

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

YERVOY 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg ipilimumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.

50 mg ipilimumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

200 mg ipilimumabot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az ipilimumab egy teljes egészében humán anti-CTLA-4 monoklonális antitest (IgG1 $\kappa$ ), amit kínaihőrcsög-petefészek-sejtekben állítanak elő, rekombináns DNS-technológiával.

### Ismert hatású segédanyagok:

A koncentrátum 0,1 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami 2,30 mg nátrium.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga folyadék, amely (kevés) világos szemszét tartalmazhat, a pH-ja 7,0 és ozmolaritása 260-300 mOsm/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Melanoma

A monoterápiában vagy nivolumabbal kombinációban adott YERVOY előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők kezelésére javallott (lásd 4.4 pont).

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### Vesesejtes carcinoma (RCC – renal cell carcinoma)

A YERVOY nivolumabbal kombinálva az intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC – non-small cell lung cancer)

A nivolumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált YERVOY a metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat nem mutat EGFR-mutációt vagy ALK-transzlokációt.

### Malignus pleuralis mesothelioma (MPM)

A YERVOY nivolumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.

### Mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) colorectalis carcinoma (CRC)

A YERVOY nivolumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita instabilitású colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, korábbi fluoropirimidin-alapú kombinált kemoterápia után (lásd 5.1 pont).

### A nyelőcső laphámsejtes carcinómája (oesophageal squamous cell carcinoma – OSCC)

A nivolumabbal kombinációban adott YERVOY a nyelőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztázáló,  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallt.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

### PD-L1 vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a beteg PD-L1 tumorexpresszió alapján történő kiválasztását a YERVOY-kezelésre validált teszttel kell megerősíteni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

### Adagolás

#### *YERVOY-monoterápia*

##### *Melanoma*

##### *Felnőttek, valamint 12 éves és idősebb serdülők*

A YERVOY javasolt indukciós kezelése 3 mg/ttkg, 30 perc alatt intravénásan adva, minden 3. héten, összesen 4 dózisban. A betegeknek a teljes indukciós kezelést (4 dózis) meg kell kapniuk, ha tolerálják azt, tekintet nélkül arra, hogy megjelennek-e új laesiók vagy a meglévő laesiók növekednek-e. A daganat kezelésre adott válaszreakciójának értékelését csak az indukciós kezelés befejezése után kell elvégezni.

#### *Nivolumabbal kombinált YERVOY*

##### *Melanoma*

Felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű) az ajánlott dózis 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második szakasz követi, amely során intravénás nivolumab-monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), az 1. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab adagot:

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó adagja után kell beadni, amennyiben 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, illetve
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó adagja után kell beadni, amennyiben 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

Serdülőknél (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű) az ajánlott dózis 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumab intravénásan beadva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második fázis követi, amely során intravénás nivolumab-monoterápiát alkalmaznak **vagy** 3 mg/ttkg dózisban minden 2. héten, vagy 6 mg/ttkg dózisban minden 4. héten

beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), az 1. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab adagot:

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó adagja után kell beadni, ha 3 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 2. héten, **vagy**
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó adagja után kell beadni, ha 6 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

**1. táblázat: Ajánlott adag és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához**

	<b>Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban</b>	<b>Monoterápiás fázis</b>
<b>Nivolumab</b>	Felnőttek és 12 éves és annál idősebb serdülők: 1 mg/ttkg, 30 perc alatt	Felnőttek és serdülők (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű): 240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt 480 mg minden 4. héten, 60 perc alatt  Serdülők (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű): 3 mg/ttkg minden 2. héten 30 perc alatt, <b>vagy</b> 6 mg/ttkg minden 4. héten 60 perc alatt
<b>Ipilimumab</b>	Felnőttek valamint 12 éves és annál idősebb serdülők: 3 mg/ttkg, 30 perc alatt	-

*Vesesejtes carcinoma és dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma*

Az ajánlott adag 3 hetente, az első 4 dózis alkalmával 3 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban. Ezt egy második fázis követi, amelyben intravénás nivolumab monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten beadva (csak vesesejtes carcinoma), a 2. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab adagot

- 3 héttel a nivolumabbal kombinált ipilimumab utolsó adagja után kell beadni, amennyiben 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, illetve
- 6 héttel a nivolumabbal kombinált ipilimumab utolsó adagja után kell beadni, amennyiben 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten (csak vesesejtes carcinoma).

**2. táblázat: Ajánlott adag és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához vesesejtes carcinoma és dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma kezelésére**

	<b>Kombinációs fázis, minden 3. héten, 4 adagolási ciklusban</b>	<b>Monoterápiás fázis</b>
<b>Nivolumab</b>	3 mg/ttkg, 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt 480 mg minden 4. héten, 60 perc alatt (csak vesesejtes carcinoma)
<b>Ipilimumab</b>	1 mg/ttkg, 30 perc alatt	-

*Malignus pleuralis mesothelioma*

Az ajánlott adag minden 6. héten 1 mg/ttkg ipilimumab 30 perces intravénás formában beadva, minden 3. héten 360 mg nivolumabbal kombinálva 30 perces intravénás formában alkalmazva. A kezelés azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig folytatódik.

*A nyelőcső laphámsejtes carcinomája*

A javasolt adag 6 hetente, 30 perces intravénás infúzió formájában adott 1 mg/ttkg ipilimumab vagy 2 hetente, 30 perces intravénás infúzióban adott 3 mg/ttkg nivolumabbal vagy 3 hetente 360 mg nivolumabbal kombinációban. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig javasolt.

## *Nivolumabbal és kemoterápiával kombinált YERVOY*

### *Nem kissejtes tüdőcarcinoma*

Az ajánlott adag minden 6. héten 1 mg/ttkg ipilimumab intravénásan, 30 perc alatt beadva kombinációban minden 3. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 360 mg nivolumabbal és minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával. 2 ciklus kemoterápia befejezését követően a kezelést minden 6. héten 1 mg/ttkg ipilimumabbal és kombinációban minden 3. héten intravénásan alkalmazott 360 mg nivolumabbal kell folytatni. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig javasolt.

### *A kezelés időtartama*

A nivolumabbal kombinált YERVOY-kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikortól a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést (és legfeljebb a terápia maximális időtartamáig, ha az adott indikációban ez meg van határozva).

Atípusos válaszreakciókat figyeltek meg (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését vagy új léziókat az első néhány hónapon belül, amit a daganat zsugorodása követett). Amíg a betegség progressziója megerősítésre nem kerül, a nivolumabbal kombinált YERVOY-kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél kezdetben a betegség progressziójára utaló jeleket tapasztalnak.

A kezelés megkezdése és a YERVOY minden dózisa előtt májfunkciós vizsgálatokat és pajzsmirigyfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Emellett a YERVOY-kezelés alatt az immunrendszeri mellékhatásokra utaló bármilyen panaszt vagy tünetet ki kell vizsgálni, beleértve a hasmenést és a colitist is (lásd 3A és 3B táblázat és 4.4 pont).

### *12 évesnél fiatalabb gyermekek*

Az ipilimumab biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

### *A kezelés végleges abbahagyása vagy a dózisok elhalasztása*

Az immunrendszeri mellékhatások kezeléséhez egy dózis elhalasztására vagy a YERVOY-kezelés végleges abbahagyására, valamint szisztémás, nagy dózisú kortikoszteroidok alkalmazására lehet szükség. Bizonyos esetekben más, kiegészítő immunszuppresszív kezelés elkezdése mérlegelhető (lásd 4.4 pont).

A dózis emelése vagy csökkentése nem javasolt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján a dózis késleltetése vagy kihagyása lehet szükséges.

A kezelés végleges abbahagyására vagy a dózisok elhalasztására vonatkozó irányelveket a YERVOY monoterápiára vonatkozóan a 3A és 3B táblázat, a nivolumabbal kombinált YERVOY vagy a kombinációs terápiát követő 2. fázis (nivolumab-monoterápia) esetére a 3C táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

### 3A táblázat Mikor kell végleg abbahagyni a monoterápiában adott YERVOY alkalmazását

<p><b>A YERVOY adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél az alábbi mellékhatások jelentkeznek. Ezeknek a mellékhatásoknak a kezeléséhez szisztémás, nagy dózisu kortikoszteroid kezelésre is szükség lehet, ha az igazoltan vagy gyaníthatóan immunrendszeri eredetű (a kezelésre vonatkozó részletes ajánlásokat lásd a 4.4 pontban).</b></p>	
<p><b>Mellékhatások</b></p>	<p><b>NCI-CTCAE 4. verzió szerinti fokozat<sup>a</sup></b></p>
<p><b>Gastrointestinalis:</b> Súlyos tünetek (hasi fájdalom, erős hasmenés vagy a székletürítések számában bekövetkező, jelentős változás, véres széklet, gastrointestinalis vérzés, gastrointestinalis perforatio).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. vagy 4. fokozatú hasmenés vagy colitis</li> </ul>
<p><b>Hepaticus:</b> Kifejezett glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT) vagy összbilirubinszint-emelkedés vagy hepatotoxicitási tünetek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A GOT-, GPT- vagy az összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése.</li> </ul>
<p><b>Bőr:</b> Életveszélyes bőrkiütés (beleértve a Stevens-Johnson-szindrómát vagy a toxicus epidermalis necrolysis) vagy erős, kiterjedt pruritus, ami zavarja a mindennapos aktivitást vagy orvosi beavatkozást igényel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4. fokozatú bőrkiütés vagy 3. fokozatú pruritus</li> </ul>
<p><b>Neurológiai:</b> Újjonnan kialakuló vagy súlyosbodó, súlyos motoros vagy szenzoros neuropathia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. vagy 4. fokozatú motoros vagy szenzoros neuropathia</li> </ul>
<p><b>Más szervrendszer<sup>b</sup>:</b> (pl. nephritis, pneumonitis, pancreatitis, nem fertőzések eredetű myocarditis, diabetes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 3</math>. fokozatú immunrendszeri eredetű reakciók<sup>c</sup></li> <li>▪ olyan <math>\geq 2</math>. fokozatú, immunrendszeri eredetű szembetegségek, amelyek NEM reagálnak a lokális immunszuppresszív kezelésre</li> <li>▪ 4. fokozatú diabetes</li> </ul>

<sup>a</sup> A toxicitási fokozatok a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) beosztása szerint. 4.0 verzió (NCI-CTCAE v4).

<sup>b</sup> Minden más, igazoltan vagy gyaníthatóan immunrendszeri eredetű mellékhatást a CTCAE szerint kell osztályozni. A YERVOY abbahagyásáról hozott döntésnek a súlyosságon kell alapulnia.

<sup>c</sup> A súlyos (3. vagy 4. fokozatú), hormonpótló kezeléssel kézben tartott, endokrin kórképben szenvedő betegek továbbra is kaphatják a kezelést.

