

Annoksen määrittäminen:

Ipilimumabi-monoterapia tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito:

Annos määritetään mg/kg-perusteisesti. Laske potilaalle annettava kokonaisannos hänelle määrätyn annoksen perusteella. Yhtein kokonaisannokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo YERVOY-konsentraattia.

- Yhdestä 10 ml:n YERVOY-injektiopullostsa saadaan 50 mg ipilimumabia ja yhdestä 40 ml:n YERVOY-injektiopullostsa saadaan 200 mg ipilimumabia.
- $\text{Ipilimumabin kokonaisannos (mg)} = \text{potilaan paino (kg)} \times \text{määrätty annos (mg/kg)}$.
- $\text{Annokseen tarvittava YERVOY-konsentraatin määrä (ml)} = \text{kokonaisannos (mg)} \text{ jaettuna } 5\text{:llä}$ (YERVOY-konsentraatin vahvuus on 5 mg/ml).

Infuusion valmistelu:

Nouda aseptista tekniikkaa infuusion valmistelussa.

YERVOY-valmisteen voi antaa laskimoon joko:

- laimentamattomana, kun infuusioliuos on ensin siirretty infuusiopulloon tai -pussiin asianmukaisella steriilillä ruiskulla;
- tai laimennettuna enintään viisinkertaiseksi lähtötilavuudestaan (enintään 4 osaa injektioestettä 1 osaan konsentraattia). Loppupitoisuuden tulee olla 1–4 mg/ml. YERVOY-konsentraatin voi laimentaa joko
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioesteseen; tai
 - 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioesteseen.

VAIHE 1

- Ota tarvittava määrä YERVOY-injektiopulloja huoneenlämpöön noin 5 minuutiksi.
- Tarkasta, ettei YERVOY-konsentraatissa ole hiukkasia ja ettei se ole värjäytynyt. YERVOY-konsentraatti on kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuoksessa voi olla muutamia hiukkasia. Älä käytä, jos liuoksessa on epätavallisen paljon hiukkasia tai merkkejä värjäytymisestä.
- Vedä injektiopullostsa tarvittava määrä YERVOY-konsentraattia asianmukaisella steriilillä ruiskulla.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, vakuumitekniikalla tyhjennettyyn lasipulloon tai infuusiopussiin (PVC tai muu materiaali).
- Jos tarpeen, laimenna tarvittavaan määrään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioestettä. Käyttökuuntoon saattamisen helpottamiseksi konsentraatti voidaan siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on sopiva määrä 9 mg/ml

(0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Sekoita infuusioliuos varovasti kääntelemällä infuusiopussia/-pulloa käsin.

Anto:

YERVOY-infuusiota ei saa antaa boluksena laskimoon.
Anna YERVOY-infuusio laskimoon 30 minuutin aikana.

YERVOY-infuusioliuosta ja muita lääkaineita ei saa infusoida yhtä aikaa saman laskimolinjan kautta.
Käytä YERVOY-infuusioon erillistä laskimolinjaa.

Käytä infuusiolaitteistoa ja steriiliä niukasti proteiinia sitovaa ja pyrogeenitonta in-line-suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

YERVOY-infuusioliuos on yhteensopiva:

- PVC-infuusiovälineiden kanssa
- polyeetterisulfonista (0,2–1,2 mikrom) ja polyamidista (0,2 mikrom) valmistettujen in-line-suodatinten kanssa.

Huuhtele laskimolinja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä infuusion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/698/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Korea

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokainen YERVOY-valmistetta odotettavasti määräävä lääkäri saa tai että hänellä on saatavilla potilaille annettavaksi seuraavat:

- potilasopas sisältäen potilaskortin.

Potilasoppaassa ja potilaskortissa keskeisintä on

- kuvata ipilimumabi ja riskienhallinnan työkalujen tavoite lyhyesti
- kertoa, että ipilimumabi voi aiheuttaa eri puolilla elimistöä vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia, jotka vaativat välitöntä hoitoa
- kehottaa potilasta kertomaan lääkäriin kaikista sairauksistaan ennen hoidon aloittamista
- kuvailla immuunivälitteisten haittavaikutusten tärkeimmät oireet ja korostaa, että lääkäriin on ilmoitettava heti tällaisten oireiden ilmenemisestä, jatkumisesta tai pahenemisesta.
 - maha-suolikanava: ripuli, verinen uloste, vatskipu, pahoinvointi tai oksentelu
 - maksa: ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen
 - iho: ihottuma, rakkulat ja/tai ihon kesiminen, suun haavaumat
 - silmät: näön sumeneminen, näköaistin muutokset, silmäkipu
 - yleisoireet: kuume; päänsärky; väsymyksen tunne; huimaus tai pyörtyminen; virtsan tummeneminen; verenvuoto; lihasheikkous; jalkojen, käsien tai kasvojen tunnottomuus; käyttäytymismuutokset, kuten sukupuolivietin heikkeneminen, ärtyisyys tai unohtelu.
- korostaa, ettei potilaan pitä yrittää hoitaa mitään oireita omin päin keskustelematta ensin häntä hoitavan terveydenhoidon ammattihenkilön kanssa
- internetlinkki pakkausselosteeseen EMAn verkkosivuilla
- korostaa, että potilaan on pidettävä irrotettava lompakkoon mahtuva potilaskortti aina mukanaan. Potilaskortti on näytettävä kaikilla hoitokäynneillä muille terveydenhoidon ammattihenkilöille (esim. ensihoitohenkilöstölle) kuin lääkkeen määränneelle lääkäriin. Potilaskortissa muistutetaan tärkeimmistä oireista, joista potilaan on ilmoitettava heti lääkäriin/sairaanhoitajalle. Potilaskorttiin kirjoitetaan hoitavan lääkärin yhteystiedot, ja siinä kerrotaan muille lääkäreille potilaan ipilimumabihoidosta.

Myyntiluvan haltijan on sovittava yhdessä jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen kanssa edellä mainittujen aineistojen muodosta ja sisällöstä ennen kuin lääkevalmiste tulee kyseisessä jäsenvaltiossa markkinoille.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta ipilimumabin osuutta nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoon ja toksisuuteen voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toteutettava ja toimitettava tulokset toteuttamastaan satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa verrataan nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta nivolumabi-monoterapiaan aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joilla on kohtalaisen/huonon ennusteen edennyt munuaiskarsinoma ja soveltuva PD-L1:n ilmentymistasojen skaala. Tutkimus on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	31. lokakuuta 2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

YERVOY 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Ipilimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg ipilimumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 50 mg ipilimumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 200 mg ipilimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trishydrokloridi, natriumkloridi, mannitoli (E421), dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoja, ks. pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA ja näkyviltä

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
<NN>

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YERVOY 5 mg/ml steriili konsentraatti
Ipilimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg ipilimumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 50 mg ipilimumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 200 mg ipilimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trishydrokloridi, natriumkloridi, mannitoli (E421), dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

i.v.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA ja näkyviltä

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

YERVOY 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten ipilimumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä YERVOY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät YERVOY-valmistetta
3. Miten YERVOY-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. YERVOY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä YERVOY on ja mihin sitä käytetään

YERVOY sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä ipilimumabi. Ipilimumabi on proteiini, joka auttaa immuunijärjestelmän soluja hyökkäämään syöpäsoluja vastaan ja tuhoamaan niitä.

Ipilimumabilla hoidetaan yksilääkehoitona aikuisten ja 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten edennyttä melanoomaa (ihosyöpää).

Ipilimumabilla hoidetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa

- aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten edennyttä melanoomaa (ihosyöpää)
- aikuisten edennyttä munuaiskarsinoomaa (edennyttä munuaissyöpää)
- aikuisten keuhkopussin pahanlaatuista mesoteliomaa (keuhkokalvoihin vaikuttavaa syöpää)
- aikuisten edennyttä kolorektaalisyöpää (paksusuolen tai peräsuolen syöpää)
- aikuisten edennyttä ruokatorven syöpää.

Ipilimumabin, nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmää käytetään edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (tietyn tyyppinen keuhkosyöpä) hoitoon aikuisille.

Koska YERVOY-valmistetta saatetaan antaa sinulle yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa, on tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät YERVOY-valmistetta

YERVOY ei sovi sinulle

- jos olet **allerginen** ipilimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”). **Keskustele lääkärin kanssa**, jos olet epävarma jostakin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät YERVOY-valmistetta, sillä se voi aiheuttaa seuraavia:

- **Sydänoireet**, kuten muutokset sydämen rytmissä tai syketaajuudessa tai epänormaali sydänrytmi.

- **Suolistotulehdus (koliitti)**, joka voi pahentua verenvuodoiksi tai suolen puhkeamaksi. Suolistotulehduksen merkkejä ja oireita voivat olla ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), ulostamiskertojen tiheneminen, verinen uloste tai ulosteen tavanomaista tummempi väri, vatsan alueen kipu tai aristus.
- **Keuhko-oireet**, kuten hengitysvaikeudet tai yskä. Nämä voivat olla merkkejä tulehduksesta keuhkoissa (pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus).
- **Maksatulehdus (hepatiitti)**, joka voi johtaa maksan vajaatoimintaan. Maksatulehduksen merkkejä ja oireita voivat olla silmänvalkuaisten tai ihon kellertyminen (keltatauti), kipu vatsan oikealla puolella, väsymys.
- **Ihotulehdus**, joka voi johtaa vaikeaan ihoreaktioon (tunnetaan toksisena epidermaalisenä nekrolyysinä, Stevens–Johnsonin oireyhtymänä ja lääkkeeseen liittyvänä yleisoireisena eosinofiilisenä reaktiona (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Vaikean ihoreaktion merkkejä ja oireita voivat olla esim. ihottuma, johon voi liittyä kutinaa; ihon kesiminen; ihon kuivuminen; kuume; uupumus; kasvojen ja imusolmukkeiden turpoaminen; eosinofiilien (valkosolutyypin) lisääntyminen, ja vaikutukset maksaan, munuaisiin ja keuhkoihin. Huomioi, että DRESS:ksi kutsuttu reaktio voi kehittyä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen.
- **Hermotulehdus**, joka voi johtaa halvaantumiseen. Hermo-ongelmien oireita voivat olla lihasheikkous, käsien tai jalkojen tunnottomuus tai kihelmöinti, tajunnanmenetykset tai heräämisvaikeus.
- **Munuaistulehdus tai muut munuaisvaivat**. Näiden merkkejä ja oireita voivat olla poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista tai vähentynyt virtsamäärä.
- **Hormoneja tuottavien rauhasien tulehdukset** (erityisesti aivolisäkkeen, lisämunuaisten ja kilpirauhasen tulehdukset), jotka voivat vaikuttaa näiden rauhasien toimintaan. Rauhasien toimintahäiriön merkkejä ja oireita voivat olla päänsäryt, näön sumeneminen, kaksoiskuvat, väsymys, sukupuoli-vietin heikkeneminen, käyttäytymismuutokset.
- **Tyyppin 1 diabetes, mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi** (diabeteksestä johtuva veren happamuus).
- **Lihastulehdus**, kuten myokardiitti (sydänlihastulehdus), myosiitti (lihastulehdus) ja rhabdomyolyyysi (lihasten ja nivelten jäykkyys, lihaskouristus). Merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi lihaskipu, jäykkyys, heikkous, rintakipu tai vaikea uupumus.
- **Silmätulehdus**. Merkkejä ja oireita voivat olla silmän punoitus, silmäkipu, näköongelmat, näön sumeneminen tai ohimenevä näön menetys.
- **Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi**. Harvinainen sairaus, jossa immuunijärjestelmä muodostaa liikaa tavallisia tulehdusta vastustavia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan/pernan suureneminen, ihottuma, imusolmukkeiden suureneminen, hengitysvaikeudet, mustelmien muodostuminen helposti, munuaisten poikkeavuudet ja sydänongelmat.
- **Hyljintäreaktio elinsiirron jälkeen**.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee edellä mainittuja merkkejä tai oireita tai jos ne pahenevat. **Älä yritä itse hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä**. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä, jotta vaikeampia lisäoireita ei ilmenisi ja oireet vähenisivät. Hän voi myös jättää seuraavan YERVOY-annoksen antamatta tai lopettaa YERVOY-hoidon kokonaan.