### 3B táblázat Mikor kell elhalasztani a monoterápiában alkalmazott YERVOY dózist

<p><b>A YERVOY dózist azoknál a betegeknél kell elhalasztani<sup>a</sup> akiknél az alábbi, immunrendszeri eredetű mellékhatások jelentkeznek. A kezelésre vonatkozó részletes ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.</b></p>	
<p><b>Mellékhatások</b></p>	<p><b>Teendő</b></p>
<p><b>Gastrointestinalis:</b> Közepesen súlyos hasmenés vagy colitis, ami gyógyszeres kezeléssel nem szüntethető vagy tartósan fennáll (5-7 nap) vagy visszatér.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A dózist el kell halasztani, amíg a mellékhatás 1. fokozatúra vagy 0. fokozatúra mérséklődik (vagy visszatér a kiindulási szintre).</li> <li>2. Ha a javulás bekövetkezik, akkor a kezelést folytatni kell.<sup>d</sup></li> <li>3. Ha nem következik be javulás, akkor a javulásig továbbra is el kell halasztani az adagokat, majd folytatni kell a kezelést.<sup>d</sup></li> </ol>
<p><b>Hepaticus:</b> A GOT-, GPT- vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése.</p>	
<p><b>Bőr:</b> Közepesen súlyos vagy súlyos (3. fokozatú)<sup>b</sup> bőrkiütés vagy (2. fokozatú) kiterjedt/intenzív pruritus, etiológiától függetlenül.</p>	

<b>A YERVOY dózisát azoknál a betegeknél kell elhalasztani<sup>a</sup> akiknél az alábbi, immunrendszeri eredetű mellékhatások jelentkeznek. A kezelésre vonatkozó részletes ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.</b>	
<b>Mellékhatások</b>	<b>Teendő</b>
<b>Endokrin:</b> Az endokrin mirigyekben kialakuló, súlyos mellékhatások, például hypophysitis és thyreoiditis, ami hormonpótló kezeléssel vagy nagy dózisú immunszuppresszív terápiával nem kezelhető megfelelően.  3. fokozatú diabetes	4. Abba kell hagyni a YERVOY adását, ha a tünetek nem enyhülnek 1. fokozatúra vagy 0. fokozatúra vagy nem térnek vissza a kiindulási szintre.
<b>Neurológiai:</b> Közepesen súlyos (2. fokozatú) <sup>b</sup> , tisztázatlan eredetű motoros neuropathia, izomgyengeség vagy szenzoros neuropathia (ami több, mint 4 napig tart).	
<b>Más, közepesen súlyos mellékhatások<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> A YERVOY dózisának csökkentése nem javasolt.

<sup>b</sup> A toxicitási fokozatok a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) beosztása szerint. 4.0 verzió (NCI-CTCAE v4).

<sup>c</sup> Minden más, szervrendszeri mellékhatást a CTCAE szerint kell osztályozni. A dózis elhalasztásáról hozott döntésnek a súlyosságon kell alapulnia.

<sup>d</sup> Mind a 4 dózis beadásáig vagy az első dózistól számított 16 hét elteltéig, amelyik korábban következik be.

### **3C táblázat: A nivolumabbal kombinált YERVOY vagy a kombinációs kezelést követő 2. fázis (nivolumab-monoterápia) javasolt kezelés módosítása**

<b>Immunrendszeri eredetű mellékhatások</b>	<b>Súlyosság</b>	<b>A kezelés módosítása</b>
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű colitis	2. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis	A glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT) vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor annak végéig.
	A GOT-, GPT- vagy az összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	Az adagolást el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis 2. fokozatú mellékvese-elégtelenség 3. fokozatú diabetes  4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvese-elégtelenség 4. fokozatú diabetes	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A kezelést a hormonpótló kezelés <sup>a</sup> mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.  A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű cután mellékhatások	3. fokozatú bőrkiütés  4. fokozatú bőrkiütés Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig. A kezelést végleg abba kell hagyni. A kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).
Immunrendszeri eredetű myocarditis	2. fokozatú myocarditis  3. vagy 4. fokozatú myocarditis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig. <sup>b</sup> A kezelést végleg abba kell hagyni.
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	3. fokozatú (első előfordulás) 4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú; a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú; a kortikoszteroidok adagját nem lehet napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű adag alá csökkenteni	Az adagolást el kell halasztani.  A kezelést végleg abba kell hagyni.

Megjegyzés: A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

<sup>a</sup> A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

<sup>b</sup> Nem ismert a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A nivolumabbal kombinált YERVOY-kezelést végleg abba kell hagyni az alábbiak esetén:

- 4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú mellékhatások,
- a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú mellékhatások.

A nivolumabbal kombinált YERVOY alkalmazása esetén, ha bármelyik hatóanyag adását elhalasztják, akkor a másik hatóanyag adását is el kell halasztani. Ha a késleltetés után újra kezdik az adagolást, a kombinált kezelés vagy a nivolumab-monoterápia a beteg egyéni értékelése alapján indítható újra.

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A YERVOY-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A rendelkezésre álló adatok mennyisége nagyon korlátozott. A YERVOY 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

A nivolumabbal kombinációban alkalmazott YERVOY biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanómában szenvedő serdülőket. A jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pontok ismertetik.



### *Idősek*

Nem számoltak be az idős ( $\geq 65$  éves) és fiatalabb betegek ( $< 65$  éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozó általános különbségekről. Az elsővonalbeli kezelésben részesülő vesesejtes carcinomában szenvedő 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont). A dózis specifikus módosítása ebben a populációban nem szükséges (lásd 5.1 pont).

### *Vesekárosodás*

A YERVOY biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján az enyhe – közepesen súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegeknél a dózis specifikus módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

A YERVOY biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A populációs farmakokinetikai eredmények alapján az adag módosítása nem szükséges azoknál a betegeknél, akik enyhe fokú májkárosodásban szenvednek (lásd 5.2 pont). A YERVOY-t óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor a transzaminázszintje  $\geq 5$ -ször magasabb, mint a normálérték felső határa vagy a bilirubinszintje  $> 3$ -ször magasabb, mint a normálérték felső határa (lásd 5.1 pont).

### Az alkalmazás módja

A YERVOY intravénásan alkalmazandó. Az infúzió ajánlott időtartama 30 perc.

A YERVOY alkalmazható intravénásan hígítás nélkül, vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval 1 és 4 mg/ml közötti koncentrációra hígítható.

A YERVOY-t tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni!

Nivolumabbal vagy nivolumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazva, ugyanazon a napon, először a nivolumabot, majd a YERVOY-t és végül (adott esetben) a kemoterápiát kell beadni. Minden infúzióhoz külön infúziós zsákokat és szűrőket kell használni.

A gyógyszer előkészítésére és alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

### A PD-L1–státusz értékelése

A daganat PD-L1–státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

## Nivolumabbal kombinált ipilimumab

Az ipilimumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációs kezelés során alkalmazott készítmények Alkalmazási előírását is. További információért, a nivolumab kezelésével kapcsolatos figyelmeztetésekről és óvintézkedésekről, olvassa el a nivolumab Alkalmazási előírását. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások többsége megfelelő kezelés után, beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását vagy a kezelés módosítását is, javult vagy elmúlt (lásd 4.2 pont). A nivolumab monoterápiához viszonyítva az immunrendszeri eredetű mellékhatások gyakrabban fordultak elő az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabbal.

A kombinált kezeléssel kapcsolatban cardialis és pulmonalis mellékhatásokat jelentettek, beleértve a tüdőembóliát is. A betegeknél folyamatosan monitorozni kell a cardialis vagy pulmonalis mellékhatásokat, valamint a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell az elektrolit háztartás zavaraira és a kizáradásra utaló klinikai panaszokat, tüneteket és laboratóriumi eltéréseket. A nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazását életveszélyes vagy kiújuló, súlyos cardialis és pulmonalis mellékhatások kialakulása esetén le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó adag után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal kombinált ipilimumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a kezelés alatt vagy annak abbahagyását követően.

### Immunrendszeri eredetű reakciók

Az ipilimumab a fokozott vagy rendkívül erős immunaktivitásból (immunrendszeri eredetű mellékhatásokból) eredő gyulladásos mellékhatásokkal társul, amelyek valószínűleg a hatásmechanizmusával függnek össze. A súlyos vagy életveszélyes, immunrendszeri eredetű mellékhatások érinthetik a tápcsatornát, a májat, a bőrt, az idegrendszert, az endokrin rendszert vagy más szervrendszereket. Miközben a legtöbb immunrendszeri eredetű mellékhatás az indukciós periódus alatt jelentkezik, hónapokkal az ipilimumab utolsó dózisa után megjelenőkről is beszámoltak. Hacsak más, alternatív etiológia nem igazolódott, a hasmenést, a gyakoribb székletürítést, a véres székletet, a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek emelkedését, a bőrkiütést és az endokrin betegségeket gyulladásos eredetűnek és az ipilimumabbal összefüggőnek kell tekinteni. Az életveszélyes szövődmények minimálisra csökkentése érdekében a korai diagnózis és a megfelelő kezelés elengedhetetlenül szükséges.

A súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatások kezeléséhez más immunszuppresszív terápiával együtt vagy anélkül szisztémás, nagy dózisú kortikoszteroidokra lehet szükség.

Az immunrendszeri eredetű mellékhatások ipilimumab-specifikus kezelési ajánlásai az alábbiakban kerülnek ismertetésre mind a monoterápiás, mind a nivolumabbal kombinált kezelésre vonatkozóan.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján az ipilimumab vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. Ha a mellékhatások kezelésére kortikoszteroidokkal végzett immunszuppressziót alkalmaznak, akkor ezek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni. A dózis gyors leépítése a mellékhatások súlyosbodásához vagy visszatéréséhez vezethet. Ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab adása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunszuppresszív kezelést kap. Az immunszuppresszív kezelést kapó betegeknél az opportunista fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

## Immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciók

### *Ipilimumab-monoterápia*

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciókkal társul. A klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis perforatio miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Egy előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában végzett III. fázisú vizsgálatban (MDX010-20, lásd 5.1 pont) a 3 mg/ttkg ipilimumab-monoterápiát kapott betegeknek a kezelés elkezdésétől a súlyos vagy végzetes (3–5. fokozatú) immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciók megjelenéséig eltelt medián időtartam 8 hét volt (szélső értékek 5-13 hét). A protokoll-specifikus kezelési ajánlásokkal (enyhére [1. fokozatú] vagy ennél alacsonyabba vagy a vizsgálat megkezdésekor észlelt súlyosságúra történt csökkenésként definiált javulás) ezek a legtöbb esetben (90%) javultak, és a kialakulásuktól a javulásukig eltelt medián időtartam 4 hét volt (szélső értékek 0,6–22 hét).

A betegeknek monitorozni kell az immunrendszeri eredetű colitisre vagy gastrointestinalis perforációra utaló panaszokat és tüneteket. A klinikai megjelenési formák közé tartozhat a hasmenés, a gyakoribb székletürítés, a hasi fájdalom vagy haematochezia, lázzal vagy anélkül. A klinikai vizsgálatokban az immunrendszeri eredetű colitis nyálkahártya gyulladás jeleivel társult, fekélyképződéssel vagy anélkül, valamint lymphocita- és neutrophil-infiltrációval járt. A cytomegalovírus- (CMV) fertőzés/reaktiválás forgalomba hozatal utáni eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisszal rendelkező betegeknek. Székletfertőzést analizáló vizsgálatokat kell végezni a hasmenés vagy colitis megjelenésekor annak érdekében, hogy a fertőzőes vagy egyéb alternatív etiológiákat kizárjuk.