Huomaa, että edellä luetellut merkit ja oireet ilmenevät **toisinaan viiveellä**, mahdollisesti vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua viimeisestä annoksesta. Lääkäri tutkii yleisen terveydentilasi ennen hoidon aloittamista. Sinulta otetaan hoidon aikana myös **verinäytteitä**.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin saat YERVOY-valmistetta

- jos sinulla on **autoimmuunisairaus** (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan)
- jos sinulla on tai on joskus ollut **pitkäaikainen viruksen aiheuttama maksatulehdus**, kuten hepatiitti B (HBV) tai hepatiitti C (HCV)
- jos sinulla on **ihmisen immuunikatoviruksen (HIV)** aiheuttama infektio tai immuunikato (AIDS).
- jos olet aikaisemman syöpähoidon aikana saanut vaikean ihohaittavaikutuksen.
- jos sinulla on aiemmin ollut tulehdus keuhkoissa

Lapset ja nuoret

YERVOY-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, lukuun ottamatta melanoomaa sairastavien 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten hoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja YERVOY

Kerro lääkärille ennen YERVOY-hoidon aloittamista,

- jos parhaillaan käytät immuunijärjestelmän toimintaa heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja. Tällaiset lääkkeet saattavat häiritä YERVOY-hoitoa. Lääkäri saattaa YERVOY-hoidon aikana kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja YERVOY-valmisteen mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi.
- jos parhaillaan käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (ns. antikoagulantteja). Tällaiset lääkkeet voivat suurentaa todennäköisyyttä mahalaukun tai suoliston verenvuotoihin, jotka kuuluvat YERVOY-valmisteen haittavaikutuksiin.
- jos sinulle on äskettäin määrätty Zelborafia (vemurafenibi, toinen ihosyövän hoitoon käytetty lääke). Jos YERVOY-hoitoa annetaan vemurafenibihoidon jälkeen, voi ihohaittavaikutusten riski olla suurentunut.

Kerro lääkärille myös, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Älä käytä mitään muita lääkkeitä hoitosi aikana keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Alustavien tietojen perusteella YERVOY-valmisteen (ipilimumabi) ja vemurafenibin yhdistelmää ei suositella maksahaittojen lisääntymisen vuoksi.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät.

Älä käytä YERVOY-valmistetta raskausaikana kuin lääkärin erityisestä suosituksesta. YERVOY-valmisteen vaikutukset raskaana olevaan naiseen eivät ole tiedossa. YERVOY-valmisteen vaikuttava aine, ipilimumabi, saattaa olla haitallinen syntymättömälle lapselle.

- Käytä YERVOY-hoidon aikana **luotettavaa raskaudenehkäisyä**, jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen.
- **Kerro lääkärille**, jos tulet raskaaksi YERVOY-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyykö ipilimumabi äidinmaitoon. Rintaruokintaa saava lapsi ei kuitenkaan oletettavasti altistu ipilimumabille äidinmaidon välityksellä merkittävästi, eikä hänellä odoteta ilmenevän minkäänlaisia vaikutuksia. Kysy lääkäriltä, voitko imettää YERVOY-hoidon aikana tai sen päätyttyä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa tai polkupyörää äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita YERVOY-valmisteen annon jälkeen, jos et ole varma voinnistasi. Väsymyksen tai heikotuksen tunne on YERVOY-valmisteen yleinen haittavaikutus. Tämä voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai polkupyörää tai käyttää koneita.

YERVOY sisältää natriumia

Kerro lääkärille ennen YERVOY-hoidon aloittamista, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 10 ml:n injektiopullo. Tämä vastaa 1,15 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 92 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 40 ml:n injektiopullo. Tämä vastaa 4,60 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten YERVOY-valmistetta käytetään

Antotapa

Saat YERVOY-hoidon sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä ihosyövän hoitoon, se annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon 30 minuutin aikana.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan ihosyövän hoitoon yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa, ensimmäiset neljä annosta (yhdistelmävaihe) annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko. Sen jälkeen nivolumabia annetaan infuusiona 30 tai 60 minuutin kuluessa 2 viikon tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat (yhden lääkkeen vaihe).

Kun YERVOY-valmistetta annetaan edenneen munuaissyövän hoitoon yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa, ensimmäiset neljä annosta (yhdistelmävaihe) annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko. Sen jälkeen nivolumabia annetaan infuusiona 30 tai 60 minuutin kuluessa 2 viikon tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat (yhden lääkkeen vaihe).

Kun YERVOY-valmistetta annetaan aikuisille yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa paksusuolen tai peräsuolen edenneen syövän hoitoon, ensimmäiset neljä annosta (yhdistelmävaihe) annetaan infuusiona 30 minuutin ajan joka kolmas viikko. Sen jälkeen nivolumabia annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa 2 viikon välein (yhden lääkkeen vaihe).

Kun YERVOY-valmistetta annetaan pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman tai edenneen ruokatorven syövän hoitoon yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon yhdistelmähoitona nivolumabin ja kemoterapian kanssa, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko. Kun kaksi kemoterapiajaksoa on saatu päätökseen, sinulle annetaan ipilimumabia yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa infuusiona 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko.

Annoksen suuruus

Kun YERVOY-valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä ihosyövän hoitoon, suositeltu annos on 3 mg ipilimumabia painokiloa (kg) kohti.

YERVOY-annoksesi lasketaan painosi perusteella. Annoksen mukaan YERVOY-injektiopullon sisältö voidaan laimentaa joko kokonaan tai osittain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen ennen antoa. Tarvitsemaasi annokseen voi kuulua useampi kuin yksi YERVOY-injektiopullo.

Saat yhteensä 4 YERVOY-annosta kolmen viikon välein. Sinulla voi ilmetä uusia muutoksia tai jo olemassa olevat ihomuutokset voivat laajeta. Tällaiset ihohaitat YERVOY-hoidon aikana ovat ennalta odotettavia. Niistä huolimatta saat lääkäriltä yhteensä neljä YERVOY-annosta sen mukaan, miten hyvin siedät hoitoa.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille ihosyövän hoitoon, suositeltu YERVOY-annos on ensimmäisten neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 3 mg ipilimumabia / kg potilaan painon mukaan joka kolmas viikko. Sen jälkeen suositeltu nivolumabiannos (yhden lääkkeen vaihe) on 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille vähintään 50 kg painaville nuorille tai 3 mg nivolumabia painokiloa kohti 2 viikon välein annettuna tai 6 mg nivolumabia painokiloa kohti 4 viikon välein annettuna 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän hoitoon, suositeltu YERVOY-annos on ensimmäisten neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 1 mg ipilimumabia / kg potilaan painon mukaan joka kolmas viikko. Sen jälkeen suositeltu nivolumabiannos on 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein (yhden lääkkeen vaihe).

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa paksusuolen tai peräsuolen edenneen syövän hoitoon, suositeltu YERVOY-annos on ensimmäisen neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 1 mg ipilimumabia / kg potilaan painon mukaan joka kolmas viikko. Sen jälkeen suositeltu nivolumabiannos on 240 mg 2 viikon välein (yhden lääkkeen vaihe).

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa pahanlaatuisen keuhkopussin mesoteliooman tai edenneen ruokatorven syövän hoitoon, suositeltu YERVOY-annos on 1 mg ipilimumabia / kg potilaan painon mukaan joka kuudes viikko.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin ja kemoterapian kanssa edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, suositeltu YERVOY-annos on 1 mg ipilimumabia / kg potilaan painon mukaan. Sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko.

Jos unohtat YERVOY-valmisteen

On hyvin tärkeää, että saavut kaikille YERVOY-hoitokäynneille. Jos hoitokäynti jää väliin, sovi lääkärin kanssa uusi hoitoaika.

Jos lopetat YERVOY-valmisteen käytön

Jos hoito lopetetaan, myös lääkkeen vaikutus voi loppua. Älä lopeta YERVOY-hoitoa omin päin keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

Kun YERVOY-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona nivolumabin kanssa tai yhdistelmähoitona nivolumabin ja kemoterapian kanssa, nivolumabi annetaan ensin ja YERVOY sen jälkeen ja kemoterapia sen jälkeen.

Lue muiden syöpälääkkeiden pakkausselosteista näiden muiden lääkkeiden käytöstä. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustele haittavaikutuksista kanssasi ja selittää, millaisia hyötyjä ja riskejä hoitoon liittyy.

Tarkkaile tulehduksen oireita

YERVOY vaikuttaa immuunijärjestelmään ja voi aiheuttaa **tulehduksia** elimistön eri osissa. Tulehdus voi vaurioittaa elimistöä vakavasti. Jotkin tulehdistilat saattavat olla hengenvaarallisia.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka saivat pelkästään 3 mg/kg ipilimumabia.

Hyvin yleiset (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ruokahaluttomuus
- ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), oksentelu tai pahoinvointi, ummetus, mahakipu
- ihottuma, kutina
- kipu lihaksissa, luissa, nivelsiteissä, jänteissä tai hermoissa

- väsymyksen tai heikotuksen tunne, reaktio pistokohdassa, kuume, ödeema (turvotus), kipu.