A hasmenés vagy colitis kezelésére vonatkozó ajánlások a tünetek súlyosságán alapulnak (NCI-CTCAE 4. verzió súlyossági beosztás szerint). Azok a betegek, akiknek enyhe – közepesen súlyos (1-2. fokozatú) hasmenésük (legfeljebb napi 6-szori székletürítés) vagy feltételezett enyhe – közepesen súlyos colitisük (pl. hasi fájdalom vagy véres széklet) van, továbbra is kaphatják az ipilimumabot. Tüneti kezelés (pl. loperamid, folyadékpótlás) és szoros monitorozás javasolt. Ha az enyhe – közepesen súlyos tünetek visszatérnek vagy 5-7 napig perzisztálnak, akkor az ipilimumab tervezett adagját el kell halasztani, és kortikoszteroid-kezelést (pl. per os 1 mg/ttkg prednizon naponta egyszer vagy azzal egyenértékű) kell kezdeni. Ha 0-1. fokozatúra vagy a kiindulási szintre történő javulás következik be, akkor az ipilimumab-kezelés folytatható (lásd 4.2 pont).

Az ipilimumab adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknek, akiknek súlyos (3-4. fokozatú) hasmenésük vagy colitisük van (lásd 4.2 pont), és azonnal szisztémás nagy dózisú intravénás kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni. (A klinikai vizsgálatokban napi 2 mg/ttkg metilprednizolont alkalmaztak). Ha a hasmenést és egyéb tüneteket sikerült uralni, akkor a fokozatos kortikoszteroid elhagyás elkezdésének a klinikai kép megítélésén kell alapulnia. A klinikai vizsgálatokban a gyors leépítés (kevesebb, mint 1 hónap alatt) a betegek egy részénél a hasmenés vagy a colitis visszatérését eredményezte. A betegeknek vizsgálni kell a gastrointestinalis perforatio vagy peritonitis jeleit.

A kortikoszteroid-refrakter hasmenés vagy colitis kezelésére vonatkozó, klinikai vizsgálatokból szerzett tapasztalat korlátozott. A kortikoszteroid kezelésnek egy alternatív immunszuppresszív szerrel történő kiegészítése mérlegelendő kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisban, ha más okokat kizártak (ideértve a biopszián történő virális PCR-rel értékelt cytomegalovírus (CMV)-fertőzést/reaktiválást és más, virális, bakteriális vagy parazita etiológiát is). A klinikai vizsgálatokban egyetlen 5 mg/ttkg-os adag infliximabot adtak, kivéve, ha az ellenjavallt volt. Gastrointestinalis perforatio vagy sepsis gyanúja esetén tilos az infliximabot alkalmazni (lásd az infliximab Alkalmazási előírását).

### Immunrendszeri eredetű colitis

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelés mellett súlyos hasmenést vagy colitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a diarrhoeát és a colitis további tüneteit, mint például a

hasi fájdalmat és nyákos vagy véres székletet. A fertőzések és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni, és 1-2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazásakor megfigyelt 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén végleg abba kell hagyni a kezelést, és 1-2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisát 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

### Immunrendszeri eredetű pneumonitis

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist vagy intersticiális tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű eseteket is megfigyeltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejüvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzések és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és 1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisát 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

### Immunrendszeri eredetű hepatotoxicitás

#### *Ipilimumab-monoterápia*

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű hepatotoxicitással társul. A klinikai vizsgálatokban végzetes kimenetelű májelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az MDX010-20-vizsgálatban a 3 mg/ttkg ipilimumab-monoterápiát kapott betegeknek a kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos, súlyos vagy végzetes (2–5. fokozatú) immunrendszeri eredetű hepatotoxicitás megjelenéséig eltelt idő 3–9 hét volt. A protokollspecifikus kezelési ajánlásokkal a javulásukig eltelt idő 0,7-2 hét volt.

A hepaticus transzaminázok és a bilirubin szintjét minden ipilimumab-dózis beadása előtt meg kell mérni, mivel a korai laboratóriumi eltérések kialakuló immunrendszeri eredetű hepatitisre utalhatnak (lásd 4.2 pont). A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek növekedése klinikai tünetek hiányában is kialakulhat. A GOT- és GPT- vagy összbilirubinszint-emelkedését értékelni kell, hogy a májkárosodás egyéb okait, köztük a fertőzéseket, a daganat progresszióját vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket ki lehessen zárni, és azokat a normalizálódásukig ellenőrizni kell. Az olyan betegekben származó májbiopsziák, akiknek immunrendszeri eredetű hepatotoxicitásuk volt, akut gyulladás jeleit mutatták (neutrophilek, lymphocyták és macrophagok).

Azoknál a betegeknél, akiknél a transzamináz- vagy az összbilirubinszint-emelkedés 2. fokozatú, az ipilimumab tervezett adagját el kell halasztani, és a májfunkciós vizsgálatok eredményeit azok normalizálódásáig ellenőrizni kell. Javulás után az ipilimumab-kezelés folytatható (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a transzamináz- vagy az összbilirubinszint-emelkedés 3. vagy 4. fokozatú, a kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és azonnal szisztémás, nagy dózisú intravénás kortikoszteroid-kezelést (pl. 2 mg/ttkg metilprednizolon naponta vagy ami azzal egyenértékű) kell kezdeni. Az ilyen betegeknél a májfunkciós vizsgálatok eredményeit azok normalizálódásáig monitorozni kell. Ha a tüneteket sikerült uralni, és az emelkedett májfunkciós értékek tartósan javultak vagy visszatértek a kiindulási értékre, akkor a fokozatos kortikoszteroid elhagyás elkezdésének a klinikai kép megítélésén kell alapulnia. A leépítésnek legalább 1 hónapig kell tartania. A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek a leépítés alatt történő emelkedése a kortikoszteroid dózisének emelésével és az adag lassabb csökkentésével esetleg kezelhető.

A kortikoszteroid-kezelésre refrakter, jelentősen emelkedett májfunkciós vizsgálati eredményű betegeknél a kortikoszteroid rezsim egy alternatív immunszuppresszív szerrel történő kiegészítése mérlegelhető. A klinikai vizsgálatokban a kortikoszteroid-kezelésre nem reagáló vagy azoknál a betegeknél, akiknél a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kortikoszteroid dózisének fokozatos leépítése alatt emelkedtek, és az nem reagált a kortikoszteroidok dózisének emelésére, mikofenilát-mofetil alkalmaztak (lásd a mikofenilát-mofetil Alkalmazási előírását).

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelés mellett súlyos hepatitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hepatitis okozta panaszokat és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőzőes és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú transzamináz- vagy összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni, és 1—2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú transzamináz-szint és összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5—1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisének 1—2 mg/ttkg/nap metilprednizolonekvivalensre kell emelni, és a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

#### Immunrendszeri eredetű cután mellékhatások

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik az ipilimumab vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab kezelés alkalmazását, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cután mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

#### *Ipilimumab-monoterápia*

Az ipilimumab súlyos cután mellékhatásokkal társul, ami immunrendszeri eredetű lehet. Toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (a Stevens–Johnson szindrómát is beleértve) ritka eseteit észlelték, némelyiket végzetes kimenetellel. Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) ritka eseteiről is beszámoltak (lásd 4.8 pont).

A DRESS-t eosinophiliával járó bőrkiütés, valamint az alábbi állapotok közül egy vagy több tünet együttes megjelenése jellemzi: láz, lymphadenopathia, arc oedema és a belső szervek érintettsége

(máj, vese, tüdő). A DRESS a gyógyszer alkalmazása és a betegség kezdete között eltelt hosszú lappangási idővel (kettő—nyolc hét) jelentkezhet.

Az ipilimumab indukálta bőrkiütés és pruritus főként enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokozatú), és reagált a tüneti kezelésre. Az MDX010-20-vizsgálatban a 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát kapott betegeknel a kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos, súlyos vagy végzetes (2—5. fokozatú) cután mellékhatások megjelenéséig eltelt medián időtartam 3 hét volt (szélső értékek 0,9—16 hét). A protokoll-specifikus kezelési ajánlásokkal a legtöbb esetben (87%) ezek megszűntek, és a kialakulásuktól a javulásukig eltelt medián időtartam 5 hét volt (szélső értékek 0,6—29 hét).

Az ipilimumab indukálta bőrkiütést és pruritust a súlyosság alapján kell kezelni. Azok a betegek, akiknek egy enyhe – közepesen súlyos (1-2. fokozatú) bőrkiütésük van, tüneti kezelés (pl. antihisztaminok) mellett továbbra is kaphatják az ipilimumabot. Egy – két hétig tartó, és lokális kortikoszteroidokra nem javuló enyhe – közepesen súlyos bőrkiütés vagy enyhe pruritus esetén per os kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (pl. naponta egyszer 1 mg/ttkg vagy azzal egyenértékű prednizon).

Azoknál a betegeknel, akiknél egy súlyos (3. fokozatú) bőrkiütés lép fel, az ipilimumab tervezett adagját el kell halasztani. Ha a kezdeti tünetek enyhére (1. fokozatúra) javulnak vagy megszűnnek, akkor az ipilimumab-kezelés folytatható (lásd 4.2 pont).

Az ipilimumab adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknel, akiknek nagyon súlyos (4. fokozatú) bőrkiütésük vagy súlyos (3. fokozatú) viszketésük van (lásd 4.2 pont), és azonnal szisztémás, nagy dózisu intravénás kortikoszteroid-kezelést (pl. naponta 2 mg/ttkg metilprednizolon) kell kezdeni. Ha a bőrkiütést vagy a viszketést sikerült uralni, akkor a fokozatos kortikoszteroid elhagyás elkezdésének a klinikai kép megítélésén kell alapulnia. A leépítésnek legalább 1 hónapig kell tartania.

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelés mellett súlyos bőrkiütést figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A nivolumabbal kombinált ipilimumab adását 3. fokozatú bőrkiütés esetén el kell halasztani, és 4. fokozatú bőrkiütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkiütést 1-2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózisu adásával kell kezelni.

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a SJS vagy TEN okozta panaszok és tünetek mutatkoznak, a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelést meg kell szakítani, és a beteget az ennek kivizsgálására és kezelésére szakosodott osztályra kell irányítani. Ha a betegnel a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazása során alakul ki SJS vagy TEN, a kezelés végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

#### Immunrendszeri eredetű neurológiai reakciók

##### *Ipilimumab-monoterápia*

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű neurológiai mellékhatásokkal társul. A klinikai vizsgálatokban végzetes kimenetelű Guillain–Barré-szindrómáról számoltak be. Myasthenia gravis-szerű tünetekről is beszámoltak (lásd 4.8 pont). A betegeknel izomgyengeség jelentkezhet. Szenzoros neuropathia is kialakulhat.

A 4 napnál tovább tartó, tisztázatlan eredetű motoros neuropathiát, izomgyengeséget vagy szenzoros neuropathiát ki kell vizsgálni, és a nem gyulladásos okokat, például a betegség progresszióját, a fertőzéseket, a metabolikus szindrómákat vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket ki kell zárni. Azoknál a betegeknel, akiknél a közepesen súlyos (2. fokozatú) neuropathia (motoros neuropathia szenzoros neuropathiával vagy anélkül) feltételezhetően összefügg az ipilimumabbal, a tervezett adagot el kell halasztani. Ha a neurológiai tünetek a kezelés előtti szintre csökkennek, akkor a beteg a folytathatja az ipilimumab-kezelést (lásd 4.2 pont).

Az ipilimumab adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknek, akiknek súlyos (3—4. fokozatú) ipilimumabbal feltehetőleg összefüggő szenzoros neuropathiájuk van (lásd 4.2 pont). A betegeket a szenzoros neuropathia kezelésére szolgáló ajánlásoknak megfelelően kell kezelni, és azonnal intravénás kortikoszteroidok (pl. naponta 2 mg/ttkg metilprednizolon) adását kell elkezdni.

A motoros neuropathia progresszív jeleit immunrendszeri eredetűnek kell tartani, és annak megfelelően kell kezelni. Azoknál a betegeknek, akiknek súlyos (3-4. fokozatú) motoros neuropathiájuk van, az ipilimumab adását az oki összefüggésre való tekintet nélkül végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

### Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab mellett súlyos nephritist és veseműködési zavart figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a nephritisre vagy veseműködési zavarra utaló panaszokat és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumkreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni, és 1-2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. és 3. fokozatú szérum kreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és 0,5—1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1—2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

### Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

#### *Ipilimumab-monoterápia*

Az ipilimumab az endokrin szervek gyulladását okozhatja, ami hypophysitis, hypopituitarismus, mellékvese-elégtelenség, hypothyreosis, 1-es típusú diabetes mellitus és diabeteses ketoacidosis formájában jelentkezik (lásd 4.2 és 4.8 pont), és a betegeknek olyan aspecifikus tünetek jelentkezhetnek, amelyek egyéb okokra emlékeztetnek, például agyi áttétre vagy az alapbetegségekre. A leggyakoribb klinikai megjelenési formák közé tartozik a fejfájás és a fáradtság. A tünetek közé tartozhatnak még a látótér defektusok, a magatartásváltozások, az elektrolitzavarok és a hypotonia. Az adrenális krízist, mint a beteg tüneteinek okát ki kell zárni. Az ipilimumabbal összefüggő endokrin betegségekkel szerzett klinikai tapasztalat korlátozott.

Az MDX010-20-vizsgálatban a 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát kapott betegeknek a kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos vagy nagyon súlyos (2—4. fokozatú) immunrendszeri eredetű endokrin betegségek megjelenéséig eltelt idő 7 héttől közel 20 hétig terjedt. A klinikai vizsgálatokban észlelt immunrendszeri eredetű endokrin betegségeket általában immunszuppresszív kezeléssel és hormonpótló terápiával kezelték.

Akut mellékvesekéreg-elégtelenség bármilyen tüneteinek, például súlyos dehydratio, hypotonia vagy shock jelentkezésekor mineralokortikoid hatással rendelkező kortikoszteroidok azonnali intravénás adása javasolt, és a betegeket sepsis vagy fertőzések fennállása irányában ki kell vizsgálni. Ha mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei jelentkeznek, de a betegnek nincs adrenális krízise, további vizsgálatok, köztük laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok végzését kell mérlegelni. A kortikoszteroid-kezelés elkezdése előtt az endokrin funkciók felmérése érdekében elvégezhető a laboratóriumi eredmények értékelése. Ha az agyalapi mirigy képalkotó vizsgálata és az endokrin funkció laboratóriumi vizsgálatának eredményei kórosak, akkor az érintett mirigy gyulladásának kezelésére rövid ideig tartó, nagy dózisú kortikoszteroid-kezelés (pl. 6 óránként 4 mg dexametazon

vagy ami azzal egyenértékű) javasolt, és az ipilimumab tervezett adagját el kell halasztani (lásd 4.2 pont). Az jelenleg nem ismert, hogy a kortikoszteroid-kezelés visszafordítja-e a mirigy dysfunkcióját. A megfelelő hormonpótlást is el kell kezdeni. Hosszan tartó hormonpótló kezelésre lehet szükség.

Tünetekkel járó diabetes esetén az ipilimumab-kezelést fel kell függeszteni, és szükség szerint inzulinpótlást kell kezdeni. A vércukorszint folyamatos ellenőrzését folytatni kell a megfelelő inzulinpótlás biztosítása érdekében. Életveszélyes cukorbetegség esetén az ipilimumab-kezelést véglegesen le kell állítani.

Ha a tünetek megszűntek vagy a laboratóriumi eltérések rendeződtek, és összességében a beteg állapotának javulása nyilvánvaló, akkor az ipilimumab-kezelés újra elkezdhető, és a fokozatos kortikoszteroid-elhagyás elkezdésének a klinikai kép megítélésén kell alapulnia. A leépítésnek legalább 1 hónapig kell tartania.

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

A nivolumabbal kombinált ipilimumab mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is), hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust is), diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosist figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A betegeknek monitorozni kell az endokrin betegségek és a hyperglycaemia okozta panaszokat és klinikai tüneteket, valamint a pajzsmirigy működés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és ahogy klinikai értékelés alapján szükséges). A betegeknek jelentkezhethet fáradtság, fejfájás, a mentális státusz megváltozása, hasi fájdalom, széklethabitus változás és hypotonia vagy nem specifikus tünetek, amelyek egyéb okokra emlékeztethetnek, mint például az agyi áttétek vagy az alapbetegség. Hacsak egy alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta panaszokat vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani.

Tüneteket okozó hypothyreosis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket okozó hyperthyreosis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén antithyroid gyógyszer adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell. Életveszélyes hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni.

Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid pótlást kell kezdeni. Súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő kortikoszteroid-pótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékvese-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1-2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Életveszélyes (4. fokozatú) hypophysitis esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapi mirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó diabetes esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulin-pótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulin-pótlás alkalmazásának biztosítása



érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell. Életveszélyes diabetes esetén a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását végleg abba kell hagyni.

### Infúziós reakció

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab vagy monoterápia*

Az ipilimumab vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab klinikai vizsgálataiban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos infúziós reakció esetén az ipilimumab vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás, valamint az infúziós reakciók megelőzésére vonatkozó intézményi terápiás ajánlásokban foglalt premedikáció alkalmazása mellett kaphatják az ipilimumabot vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumabot.

### Egyéb, immunrendszeri eredetű mellékhatások

#### *Ipilimumab-monoterápia*

Az alábbi, feltehetőleg immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be az MDX010–20-vizsgálatban 3 mg/ttkg ipilimumab-monoterápiával kezelt betegeknél: uveitis, eosinophilia, lipázszintemelkedés és glomerulonephritis. Ezen kívül az MDX010–20-vizsgálatban 3 mg/ttkg ipilimumab + gp100 peptid vakcinával kezelt betegeknél iritistről, haemolyticus anaemiáról, amilázszint-emelkedésről, többszervi elégtelenségről és pneumonitistről számoltak be. A forgalomba hozatalt követően Vogt-Koyanagi-Harada szindróma eseteiről, serosus retinaleválásról és nem fertőző cystitis számoltak be (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Amennyiben súlyosak (3-4. fokozatú), akkor ezek a reakciók azonnal szisztémás nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést és az ipilimumab adásának abbahagyását tehetik szükségessé (lásd 4.2 pont). Az ipilimumabbal összefüggésbe hozható uveitis, iritis, serosus retinaleválás vagy episcleritis esetén, ha az orvosilag indokolt, lokálisan kortikoszteroid szemcseppek adása mérlegelendő. Átmeneti látásvesztésről számoltak be az ipilimumabbal összefüggésbe hozható szemgyulladásban szenvedő betegeknél.

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be ipilimumabbal kezelt betegeknél. Az ipilimumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetén a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell az ipilimumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

#### *Ipilimumab-monoterápia, illetve PD-1- vagy PD-L1-gátlóval való kombináció*

A monoterápiaként és PD-1- vagy PD-L1-inhibitorral (köztük nivolumabbal) kombinációban alkalmazott ipilimumab-kezelés kapcsán haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg. Körültekintően kell eljárni, ha az ipilimumabot monoterápiában vagy PD-1- vagy PD-L1-inhibitorral kombinálva alkalmazzák. Ha a HLH diagnózisa igazolódik, a monoterápiában vagy PD-1- vagy PD-L1-inhibitorral együtt alkalmazott ipilimumab adását fel kell függeszteni, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

Az alábbi immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be a nivolumabbal kombinációban alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a klinikai vizsgálatokban, a különböző dózisok és tumor típusok mellett: pancreatitis, uveitis, demyelinisatio, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), Guillain-Barré szindróma, myasthenia gravis, myastheniás szindróma, asepticus meningitis, encephalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, myositis, myocarditis, rhabdomyolysis és myelitis. A forgalomba hozatalt követően Vogt-Koyanagi-Harada szindróma eseteiről, serosus retinaleválásról és nem fertőző cystitis számoltak be (lásd 4.2 és 4.8 pont). Átmeneti látásvesztésről számoltak be az ipilimumabbal összefüggésbe hozható szemgyulladásban szenvedő betegeknél.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumabbal kombinált ipilimumab adását újra el lehet kezdeni. A nivolumabbal kombinált ipilimumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab klinikai vizsgálataiban során myotoxicitás (myositis, myocarditis és rhabdomyolysis) eseteiről számoltak be, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a betegnél myotoxicitásra utaló panaszok és tünetek alakulnak ki, szoros monitorozásra van szükség és a beteget késlekedés nélkül szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás, valamint kezelés céljából. A myotoxicitás súlyosságától függően a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelést fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A myocarditis diagnosztizálásához erős gyanújelek fennállása szükséges. A cardialis és cardio-pulmonalis tünetekkel rendelkező betegeket ki kell vizsgálni a lehetséges myocarditis szempontjából. Myocarditis gyanúja esetén azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon) kell elkezdeni és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai eljárásokkal együtt. Amint a myocarditis diagnózisa megerősítést nyert, a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelést el kell halasztani, vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

### Betegségspecifikus óvintézkedések

#### *Melanoma*

Ocularis melanomában, primer központi idegrendszeri melanomában és aktív agyi metastázisokban szenvedő betegeket nem vontak be a MDX010-20 klinikai vizsgálatba (lásd 5.1 pont).

Ocularis melanomában szenvedő betegek nem vettek részt a CA184-169 klinikai vizsgálatban. Ugyanakkor agyi metastasisos betegeket beválogattak ebbe a vizsgálatba, ha nem voltak az agyi metastasisal összefüggő neurológiai tüneteik, és ha nem volt szükségük vagy nem kaptak szisztémás kortikoszteroid-kezelést az ipilimumab-kezelés elkezdését megelőző 10 napban (lásd 5.1 pont).

Ocularis melanomás, aktív agyi metastasisos és korábbi ipilimumab-kezelésben részesült betegeket nem vontak be a CA184070 gyermekgyógyászati vizsgálatba (lásd 5.1 pont).

Ocularis melanomás, aktív agyi metastasisos és korábban CTLA-4, PD-1, PD-L1 vagy CD137 elleni szerrel végzett kezelésben részesült betegeket nem vontak be a CA184178 gyermekgyógyászati vizsgálatba (lásd 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítmény pontszáma  $\geq 2$ , akiknek aktív agyi metastasisaik vagy autoimmun betegségeik voltak, és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunoszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nivolumabbal kombinált ipilimumab klinikai vizsgálataiból. Az ocularis/uveális melanomában szenvedő betegeket kizárták a melanoma klinikai vizsgálatokból. Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nivolumab-monoterápiához képest a nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták. A teljes túlélés javulása a magas PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek körében (PD-L1  $\geq 1\%$ ) hasonló volt a nivolumabbal kombinált ipilimumab és a nivolumab-monoterápia esetében. A kombináció elkezdése előtt javasolt, hogy az orvosok gondosan értékeljék az egyes betegeket és a daganat jellemzőit, figyelembe véve a kombinációnak a nivolumab monoterápiához viszonyítva megfigyelt előnyeit és toxicitását (lásd 4.8 és 5.1 pont).