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Yleiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- veren vakava bakteeri-infektio (sepsis), virtsatieinfektio, hengitystieinfektio
- kasvaimen aiheuttama kipu
- punaisten verisolujen (kuljettavat happea), valkoisten verisolujen (ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan) tai verihiutaleiden (edistävät veren hyytymistä) väheneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi) tai tulehdus (hypofysiitti)
- elimistön kuivuminen
- sekavuus, masennus
- nesteen liiallinen kertyminen aivoihin, hermovaurio (aiheuttaa kipua, heikotusta ja krampeja), heitehuimaus, päänsärky
- näön sumeneminen, silmäkipu
- epäsäännöllinen tai epätavallinen sydämensyke
- matala verenpaine, kasvojen ja kaulan ohimenevä punoitus, voimakas kuumotuksen tunne, johon liittyy hikoilua ja sydämensykkeen nopeutumista
- hengenahdistus (dyspnea), yskä, siitepölyallergia
- mahalaukun tai suolen verenvuoto, suolistotulehdus (koliitti), närästys, suun haavaumat ja huuliherpes (suutulehdus eli stomatiitti)
- maksan poikkeava toiminta
- jonkin elimen sisäpinnan tulehdus
- ihotulehdus ja ihon punoitus, ihonvärin läiskittäinen muutos (valkopälvisyys), nokkosihottuma (kutiseva, paukamainen ihottuma), hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, yöhikoilu, kuiva iho
- lihas- ja nivelkipu (artralgia), lihasnykäykset, niveltulehdus (artriitti)
- munuaisten vajaatoiminta
- kylmänväristykset, tarmottomuus
- vilustumista muistuttava sairaus
- kehonpainon lasku.

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Melko harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- veren vakava bakteeri-infektio (septinen sokki), aivoja tai selkäydintä ympäröivän alueen tulehdus, mahalaukun ja suolten tulehdus, suolenseinämän tulehdus (aiheuttaa kuumetta, oksentelua ja mahakipua), keuhkotulehdus (keuhkokuume)
- syövän aiheuttamat oireyhtymät, kuten veren suuret kalsium- ja kolesterolipitoisuudet ja matala verensokeriarvo (paraneoplastinen oireyhtymä)
- eosinofiilien (veren valkosoluja) määrän lisääntyminen
- allerginen reaktio
- lisämunuaisten (munuaisten yläpuolella sijaitsevien rauhasen) hormonituotannon väheneminen, kilpirauhasen liikatoiminta (joka voi aiheuttaa sydämensykkeen nopeutumista, hikoilua ja painon laskua), sukupuolihormoneja tuottavien rauhasen vajaatoiminta
- lisämunuaisten vajaatoiminta, joka johtuu hypotalamuksen vajaatoiminnasta (hypotalamus on aivojen osa)
- syöpähoidon jälkeen ilmenevät aineenvaihduntahäiriöt, joille on tyypillistä veren suuret kalium- ja fosfaattipitoisuudet ja veren pieni kalsiumpitoisuus (tuumorilyysioireyhtymä)

- mielentilan muutokset, sukupuoli-vietin heikkeneminen
- vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava hermotulehdus, joka aiheuttaa raajojen kipua, heikkoutta tai halvaantumisen (Guillain–Barrén oireyhtymä); pyörtyminen; aivohermotulehdus; lihasten yhteistoimintahäiriö (ataksia); vapina; lyhyet tahattomat lihasnykäykset; puhe- ja ääntämishäiriö
- silmätulehdus (konjunktiviitti); silmän verenvuoto; silmän värikalvotulehdus; näön heikkeneminen; vierasesinetuntemus silmässä; silmien turvotus ja kyynelvuoto; silmien turvotus; silmäluomitulehdus
- verisuonitulehdus, verisuonisairaus, raajojen verensaannin väheneminen, verenpaineen lasku seisomaan noustessa
- hyvin vaikea hengitysongelma, nesteiden kertyminen keuhkoihin, keuhkotulehdus
- suolen puhkeaminen, ohutsuolitulehdus, suolitulehdus tai haimatulehdus (pankreatiitti), maha- tai pohjukais-suolihaava, ruokatorvitulehdus, suolitukos, peräaukon ja peräsuolen seinämän tulehdus (verta ulosteessa ja tiheä ulostamistarve)
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, maksan suureneminen, silmänvalkuaisten tai ihon kellertyminen (keltatauti)
- ihon vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava kesiminen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- lihastulehdus, joka aiheuttaa lonkan ja olkapään kipua tai jäykkyyttä
- munuais- tai keskushermostotulehdus
- monielintulehdus
- luustolihas-tulehdus
- lihasheikkous
- munuaissairaus
- kuukautisten poisjäänti
- monielinhäiriö, tiputukseen liittyvä reaktio
- hiusten värimuutokset
- virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin edellä mainituista haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- verisuonten (useimmiten pään valtimoiden) tulehdussairaus
- kilpirauhasen turvotus (kilpirauhastulehdus)
- ihosairaus, jolle ovat tyypillisiä ihon kuivat, punaiset, hilseilevät läiskät (psoriaasi)
- ihon tulehtuminen ja punoitus (erythema multiforme)
- vaikea ihoreaktio, jolle on luonteenomaista ihottuma, johon liittyy yksi tai useampi seuraavista piirteistä: kuume, kasvojen ja imusolmukkeiden turpoaminen; eosinofiilien (valkosolutyypin) lisääntyminen, vaikutukset maksaan, munuaisiin ja keuhkoihin (reaktio jota kutsutaan lääkkeeseen liittyväksi yleisoireiseksi eosinofiiliseksi reaktioksi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS))
- tulehdustila (luultavasti autoimmuuniperäinen), joka vaikuttaa silmiin, ihoon ja korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin (Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä) silmän takaosan kalvon irtoaminen (verkkokalvon nesteinen irtauma)
- tyypin 1 diabeteksen tai diabeettisen ketoasidoosin oireita ovat muun muassa normaalia suurempi nälän tai janon tunne, tarve virtsata useammin, painonlasku, väsymys, pahoinvointi, vatsakipu, nopea ja syvä hengitys, sekavuus, epätavallinen uneliaisuus, makean hajuinen hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien normaalista poikkeava haju.
- lihasheikkous ja väsymys, jotka eivät liity atrofiaan (myasthenia gravis)