### *A nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazása gyorsan progrediáló melanoma betegségben*

Az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy a nivolumabbal kombinált ipilimumab hatása késleltetve jelentkezik, mielőtt olyan betegeknél kezdenék el a kezelést, akik gyorsan progrediáló betegségben szenvednek (lásd 5.1 pont).

#### *Vesesejtes carcinoma*

Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében bármiféle, egyidejűleg fennálló agyi metastasisok, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségek szerepeltek, kizárták a nivolumabbal kombinált ipilimumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabbal kombinált ipilimumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

#### *Nem kissejtes tüdőcarcinoma*

Azokat a betegeket, akik aktív autoimmun betegségben, tünetekkel járó interstitialis tüdőbetegségben vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedtek, aktív (kezeletlen) agyi metastasisaik voltak, akik korábban szisztémás kezelést kaptak előrehaladott betegségre, illetve akik EGFR-mutációt hordoztak vagy akiknél ALK-transzlokációk voltak jelen, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése érdekében végzett pivotális vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Idős ( $\geq 75$  éves) betegek vonatkozásában korlátozott a rendelkezésre álló adatok mennyisége (lásd 5.1 pont). Ebben a betegpopulációban a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumabot körültekintéssel, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után kell alkalmazni.

#### *Malignus pleuralis mesothelioma*

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliomában, interstitialis tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták az MPM első vonalbeli kezelésére végzett pivotális vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelik, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott) (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabbal kombinált ipilimumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

#### *dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma*

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma  $\geq 2$  volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningialis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

#### *A nyelvcső laphámsejtes carcinómája*

Az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kiindulási teljesítménypontszám  $\geq 2$  volt, a kórtörténetben egyidejűleg előforduló agyi metasztázisok szerepeltek, aktív autoimmun betegségük, vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, illetve a tumornak a nyelvcsődaganattal szomszédos szervekbe való nyilvánvaló inváziója miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabbal kombinált ipilimumabot a potenciális előny/kockázat gondos, egyénre szabott mérlegelését követően óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az elsővonalbeli OSCC-vizsgálatban a nivolumabbal kombinált ipilimumab esetében magasabb volt a 4 hónapon belüli halálozások száma a kemoterápiához képest. Az orvosoknak figyelembe kell venniük az nivolumabbal kombinációban alkalmazott ipilimumab késleltetett hatáskezdését, mielőtt a kezelést rosszabb prognosztikai jellemzőkkel bíró és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél megkezdik (lásd 5.1 pont).

### Autoimmun betegségben szenvedő betegek

Olyan betegeket, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség (kivéve vitiligo és megfelelően kontrollált endokrin hiányállapotok, például hypothyreosis) szerepelt, beleértve azokat is, akik a klinikai vizsgálatokban már meglévő aktív autoimmun betegség vagy szervtranszplantáció miatt a graft megőrzése érdekében szisztémás immunszuppresszív kezelést igényeltek, nem vizsgáltak. Az ipilimumab potenciálja a T-sejteket, ami elősegíti az immunválaszt (lásd 5.1 pont), és megzavarhatja az immunszuppresszív kezelést, ami az alapbetegség súlyosbodását vagy a graft-kilökődés fokozott kockázatát eredményezheti. Az ipilimumabot kerülni kell az olyan betegeknél, akiknek súlyos, aktív autoimmun betegségük van, akiknél az immunrendszer további aktiválása potenciális életveszéllyel fenyeget. A potenciális haszon/kockázat arány gondos, egyénre szabott mérlegelését követően az ipilimumab óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség szerepel.

### Kontrollált nátriumdiétát tartó betegek

Ez a készítmény 23 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként és 92 mg nátriumot tartalmaz 40 ml-es injekciós üvegenként, ami sorrendben a WHO által felnőtteknek ajánlott 2 g maximális napi nátriumbevitel 1,15%-ának, illetve 4,60%-ának felel meg, amit kontrollált nátrium-diéta mellett történő kezelés során figyelembe kell venni.

### Együttadás vemurafenibbel

Egy I. fázisú vizsgálatban 3. fokozatú tünetmentes transzaminázszint (a GOT vagy a GPT magasabb, mint a normálérték felső határának ötszöröse) és bilirubinszint (az összbilirubinszint magasabb mint a normálérték felső határának háromszorosa) emelkedést figyeltek meg az ipilimumab (3 mg/ttkg) és vemurafenib (napi kétszer adott 960 mg vagy napi kétszer adott 720 mg) együttes adása mellett. Ezeknek az előzetes adatoknak az alapján az ipilimumab vemurafenibbel való együttadása nem javasolt.

### Egymás utáni adagolás vemurafenibbel

Egy II. fázisú vizsgálatban a BRAF-mutáns metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél, akiknél vemurafenibet követően 10 mg/ttkg ipilimumab-kezelést egymást követően alkalmaztak, a 3. fokozatúnál magasabb cután mellékhatások előfordulása gyakoribb volt, mint az önmagában adott ipilimumabbal kezeltéknél. Óvatosan kell eljárni, ha az ipilimumabot a vemurafenib korábbi adása után alkalmazzák.

### Gyermekek és serdülők

Az ipilimumab 12 éves és idősebb serdülőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű, de nem hosszú távú biztonságossági adat áll rendelkezésre.

12 évesnél fiatalabb gyermekekkel kapcsolatban csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az ipilimumab ezért 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Az ipilimumab-monoterápia 12 éves és idősebb serdülőknél végzett alkalmazásának megkezdése előtt az orvosoknak gondosan, egyénileg kell értékelniük a betegeket, figyelembe véve a korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló adatokat, az észlelt előnyöket és az ipilimumab-monoterápia toxicitását gyermekek és serdülők populációjában (lásd 4.8 és 5.1 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Az ipilimumab egy humán monoklonális antitest, amit nem metabolizálnak a citokróm-P450 enzimek (CYP-enzimek) vagy más gyógyszermetabolizáló enzimek.

Az önmagában vagy kemoterápiával (dakarbazin vagy paklitaxel/karboplatin) kombinálva alkalmazott ipilimumabbal gyógyszerkölsönhatás vizsgálatot végeztek felnőttekkel, amelyben a CYP-izoenzimekkel (különösen a CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 és CYP3A4 enzimekkel) való kölcsönhatásokat értékelték, korábban kezelésben még nem részesült, előrehaladott melanomás betegeknel. Nem figyeltek meg klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást az ipilimumab és a paklitaxel/karboplatin, dakarbazin vagy annak metabolitja, az 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) között.

#### A kölcsönhatások egyéb formái

##### Kortikoszteroidok

A kezelés megkezdésekor, az ipilimumab elkezdése előtt a kortikoszteroidok szisztémás alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják az ipilimumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Ugyanakkor az ipilimumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok. Úgy tűnik, hogy a szisztémás kortikoszteroidoknak az ipilimumab-kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem rontja az ipilimumab hatásosságát.

##### Antikoagulánsok

Az antikoagulánsok alkalmazása köztudottan növeli a gastrointestinalis vérzés kockázatát. Mivel a gastrointestinalis vérzés egy, az ipilimumabbal járó mellékhatás (lásd 4.8 pont), ezért azokat a betegeket, akiknek egyidejűleg antikoaguláns kezelésre van szüksége, gondosan monitorozni kell.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat az ipilimumab tekintetében. Az állatokon végzett reprodukciós vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A humán IgG1 átjut a placentáris barrieren. A kezelés fejlődő magzatra gyakorolt potenciális kockázata nem ismert. A YERVOY alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot.

##### Szoptatás

A vemhesség alatt kezelt cynomolgus majmokban kimutatták, hogy az ipilimumab nagyon alacsony szinten jelen van az anyatejben. Nem ismert, hogy az ipilimumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az IgG-k emberi anyatejbe történő kiválasztása rendszerint korlátozott, és az IgG-k orális biohasznosulása alacsony. A csecsemőknél nem várható jelentős szisztémás expozíció, előre láthatólag nincs a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatás. Ugyanakkor a szoptatott csecsemőknél esetlegesen fellépő mellékhatások miatt a YERVOY alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a YERVOY-terápia előnyét a nőre nézve.

##### Termékenység

Az ipilimumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így az ipilimumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A YERVOY kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A potenciális mellékhatások, mint például a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy az ipilimumab nem hat rájuk kedvezőtlenül.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### *Ipilimumab-monoterápia (lásd 4.2 pont)*

###### a. A biztonságossági profil összefoglalása

Az ipilimumabot körülbelül 10 000 betegnek adták egy olyan klinikai programban, ami különböző dózisosokban és eltérő daganattípusok esetén értékeli annak alkalmazását. Más kikötés hiányában az alábbi adatok a melanoma miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 3 mg/ttkg ipilimumab adása melletti expozícióra utalnak. Az MDX010-20 III. fázisú (lásd 5.1 pont) a betegek 4 dózist (medián érték) kaptak (szélső értékek 1–4).

Az ipilimumab a leggyakrabban olyan mellékhatásokkal járt, amelyek a fokozott vagy rendkívül erős immunaktivitásból erednek. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése vagy az ipilimumab elhagyása után megszűntek (az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelését lásd a 4.4 pontban).

Az MDX010-20-vizsgálatban a 3 mg/ttkg ipilimumab-monoterápiát kapott betegeknek a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek  $\geq 10\%$ -ánál) a hasmenés, bőrkiütés, pruritus, fáradtság, hányinger, hányás, csökkent étvágy és hasi fájdalom voltak. Többségük enyhe – közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokozatú). Az ipilimumab-kezelést mellékhatások miatt a betegek 10%-ánál hagyták abba.

###### b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a mellékhatásokat, amelyekről a klinikai vizsgálatokban, és a forgalomba hozatal követően az előrehaladott melanoma miatt 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegeknek ( $n = 767$ ) számoltak be, a 4. táblázat mutatja be.

Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló, forgalomba hozatal követően nyert adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Az MDX010-20-vizsgálatban az ipilimumabot kapott HLA-A2\*0201-pozitív betegeknek az immunrendszeri eredetű mellékhatások aránya a teljes klinikai programban észlelhető hasonló volt.

Az ipilimumab 3 mg/ttkg biztonságossági profilja, a II. és III. fázisú vizsgálatokban részt vevő összes, kemoterápiában még nem részesült betegeknek ( $n = 75$ ; kezelést kapott), valamint két retrospektív megfigyeléses vizsgálatban részt vevő, kezelésben még nem részesült betegeknek ( $N = 273$  és  $N = 157$ ), valamint a CA184-169 vizsgálatban ( $n = 362$ ) hasonló volt a korábban már kezelt, előrehaladott melanomában szenvedőknél tapasztalt profilhoz.

A nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő, ipilimumabbal kezelt (3 mg/ttkg, minimum 3 év követéssel), és a CA184143 ( $n = 1151$ ) multinacionális, prospektív megfigyeléses vizsgálatban résztvevő betegek vonatkozó biztonságossági adatok hasonlóak voltak az ipilimumabbal előrehaladott melanomában folytatott klinikai vizsgálatokban jelentettekhez.

**4. táblázat: Az előrehaladott melanoma miatt 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegeknel észlelt mellékhatások<sup>a</sup>**

<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Gyakori	sepsis <sup>b</sup> , húgyúti fertőzés, légúti fertőzés
Nem gyakori	szeptikus sokk <sup>b</sup> , tüdőgyulladás
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	
Gyakori	tumoros fájdalom
Nem gyakori	paraneoplasticus szindróma
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, neutropenia
Nem gyakori	haemolyticus anaemia <sup>b</sup> , eosinophilia
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis <sup>e</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	túlérzékenység
Nagyon ritka	anaphylaxiás reakció
Nem ismert	transzplantált szerv kilökődése <sup>e</sup>
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	hypopituitarismus (beleértve a hypophysistitist is) <sup>c</sup> , hypothyreosis <sup>c</sup>
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség <sup>c</sup> , szekunder adrenocorticalis insufficiencia <sup>d</sup> , hyperthyreosis <sup>c</sup> , hypogonadismus
Ritka	autoimmun thyreoiditis <sup>d</sup> , thyreoiditis <sup>d</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Gyakori	dehydratio, hypokalaemia, testtömegcsökkenés, hyponatraemia
Nem gyakori	alkalosis, hypophosphataemia, tumorlysis-szindróma, hypocalcaemia <sup>d</sup>
Ritka	1-es típusú diabetes mellitus (beleértve a diabeteses ketoacidosiszt)
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori	zavart állapot, depresszió
Nem gyakori	a mentális státusz megváltozása, csökkent libido
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	perifériás szenzoros neuropathia, szédülés, fejfájás, lethargia, cranialis neuropathia, cerebralis oedema, perifériás neuropathia
Nem gyakori	Guillain-Barré szindróma <sup>b,c</sup> , meningitis (asepticus), autoimmun centrális neuropathia (encephalitis) <sup>d</sup> , ájulás, ataxia, tremor, myoclonus, dysarthria
Ritka	myasthenia gravis <sup>d</sup>
Nem ismert	myelitis
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori	homályos látás, szemfájdalom
Nem gyakori	uveitis <sup>c</sup> , corpus vitreum haemorrhagia, iritis <sup>c</sup> , ocularis oedema <sup>d</sup> , blepharitis <sup>d</sup> , csökkent látásélesség, idegentest érzés a szemekben, conjunctivitis
Ritka	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma <sup>e</sup> , serosus retinaleválás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	arrhythmia, pitvarfibrilláció
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	hypotonia, kipirulás, hőhullám
Nem gyakori	vasculitis, angiopathia <sup>b</sup> , perifériás ischaemia, orthostaticus hypotonia
Ritka	arteritis temporalis <sup>d</sup>

<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	dyspnoe, köhögés, allergiás rhinitis
Nem gyakori	légzési elégtelenség, akut respiratoricus distress szindróma <sup>b</sup> , pulmonalis infiltratio, pulmonalis oedema, pneumonitis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	hasmenés <sup>c</sup> , hányás, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom
Gyakori	gastrointestinalis vérzés, colitis <sup>b,c</sup> , gastroesophagealis reflux betegség, nyálkahártya-gyulladás <sup>d</sup> , gastroenteritis, stomatitis
Nem gyakori	gastrointestinalis perforatio <sup>b,c</sup> , colon perforatio <sup>b,c</sup> , intestinalis perforatio <sup>b,c</sup> , peritonitis <sup>b</sup> , diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, gyomorfekély, vastagbélfekély, oesophagitis, ileus <sup>d</sup> , proctitis <sup>d</sup>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	kóros májfunkció
Nem gyakori	májelégtelenség <sup>b,c</sup> , hepatitis, hepatomegalia, icterus
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori	bőrkiütés <sup>c</sup> , pruritus <sup>c</sup>
Gyakori	dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, ekzema <sup>d</sup> , alopecia, éjszakai verejtékezés, száraz bőr
Nem gyakori	toxicus epidermalis necrolysis <sup>b,c</sup> , leukocytoclastic vasculitis, exfoliatio cutis, a hajszín változásai <sup>d</sup>
Ritka	erythema multiforme <sup>d</sup> , psoriasis <sup>d</sup> , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) <sup>d</sup>
Nem ismert	pemphigoid
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom <sup>f</sup>
Gyakori	arthralgia, myalgia, izomspasmusok, arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica, myositis <sup>d</sup> , izomgyengeség <sup>d</sup>
Ritka	polymyositis <sup>d</sup>
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	veseelégtelenség <sup>b</sup>
Nem gyakori	glomerulonephritis <sup>c</sup> , autoimmun nephritis <sup>d</sup> , renalis tubularis acidosis, haematuria <sup>d</sup> , nem fertőző cystitis <sup>g</sup> , proteinuria <sup>d</sup>
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	amenorrhoea
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori	fáradtság, reakció az injekció beadási helyén, láz, oedema, fájdalom
Gyakori	hidegrázás, gyengeség, influenzaszerű betegség <sup>d</sup>
Nem gyakori	többszervi elégtelenség <sup>b,c</sup> , szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó reakció szindróma <sup>d</sup> , infúziós reakció
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz <sup>c</sup> , emelkedett aszpartát-aminotranszferáz <sup>c</sup> , emelkedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben <sup>d</sup> , emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett lipázszint <sup>c</sup> ,
Nem gyakori	emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint <sup>d</sup> , emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett thyroidea stimuláló hormonszint a vérben, csökkent kortizolszint a vérben, csökkent kortikotropinszint a vérben, emelkedett amilázszint a vérben <sup>c</sup> , antinukleáris-antitest pozitívitás <sup>d</sup> , csökkent tesztoszteronszint a vérben
Ritka	csökkent thyroidea stimuláló hormonszint a vérben <sup>d</sup> , csökkent thyroxinszint <sup>d</sup> , kóros prolaktinszint a vérben <sup>d</sup>

A mellékhatások 4. táblázatban bemutatott gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható teljes mértékben az ipilimumabnak, hanem részben az alapbetegéséből is eredhet.

<sup>a</sup> A gyakorisági kategóriák az ipilimumab 3 mg/ttkg-os dózisát melanómában értékelő 9 klinikai vizsgálat összesített adatain alapulnak.

<sup>b</sup> Beleértve a végzetes kimenetelt is.

<sup>c</sup> Ezekkel a potenciálisan gyulladáshoz kapcsolódó mellékhatásokkal kapcsolatos további információk a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részben és a 4.4 pontban találhatóak. Az azokban a részekben bemutatott adatok elsősorban egy III. fázisú vizsgálat során, az MDX010–20-ban szerzett tapasztalatokat tükrözik.



- <sup>d</sup> A melanómában végzett, 9 befejezett klinikai vizsgálaton kívüli adatok az előfordulás gyakorisága alapján kerültek feltüntetésre.
- <sup>e</sup> Forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).
- <sup>f</sup> A musculoskeletális fájdalom egy összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális diszkomfort, a myalgia, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.
- <sup>g</sup> A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.
- <sup>h</sup> 1-es típusú diabetes mellitus, amely diabeteses ketoacidosisal társulhat

A 4. táblázatban felsorolásra nem került, további mellékhatásokat olyan betegek esetén jelentették, akik a melanoma miatt végzett klinikai vizsgálatokban más dózisban kapták az ipilimumabot (vagy < vagy > 3 mg/ttkg). Ezek a további reakciók, ha külön nincs jelezve, 1% alatti gyakoriságban jelentkeztek: meningismus, myocarditis, pericardialis folyadékgyülem, cardiomyopathia, autoimmun hepatitis, erythema nodosum, autoimmun pancreatitis, hyperpituitarismus, hypoparathyreosis, fertőző peritonitis, episcleritis, scleritis, Raynaud-jelenség, palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma, citokin felszabadulási szindróma, sarcoidosis, csökkent gonadotropinszint a vérben, leukopenia, polycythaemia, lymphocytosis, ocularis myositis és neurosensoros hypacusis.

A CA184-169 klinikai vizsgálatban (N = 362) a 3 mg/ttkg ipilimumab általános biztonságossági profilja megegyezett az előrehaladott melanoma miatt ipilimumabbal kezelt betegeknél megállapítottal.

### Nivolumabbal kombinált ipilimumab (kemoterápiával vagy anélkül) (lásd 4.2 pont)

#### a. A biztonságossági profil összefoglalása

Az ipilimumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az egyéb terápiás szer(ek) Alkalmazási előírását. Az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott többi terápiás szer biztonságossági profiljával kapcsolatos további információkért olvassa el az adott Alkalmazási előírást.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában, a különböző daganattípusokban (n = 2094), legalább 6–47 hónapos utánkövetéssel, a leggyakoribb mellékhatások (≥ 10%) a következők voltak: fáradtság (50%), bőrkiütés (38%), hasmenés (37%), hányinger (31%), pruritus (29%), csont- és izomrendszeri fájdalom (28%), láz (25%), köhögés (24%), csökkent étvágy (23%), hányás (20%), dyspnoe (19%), székrekedés (19%), arthralgia (19%), hasi fájdalom (18%), hypothyreosis (16%), fejfájás (16%), felső légúti fertőzés (15%), oedema (13%), valamint szédülés (11%). A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 67% volt az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab esetében, amelyből 0,7% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. A 3 mg/ttkg ipilimumab és 1 mg/ttkg nivolumab kombinációjával kezelt betegek esetében fáradtságról (62%), bőrkiütésről (57%), hasmenésről (52%), hányingerről (42%), pruritusról (40%), pyrexiaról (36%) és fejfájásról (26%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal. A 360 mg nivolumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegek esetében anaemiáról (32%) és neutropeniáról (15%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal.

#### b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) adagolt ipilimumabbal kezelt betegek (n = 2094) összesített adatállományából származó és a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az 5. táblázat mutatja be. Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló, forgalomba hozatalt

követően nyert adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**5. táblázat: Más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazott ipilimumabbal összefüggő mellékhatások**

<b>Kombináció nivolumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)</b>	
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia, bronchitis, conjunctivitis
Ritka	asepticus meningitis
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	anaemia <sup>b,i</sup> , thrombocytopenia <sup>b</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , lymphopenia <sup>b, b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
Gyakori	eosinophilia
Nem gyakori	lázás neutropenia
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység
Ritka	sarcoidosis
Nem ismert	transzplantált szerv kilökődése <sup>f</sup>
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	hypothyreosis
Gyakori	hyperthyreosis, thyreoiditis, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis, hypopituitarismus, diabetes mellitus
Nem gyakori	diabetesez ketoacidosis
Ritka	hypoparathyroidismus
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia <sup>b,c</sup> , hypoglykaemia <sup>b</sup>
Gyakori	dehydratio, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, testtömegcsökkenés
Nem gyakori	metabolikus acidosis
Nem ismert	tumorlysis-szindróma <sup>g</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés
Gyakori	perifériás neuropathia,
Nem gyakori	polyneuropathia, a peroneális ideg bénulása, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), encephalitis, myasthenia gravis
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, neuritis, myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori	homályos látás, száraz szem
Nem gyakori	uveitis, episcleritis
Ritka	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, serosus retinaleválás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrilláció
Nem gyakori	myocarditis <sup>a</sup> , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is) <sup>a</sup> , bradycardia
Nem ismert	pericardium-betegség <sup>h</sup>
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	hypertonia