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin edellä mainituista haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Hyvin harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava allerginen reaktio.

→ Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin edellä mainituista haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Lisäksi seuraavia melko harvinaisia (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta) haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet kliinisissä tutkimuksissa muita YERVOY-annoksia kuin 3 mg/kg:

- kolme yhdessä esiintyvää oiretta (meningismi): niskan jäykkyys, kirkkaan valon sietämättömyys ja päänsärky, vilustumista muistuttava epämukava olo
- sydänlihastulehdus, sydänlihaksen heikkous, nesteen kertyminen sydämen ympärille
- maksa- tai haimatulehdus, tulehdussolukertymät eri elimiin
- vatsaontelotulehdus
- ylä- ja alaraajojen sekä kasvojen kivuliaat ihovauriot (erythema nodosum)
- aivolisäkkeen liikatoiminta
- lisäkilpirauhasten vajaatoiminta
- silmätulehdus, silmälihastulehdus
- kuulon heikkeneminen
- huono verenkierto, jonka vuoksi varpaat ja sormet muuttuvat tunnottomiksi ja vaaleiksi
- käsien ja jalkojen kudonvauriot, joiden seurauksena ilmenee punoitusta, turvotusta ja rakkuloita.

→ Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Muut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu ja joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- hyljintäreaktio elinsiirron jälkeen
- ihon rakkulointia aiheuttava sairaus (pemfigoidi)
- tila, jossa immuunijärjestelmä muodostaa liikaa tulehdusta vastustavia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä ja joka voi aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi). Oireita voivat olla maksan/pernan suureneminen, ihottuma, imusolmukkeiden suureneminen, hengitysvaikeudet, mustelmien muodostuminen helposti, munuaisten poikkeavuudet ja sydänongelmat
- käsivarsien tai jalkojen kipu, tunnottomuus, kihelmöinti tai heikkous; virtsarakon tai suoliston ongelmat, myös tarve virtsata normaalia useammin, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus (myeliitti).

→ Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Tutkimustulosten muutokset

YERVOY voi aiheuttaa muutoksia laboratoriotutkimusten (joita lääkäri on sinulle määrännyt) arvoissa, esimerkiksi:

- punasolujen (kuljettavat happea), valkosolujen (estävät tulehduksia) tai verihiutaleiden (auttavat veren hyytymisessä) määrä muuttuu
- veren hormoni- ja maksaentsyymipitoisuudet muuttuvat poikkeaviksi
- maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia
- veren kalsium-, natrium-, fosfaatti- tai kaliumpitoisuudet muuttuvat poikkeaviksi
- virtsassa on verta tai valkuaisaineita
- veren ja elimistön muiden kudosten emäksisyys nousee epänormaalisti
- munuaiset eivät pysty poistamaan happeja verestä normaalisti
- veressä vasta-aineita, jotka toimivat joitakin elimistön omia soluja vastaan.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun **ipilimumabia on käytetty yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa** (haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus voivat vaihdella sen mukaan, mitä syöpälääkkeitä potilas on yhdistelmähoidossa saanut):

Hyvin yleiset (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ylähengitystieinfektiot
- kilpirauhasen vajaatoiminta (joka voi aiheuttaa väsymystä tai painon nousua)
- punasolujen (kuljettavat happea), valkosolujen (estävät tulehduksia) tai verihiutaleiden (edistävät veren hyytymistä) väheneminen
- ruokahaluttomuus, korkeat (hyperglykemia) tai matalat (hypoglykemia) verensokeripitoisuudet
- päänsärky, huimaus
- hengenahdistus (dyspnea), yskä
- ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), oksentelu tai pahoinvointi, mahakipu, ummetus
- ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina
- kipu lihaksissa ja luissa (tuki- ja liikuntaelinten kipu), nivelkipu (artralgia)
- väsymys tai heikotus, kuume, ödeema (turvotus)