<b>Kombináció nivolumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)</b>	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	köhögés, dyspnoe
Gyakori	pneumonitis <sup>a</sup> , tüdőembólia <sup>a</sup> , pleurális folyadékgyülem
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
Gyakori	colitis <sup>a</sup> , pancreatitis, stomatitis, gastritis, szájszárazság
Nem gyakori	duodenitis
Ritka	bélperforáció <sup>a</sup>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	hepatitis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori	bőrkiütés <sup>d</sup> , pruritus
Gyakori	alopecia, vitiligo, urticaria, száraz bőr, erythema
Nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, psoriasis
Ritka	toxicus epidermalis necrolysis <sup>a,d</sup> , lichen sclerosus, egyéb lichen rendellenességek
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom <sup>e</sup> , arthralgia
Gyakori	izomgörcsök, izomgyengeség, arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica, myopathia, myositis (beleértve a polymyositist is) <sup>a</sup>
Ritka	spondylarthropathia, Sjögren-szindróma, rhabdomyolysis <sup>a</sup>
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) <sup>a</sup>
Nem gyakori	tubulointerstitialis nephritis, nephritis
Ritka	nem fertőzőes eredetű cystitis
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)
Gyakori	mellkasi fájdalom, fájdalom, hidegrázás
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori	emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint <sup>b</sup> , emelkedett GOT <sup>b</sup> , emelkedett GPT <sup>b</sup> , emelkedett összbilirubin <sup>b</sup> , emelkedett kreatinin <sup>b</sup> , emelkedett amiláz <sup>b</sup> , emelkedett lipáz <sup>b</sup> , hyponatraemia <sup>b</sup> , hyperkalaemia <sup>b</sup> , hypokalaemia <sup>b</sup> , hypercalcaemia <sup>b</sup> , hypocalcaemia <sup>b</sup>
Gyakori	hypernatraemia <sup>b</sup> , hypermagnesaemia <sup>b</sup> , emelkedett pajzsmirigy-stimuláló hormon, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz

Az 5. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható az önmagában vagy más terápiás készítménnyel kombinációban alkalmazott ipilimumab kezelésnek, hanem ehhez hozzájárulhat maga az alapbetegség és az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek.

<sup>a</sup> A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban fatális kimenetelű eseteket jelentettek.

<sup>b</sup> A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

<sup>c</sup> A bőrkiütés egy olyan összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a maculopapulosus bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a pruriticus bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papulosus bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, a papulosquamosus bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, a generalizált bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés, a noduláris bőrkiütés és a pemphigoid.

<sup>d</sup> Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban résztvevő összes beteg expozícióján alapul.

- <sup>e</sup> A musculoskeletalis fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletalis mellkasi fájdalom, a musculoskeletalis diszkomfort, a myalgia, a nyakfájás, az intercostalis myalgia, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.
- <sup>f</sup> A forgalomba hozatal követő esemény (lásd még 4.4 pont).
- <sup>g</sup> A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően jelentették.
- <sup>h</sup> A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami magában foglalja a pericarditist, a pericardialis effúziót, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.
- <sup>i</sup> Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely magában foglalja többek között a haemolyticus anaemiát és az autoimmun anaemiát, valamint az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

Kivéve azt, ahol az külön említésre kerül, az adatok az ipilimumab monoterápiára vonatkoznak és olyan betegeken alapulnak, akik vagy 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát (n = 131) vagy gp100-zal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumabot (n = 380) kaptak egy, előrehaladott (nem rezekábilis vagy metasztatikus) melanoma miatt végzett III. fázisú vizsgálatban (MDX010–20, lásd 5.1 pont).

A kombinációban alkalmazott ipilimumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal függ össze. Megfelelő gyógyszeres kezelés mellett az immunrendszeri eredetű mellékhatások a legtöbb esetben rendeződtek. Azoknál a betegeknél, akik nivolumabbal kombinált ipilimumabot kaptak, általában nagyobb arányban kellett véglegesen abbahagyni a kezelést, mint a nivolumab monoterápiában részesülőknél. A 6. táblázat mutatja be azon immunrendszeri eredetű mellékhatásokban szenvedő betegek százalékos arányát, akiknél véglegesen abbahagyták a kezelést. Ezen túlmenően azon betegeknél, akiknél mellékhatás jelentkezett, a 6. táblázat azoknak a betegeknek a százalékos arányát mutatja, akiknél nagy dózisú kortikoszteroid (legalább napi 40 mg prednizonnal egyenértékű) kezelésre volt szükség. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

### **6. táblázat: Immunrendszeri eredetű mellékhatások, amelyek a kezelés végleges leállításához vagy a nagy dózisú kortikoszteroidok adagolásához vezetnek**

	Nivolumabbal kombinált ipilimumab (kemoterápiával vagy anélkül) %
<b>A kezelés végleges leállításához vezető immunrendszeri eredetű mellékhatások</b>	
Pneumonitis	2,5
Colitis	6
Hepatitis	5
Nephritis és veseműködési zavar	1,2
Endokrin betegségek	2,0
Bőr	1,0
Túlérzékenységi/Infúziós reakció	0,3
<b>Nagy dózisú kortikoszteroid kezelést igénylő immunrendszeri eredetű mellékhatások<sup>a,b</sup></b>	
Pneumonitis	59
Colitis	32
Hepatitis	37
Nephritis és veseműködési zavar	27
Endokrin betegségek	20
Bőr	8
Túlérzékenységi/ Infúziós reakció	16

<sup>a</sup> legalább napi 40 mg prednizonnal egyenértékű

<sup>b</sup> a gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknél immunrendszeri eredetű mellékhatás jelentkezett

### Immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciók

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciókkal társul. Gastrointestinalis perforatio miatti halálesetekről a gp100-zal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumabot kapó betegek < 1%-ánál számoltak be.

A 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát kapó csoportban bármilyen súlyosságú hasmenést vagy colitist sorrendben a betegek 27%-ánál, illetve a betegek 8%-ánál jelentettek. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hasmenés és a súlyos (3. vagy 4. fokozatú) colitis gyakorisága egyaránt 5% volt. A kezelés elkezdésétől a súlyos vagy végzetes (3–5. fokozatú) immunrendszeri eredetű gastrointestinalis reakciók megjelenéséig eltelt medián időtartam 8 hét volt (szélső értékek 5–13 hét). A protokollspecifikus kezelési ajánlásokkal (enyhére [1. fokozatú] vagy ennél alacsonyabbra vagy a vizsgálat megkezdésekor észlelt súlyosságúra történt csökkenésként definiált javulás) ezek a legtöbb esetben (90%) javultak, és a kialakulásuktól a javulásukig eltelt medián időtartam 4 hét volt (szélső értékek 0,6–22 hét). A klinikai vizsgálatokban az immunrendszeri eredetű colitis nyálkahártya gyulladás jeleivel társult, fekélyképződéssel vagy anélkül, valamint lymphocytá- és neutrophil-infiltrációval járt.

### Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) adagolt ipilimumabbal kezelt betegeknél a hasmenés vagy a colitis előfordulása 27,7% (580/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 8,8%-ánál (184/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 6,8%-ánál (142/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,1%-ánál (3/2094) jelentettek. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A megjelenésig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0,0-48,9) A mellékhatás 577 betegnél (90,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,7 hét volt (tartomány: 0,1-159,4<sup>+</sup>). Az 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegek között a hasmenés vagy a colitis előfordulása 46,7% volt, beleértve a 2. fokozatút (13,6%), a 3. fokozatút (15,8%) és a 4. fokozatút (0,4%) is.

### Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 6,9% (145/2094) volt. Kettes fokozatú esetekről a betegek 3,5%-ánál (73/2094), hármas fokozatúakról 1,1%-uknál (24/2094), négyes fokozatú esetekről pedig 0,4%-uknál (8/2094) számoltak be. Négy betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány 0,1-56,8). A mellékhatás 119 betegnél (82,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,3-149,3<sup>+</sup>).

### Immunrendszeri eredetű hepatotoxicitás

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű hepatotoxicitással társul. Májjelégtelenség miatti halálesetet a 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát kapó betegek < 1%-ánál jelentettek.

Bármilyen súlyosságú GOT- és GPT-emelkedést sorrendben a betegek 1%-ánál, illetve a betegek 2%-ánál jelentettek. Súlyos (3. vagy 4. fokozatú) GOT- vagy GPT-emelkedésről nem számoltak be. A kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos, súlyos vagy végzetes (2–5. fokozatú) immunrendszeri eredetű hepatotoxicitás megjelenéséig eltelt idő 3–9 hét volt. A protokoll-specifikus kezelési ajánlásokkal a javulásukig eltelt idő 0,7–2 hét közé esett. A klinikai vizsgálatokban az immunrendszeri eredetű hepatotoxicitással rendelkező betegekből származó májbiopsziák akut gyulladás jeleit mutatták (neutrophilek, lymphocyták és macrophagok).

Azoknál a betegeknél, akik a javasolt dózisonál nagyobb adagban kaptak ipilimumabot dakarbazinnal kombinációban, az immunrendszeri eredetű hepatotoxicitás gyakrabban fordult elő, mint azoknál, akik ipilimumab 3 mg/ttkg monoterápiát kaptak.

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) adagolt ipilimumabbal kezelt betegeknél a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 19,2% (402/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 4,2%-ánál (88/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 7,8%-ánál (163/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 1,2%-ánál (25/2094) jelentettek. A

mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,9 hónap volt (tartomány 0,0-36,6). A mellékhatás 351 betegnél (87,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,3 hét volt (tartomány: 0,1-175,9<sup>+</sup>). Az 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinációban alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegek esetében a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 30,1% volt, beleértve a 2. fokozatú (6,9%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (1,8%) eseteket is.

#### Immunrendszeri eredetű cután mellékhatások

Az ipilimumab súlyos cután mellékhatásokkal társul, ami immunrendszeri eredetű lehet. Végzetes kimenetelű toxicus epidermalis necrolysisről (a Stevens–Johnson-szindrómát is beleértve) a gp100-zal kombinált ipilimumabot kapó betegek < 1%-ánál számoltak be (lásd 5.1 pont). Az ipilimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritkán, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) előfordulásáról számoltak be. Pemphigoid véletlenszerűen előforduló eseteiről számoltak be a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során.

A 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát kapó csoportban bármilyen súlyosságú bőrkiütést és viszketést egyaránt a betegek 26%-ánál jelentettek. Az ipilimumab indukálta bőrkiütés és pruritus főként enyhe (1. fokozatú) vagy közepesen súlyos volt (2. fokozatú), és reagált a tüneti kezelésre. A kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos, súlyos vagy végzetes (2—5. fokozatú) cután mellékhatások megjelenéséig eltelt medián időtartam 3 hét volt (szélső értékek 0,9—16 hét). A protokoll-specifikus kezelési ajánlásokkal a legtöbb esetben (87%) ezek megszűntek, és a kialakulásuktól a javulásukig eltelt medián időtartam 5 hét volt (szélső értékek 0,6—29 hét).

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegknél a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 46,2% (968/2094) volt. A betegek 14,1%-ánál (296/2094) számoltak be 2. fokozatú, 4,6%-ánál (97/2094) 3. fokozatú, illetve kevesebb, mint 0,1%-ánál (2/2094) 4. fokozatú esetekről. A tünetek megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,7 hónap volt (tartomány: 0,0-33,8) A mellékhatás 671 betegnél (69,6%) múlt el, a tünetek megszűnéséig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1-268,7<sup>+</sup>). Az 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinációban alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegek esetében a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 65,2% volt, beleértve a 2. fokozatú (20,3%) és a 3. fokozatú (7,8%) eseteket is.