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Yleiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkotulehdus (keuhkokuume), keuhkoputkentulehdus, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- eosinofiilien (veren valkosoluja) määrän lisääntyminen
- allergiset reaktiot, lääkeseininfektioon liittyvät reaktiot
- kilpirauhasen liikatoiminta (joka saattaa aiheuttaa sydämen tiheälyöntisyyttä, hikoilua ja painon laskua), lisämunuaisten (munuaisten yläpuolella sijaitsevien rauhasien) hormonituotannon väheneminen, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi) tai tulehdus (hypofysiitti), kilpirauhasen turvotus, diabetes
- elimistön kuivuminen, albumiinin ja fosfaatin määrän väheneminen veressä, kehonpainon lasku
- hermoston tulehdus (joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen tunnottomuutta, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua)
- näön sumeneminen, kuivat silmät
- sydämen tiheälyöntisyys, sydämen rytmin tai syketaajuuden muutokset, epäsäännöllinen tai epätavallinen sydämensyke
- kohonnut verenpaine (hypertensio)
- tulehdus keuhkoissa (pneumoniitti, joka tyypillisesti aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia), nesteiden kertyminen keuhkojen ympärille
- suolistotulehdus (koliitti), suun haavaumat ja huulih herpes (suutulehdus eli stomatiitti), haimatulehdus (pankreatiitti), suun kuivuminen, vatsatulehdus (gastriitti)
- maksatulehdus
- läiskittäinen ihonvärin muutos (vitiligo), ihon punoitus, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, nokkosihottuma (kutiavat paukamat iholla), kuiva iho
- niveltulehdus (artriitti), lihaskouristus, lihasheikkous
- munuaisten vajaatoiminta (myös munuaisten äkillinen toimintahäiriö)
- kipu, rintakipu, vilunväristykset

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.
Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Melko harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- neutrofiilien määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen
- diabeteksen aiheuttama veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi)
- veren happomäärän lisääntyminen
- aivotulehdus, hermojen vahingoittuminen aiheuttaen tunnottomuutta ja heikkoutta (polyneuropatia), riippunilkka (peroneuspareesi), puolustusjärjestelmän hyökkäyksestä omaa elimistöä vastaan johtuva hermotulehdus, joka voi aiheuttaa puutumista, heikkoutta,

kihelmöintiä tai polttavaa kipua (autoimmuunineuropatia), lihasheikkous ja väsymys, jotka eivät liity artrofiaan (myasthenia gravis)

- silmätulehdus, joka aiheuttaa punoitusta tai kipua
- epäsäännöllinen tai epätavallinen sydämensyke, sydänlihastulehdus, sydämen hidas syke
- pohjukaissuolitulehdus
- ihotauti, joka aiheuttaa paksuuntuneita, punaisia läiskiä, joissa on usein hopeanharmaata hilsettä (psoriaasi), vaikea ihotauti, joka aiheuttaa tuhkarakkoihottumaa muistuttavia punaisia, usein kutiavia, läiskiä ja alkaa raajoista, joskus kasvoista ja muualta keholta (erythema multiforme), ihon vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava kesiminen (Stevens–Johnsonin oireyhtymä)
- lihassärky, lihasten arkuus tai heikkous, joka ei johdu rasituksesta (myopatia), lihastulehdus (myosiitti), lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä (polymyalgia rheumatica)
- munuaistulehdus

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.

Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 1000:sta)

- aivoja ja selkärankaa ympäröivän kalvon ohimenevä ja palautuva ei-infektiivinen tulehdus (aseptinen aivokalvotulehdus)
- krooniset sairaudet, jotka liittyvät tulehdussolujen kerääntymiseen eri elimissä ja kudoksissa, useimmiten keuhkoissa (sarkoidoosi)
- lisäkilpirauhasten vajaatoiminta
- ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajoissa kipua, heikkoutta ja halvausoireita (Guillain–Barrén oireyhtymä), hermotulehdus
- käsivarsien tai jalkojen kipu, tunnottomuus, kihelmöinti tai heikkous; virtsarakon tai suoliston ongelmat, myös tarve virtsata normaalia useammin, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus (myeliitti / transversaalinen myeliitti).
- suolen puhkeaminen,
- ihon vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava kesiminen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), muutokset, joihin liittyy ihon kuivumista, ohenemista, kutinaa ja kipua missä tahansa iholla ja/tai sukuelinten alueella (valkojäkälä tai muut jäkälätaudit)
- krooninen nivelsairaus (spondyloartropia), tauti, jossa immuunijärjestelmä hyökkää niitä rauhasia vastaan, jotka tuottavat kehon nesteitä, kuten kyyneliä ja sylkeä (Sjögrenin oireyhtymä), lihasten ja nivelten jäykkyys, lihaskouristus (rabdomyolyysi)
- tulehduksittainen (luultavasti autoimmuuniperäinen), joka vaikuttaa silmiin, ihoon ja korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin (Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä), silmän takaosan kalvon irtoaminen (verkkokalvon nesteinen irtauma)
- virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa

→ **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista.

Älä yritä hoitaa oireitasi muilla lääkkeillä.

Muut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu ja joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- hyljintäreaktio elinsiirron jälkeen
- syöpähoidon jälkeen ilmenevät aineenvaihdintahäiriöt, joille on tyypillistä veren suuret kalium- ja fosfaattipitoisuudet ja veren pieni kalsiumpitoisuus (tuumorilyysioireyhtymä)
- sydänpussin tulehdus ja nesteen kertyminen sydämen ympärille (perikardiaaliset häiriöt).
- tila, jossa immuunijärjestelmä muodostaa liikaa tulehdusta vastustavia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä ja joka voi aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi). Oireita voivat olla maksan/pernan suureneminen, ihottuma, imusolmukkeiden suureneminen, hengitysvaikeudet, mustelmien muodostuminen helposti, munuaisten poikkeavuudet ja sydänongelmat.

Tutkimustulosten muutokset

YERVOY yhdistelmähoitona voi aiheuttaa muutoksia lääkärin määräämien laboratoriotutkimusten arvoissa, esimerkiksi:

- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (aspartaattiaminotransferaasi-, alaniiniaminotransferaasi-, glutamyyli- ja alkalinen fosfataasi -nimisten maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä, veren kuona-aineen, bilirubiinin, määrän lisääntyminen)
- poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista (veren kreatiniinimäärän lisääntyminen)
- rasva-aineita hajottavan entsyymin ja tärkkelystä hajottavan entsyymin lisääntyminen
- suurentuneet tai pienentyneet veren kalsium- tai kaliummäärät
- suurentuneet tai pienentyneet veren magnesium- tai natriummäärät
- kilpirauhasta stimuloivan hormonin määrän lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. YERVOY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä käyttämätöntä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten. Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä YERVOY sisältää

- Vaikuttava aine on ipilimumabi.
Yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg ipilimumabia.
Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 50 mg ipilimumabia.
Yksi 40 ml injektiopullo sisältää 200 mg ipilimumabia.
- Muut aineet ovat trishydrokloridi, natriumkloridi (ks. kohta 2, ”YERVOY sisältää natriumia”), mannitoli (E421), dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

YERVOY-infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkasta tai hieman sameaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista, ja siinä voi olla muutamia hiukkasia.

YERVOY-valmisteesta on saatavana kaksi pakkauskokoa: yksi 10 ml:n tai 40 ml:n lasinen injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Terveydenhuollon ammattihenkilöstön on saatettava valmiste käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen.

Annoksen määrittäminen:

Ipilimumabi-monoterapia tai ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito:

Annos määritetään mg/kg-perusteisesti. Laske potilaalle annettava kokonaisannos hänelle määrätyn annoksen perusteella. Yhteen kokonaisannokseen voidaan tarvita useampi kuin yksi injektioipullo YERVOY-konsentraattia.

- Yhdestä 10 ml:n YERVOY-injektioipullostsa saadaan 50 mg ipilimumabia ja yhdestä 40 ml:n YERVOY-injektioipullostsa saadaan 200 mg ipilimumabia.
- **Ipilimumabin kokonaisannos** (mg) = potilaan paino (kg) x määrätty annos (mg/kg).
- Annokseen tarvittava **YERVOY-konsentraatin määrä** (ml) = kokonaisannos (mg) jaettuna 5:llä (YERVOY-konsentraatin vahvuus on 5 mg/ml).

Infuusion valmistelu:

Noudata aseptista tekniikkaa infuusion valmistelussa.

YERVOY-valmisteen voi antaa laskimoon joko:

- **laimentamattomana**, kun infuusioliuon on ensin siirretty infuusiopulloon tai -pussiin asianmukaisella steriilillä ruiskulla tai
- **laimennettuna** enintään viisinkertaiseksi lähtötilavuudestaan (enintään 4 osaa injektioannosta 1 osaan konsentraattia). Loppupitoisuuden tulee olla 1–4 mg/ml. YERVOY-konsentraatin voi laimentaa joko
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen; tai
 - 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen.

VAIHE 1

- Ota tarvittava määrä YERVOY-injektiopulloja huoneenlämpöön noin 5 minuutiksi.
- Tarkasta, ettei YERVOY-konsentraatissa ole hiukkasia ja ettei se ole värjäytynyt. YERVOY-konsentraatti on kirkas tai hieman samea ja väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuoksessa voi olla muutamia hiukkasia. Älä käytä, jos liuoksessa on epätavallisen paljon hiukkasia tai merkkejä värjäytymisestä.
- Vedä injektiopullostaa tarvittava määrä YERVOY-konsentraattia asianmukaisella steriilillä ruiskulla.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, vakuumitekniikalla tyhjennettyyn lasipulloon tai infuusiopussiin (PVC tai muu materiaali).
- Jos tarpeen, laimenna tarvittavaan määrään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Käyttökuntoon saattamisen helpottamiseksi konsentraatti voidaan siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on sopiva määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionestettä. Sekoita infuusioliuos varovasti kääntelemällä infuusiopussia/pulloa käsin.

Anto:

YERVOY-infusiota ei saa antaa boluksena laskimoon. Anna YERVOY-infusio laskimoon **30 minuutin aikana**.

YERVOY-infusiota ja muita lääkkeitä ei saa infusoida yhtä aikaa saman laskimolinjan kautta. Käytä YERVOY-infuusiota erillistä laskimolinjaa.

Käytä infuusiolaitteistoa ja steriiliä niukasti proteiinia sitovaa ja pyrogeenitonta in-line-suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

YERVOY-infuusioliuos on yhteensopiva

- PVC-infuusiövälineiden kanssa
- polyeetterisulfonista (0,2–1,2 mikrom) ja polyamidista (0,2 mikrom) valmistettujen in-line-suodatinten kanssa.

Huuhtelee laskimolinja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä infuusion jälkeen.

Säilytys ja kestoaika:

Avaamaton injektiopullo

YERVOY on **säilytettävä jääkaapissa** (2–8 °C). Injektiopullo on säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. YERVOY ei saa jäättyä.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

YERVOY-infusio

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste **on infusoitava tai laimennettava ja infusoitava heti** injektiopullon avaamisen jälkeen. Laimentamattoman tai laimennetun (1–4 mg/ml) konsentraatin on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C:ssa) tai jääkaapissa (2–8 °C:ssa) säilytettynä. Jos (laimentamattomasta tai laimennettua) infuusioliuosta ei käytetä heti, sitä voi säilyttää enintään 24 tuntia joko jääkaapissa (2–8 °C) tai huoneenlämmössä (20–25 °C). Muunlaiset käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Hävittäminen:

Älä säilytä mahdollisesti käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten. Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.