#### Immunrendszeri eredetű neurológiai reakciók

Az ipilimumab súlyos immunrendszeri eredetű neurológiai reakciókkal társul. Végzetes kimenetelű Guillain–Barré-szindrómáról a gp100-zal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumabot kapó betegek < 1%-ánál számoltak be. A klinikai vizsgálatokban nagyobb ipilimumab dózisokat kapó betegek < 1%-ánál myasthenia gravis-szerű tünetekről is beszámoltak.

#### Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegknél a nephritis vagy a veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 6,1% (128/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 2,3%-ánál (49/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 1,0%-ánál (20/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,5%-ánál (10/2094) jelentettek. Két betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A megjelenésig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 0,0-34,8). A mellékhatás 97 betegnél (75,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,3 hét volt (tartomány: 0,1-172,1<sup>+</sup>).

#### Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiás csoportban a betegek 4%-ánál jelentettek valamilyen súlyosságú hypopituitarismust. Valamilyen súlyosságú mellékvese-elégtelenségről, hyperthyreosissról és hypothyreosissról egyaránt a betegek 2%-ánál számoltak be. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hypopituitarismus gyakoriságát 3%-osnak jelentették. A kezelés elkezdésétől a közepesen súlyos vagy nagyon súlyos (2—4. fokozatú) immunrendszeri eredetű endokrin betegségek megjelenéséig eltelt idő 7 héttől közel 20 hétig terjedt. A klinikai vizsgálatokban észlelt immunrendszeri eredetű endokrin betegségeket általában hormonpótló terápiával kezelték.

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 22,9% (479/2094) volt. Kettes és 3. fokozatú pajzsmirigybetegséget a betegek sorrendben 12,5%-ánál (261/2094) és 1,0%-ánál (21/2094) jelentettek. Kettes és 3. fokozatú hypophysitis (beleértve a lymphocytás hypophysitist is) a betegek 2,0%-ánál (42/2094), illetve 1,6%-ánál (33/2094) fordult elő. Kettes és 3. fokozatú hypopituitarismus a betegek 0,8%-ánál (16/2094), illetve 0,5%-ánál (11/2094) fordult elő. Kettes, 3. és 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenségről (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg elégtelenséget is) sorrendben a betegek 2,3%-ánál (49/2094), 1,5%-ánál (32/2094), illetve 0,2%-ánál (4/2094) számoltak be. Egyes fokozatú, 2. fokozatú, 3. fokozatú és 4. fokozatú diabetes mellitus a betegek sorrendben 0,1%-ánál (1/2094), 0,2%-ánál (4/2094), < 0,1%-ánál (1/2094) és 0,1%-ánál (3/2094) fordult elő, 4. fokozatú diabeteses ketoacidosisról pedig a betegek < 0,1%-ánál (2/2094) számoltak be. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,1 hónap volt (tartomány: 0,0-28,1). A mellékhatás 201 betegnél (40,7%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam a 0,3 hét és 257,1<sup>+</sup> hét között volt.

#### Infúziós reakció

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknek a túlérzékenység/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,9% (103/2094) volt. Egyes fokozatú eseteket a betegek 2,1%-ánál (44/2094), 2. fokozatú eseteket a betegek 2,5%-ánál (53/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,2%-ánál (5/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/2094) jelentettek. A 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt, MPM-ben szenvedő betegek között a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 12% volt.

#### Immunogenitás

Az előrehaladott melanómában szenvedő, a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ipilimumabot kapó betegek kevesebb, mint 2%-ánál alakultak ki ipilimumab-ellenes antitestek. Senkinek nem volt infúzióval összefüggő vagy az infúziós időszak körüli túlérzékenységi vagy anaphylaxiás reakciója. Nem mutattak ki ipilimumab-ellen ható neutralizáló antitesteket. Összességében nem észleltek nyilvánvaló összefüggést az antitest-képződés és a mellékhatások között.

A nivolumabbal kombinált ipilimumabbal kezelt és az ipilimumabellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknek az ipilimumabellenes antitestek előfordulási gyakorisága 6,3—13,7% közötti tartományban volt. Az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 0—0,4% tartományban volt. A ipilimumabbal kombinált nivolumabbal és kemoterápiával kezelt betegek akik az ipilimumab elleni antitestek, illetve az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmasak, azoknál az ipilimumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága 7,5% volt és az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 1,6% volt. A nivolumab elleni antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknek a nivolumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága 26% volt a 3 hetente 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 1 mg/ttkg ipilimumab, 24,9% volt 3 mg/ttkg nivolumabbal 2 hetente és 1 mg/ttkg ipilimumabbal 6 hetente, 37,8% volt a 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumab 3 hetente és 33,8% volt a 3 hetente 360 mg nivolumabbal és kemoterápiával kombinált minden 6. héten adott 1 mg/ttkg ipilimumab alkalmazásakor. A nivolumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 0,8% volt a 3 hetente 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 1 mg/ttkg ipilimumab, 1,5% volt a 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 6 hetente adott 1 mg/ttkg ipilimumab, 4,6% volt a 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumab és 2,6% volt a 3 hetente 360 mg nivolumabbal és kemoterápiával kombinált minden 6. héten adott 1 mg/ttkg ipilimumab alkalmazásakor.

A nivolumabbal kombinációban alkalmazott ipilimumab clearance-e változatlan volt az ipilimumab-ellenes antitestek jelenlétében, és semmilyen bizonyíték nem volt a megváltozott toxicitási profilra vonatkozóan.

#### Laboratóriumi eltérések

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a laboratóriumi értékek kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra történő rosszabbodását a

betegek következő arányainál észlelték: anaemia: 4,9%-nál, thrombocytopenia: 1,5%-nál, leukopenia: 2,3%-nál, lymphopenia: 7,3%-nál, neutropenia: 3,4%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint: 2,9%-nál, emelkedett GOT-szint: 7,3%-nál, emelkedett GPT-szint: 8,4%-nál, emelkedett összbilirubinszint: 1,2%-nál, emelkedett kreatininszint: 1,6%-nál, hyperglykaemia: 5,8%-nál, hypoglykaemia: 0,9%-nál, emelkedett amilázszint: 8,4%-nál, emelkedett lipázszint: 16,7%-nál, hypocalcaemia: 0,8%-nál, hypernatraemia: 0,2%-nál, hypercalcaemia: 1,0%-nál, hyperkalaemia: 1,9%-nál, hypermagnesaemia: 0,5%-nál, hypokalaemia: 3,4%-nál és hyponatraemia: 9,8%-nál. A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegeknél a betegek nagyobb arányánál jelentkezett az emelkedett GPT-szint kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra való rosszabbodása (15,3%).

### Gyermekek és serdülők

#### Ipilimumab-monoterápia

A 12 éves és idősebb serdülőknél nem jelentettek új gyógyszer mellékhatásokat.

A CA184070 vizsgálatban a 12 éves és idősebb és 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt egyetlen betegnél sem számoltak be  $\geq 3$ . súlyossági fokozatú, immunrendszeri eredetű mellékhatásról (irAR). Az 5 mg/ttkg adaggal kezelt 8 betegből kettőnél (25,0%), a 10 mg/ttkg adaggal kezelt 9 betegből pedig egynél (11,1%) jelentettek 3–4. fokozatú eseményeket. Egyik esemény sem volt halálos kimenetelű. Az irAR-ek típusa összhangban állt a felnőtteknél nyert tapasztalatokkal, így a leggyakrabban jelentett irAR-ek az összes csoportban a gastrointestinális (0 [3 mg/ttkg], 62,5% [5 mg/ttkg] és 44,4% [10 mg/ttkg]), a májműködést érintő (0 [3 mg/ttkg], 75,0% [5 mg/ttkg], 33,3% [10 mg/ttkg]) és a cutan (0 [3 mg/ttkg], 25,0% [5 mg/ttkg], 33,3% [10 mg/ttkg]) mellékhatások voltak. Új vagy nem várt irAR-eket nem észleltek a vizsgálat során. A felnőttek, illetve gyermekek és serdülők körében jelentkező irAR-ek spektrumában nem volt nyilvánvaló különbség.

A CA184178 vizsgálatban nem észleltek új vagy nem várt irAR-eket, és a megfigyelt irAR-ek gyakorisága, intenzitása és szervi lokalizációja hasonló volt ahhoz, amit a felnőttek körében zajló vizsgálatokban jelentettek. A 10 mg/ttkg adaggal kezelt csoportban két betegnél jelentkezett 1. fokozatú illetve 3. fokozatú endokrin irAR, hyperglykaemia formájában a vizsgálat során. Semmilyen más endokrin rendellenességről nem számoltak be.

A 12 éves és idősebb serdülők, valamint felnőttek körében észlelt nemkívánatos események összefoglalását a 7. táblázat mutatja be.

**7. táblázat: Az összes kezelt betegnél legfeljebb négy, 3, 5 és 10 mg/ttkg-os adag beadása után észlelt nemkívánatos események összefoglalása**

	Betegek száma (%)						
	Legalább 12 és legfeljebb 21 éves			Legalább 12 és 18 évesnél fiatalabb		Felnőttek	
	Előrehaladott melanoma és nem melanoma típusú szolid tumorok			Előrehaladott melanoma		Előrehaladott melanoma	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 összevont	CA184004/ 007 /008/022 összevont
	3 mg/ttkg n = 1	5 mg/ttkg n = 8	10 mg/ttkg n = 9	3 mg/ttkg n = 4	10 mg/ttkg n = 8	3 mg/ttkg n = 111	10 mg/ttkg n = 325
Összes halálest, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Kezeléssel összefüggő halálest, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SAE-k, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)



	Betegek száma (%)						
	Legalább 12 és legfeljebb 21 éves			Legalább 12 és 18 évesnél fiatalabb		Felnőttek	
	Előrehaladott melanoma és nem melanoma típusú szolid tumorok			Előrehaladott melanoma		Előrehaladott melanoma	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 összevont	CA184004/ 007 /008/022 összevont
	3 mg/ttkg n = 1	5 mg/ttkg n = 8	10 mg/ttkg n = 9	3 mg/ttkg n = 4	10 mg/ttkg n = 8	3 mg/ttkg n = 111	10 mg/ttkg n = 325
<b>Készítménnyel összefüggő SAE-k, n (%)</b>	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
<b>A vizsgálati készítménnyel végzett kezelés leállításához vezető AE-k, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
<b>A készítménnyel összefüggő, a vizsgálati készítménnyel végzett kezelés leállításához vezető AE-k, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
<b>irAE-k, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
<b>AE, n (%)</b>	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
<b>Készítménnyel összefüggő AE-k, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 a CA184070, v.19.0 a CA184178, és V.12.1 a felnőtt betegek összevont biztonságossági adatai esetén. NA = nem értékelték

Felnőtteknél, ebben a táblázatban szereplő halálesetek az utolsó adagot követő 70 napon belüliek, függetlenül attól, hogy a kezeléssel összefüggnek-e. A gyermekek és serdülők körében bekövetkezett halálesetek azok, amelyek a vizsgálat ideje alatt, az utolsó adagot követő 30 napon belüli események, az „összes haláleset” kivételével, amelyek az utolsó adagot követő 30 napon túli eseményeket jelentik. A CA184178 vizsgálatban az utolsó adag után legalább 90 nappal számoltak be halálesetekről.

Az ipilimumabbal fennálló összefüggést a CA184178 vizsgálatban „lehetséges”, „valószínű”, „biztos” vagy „nincs” kategóriák, és a felnőtt betegek összevont biztonságossági adatai esetében a CA184070 vizsgálatban „van összefüggés” vagy „nincs összefüggés” kategóriák szerint jelentették.

Rövidítések: SAE-k = súlyos nemkívánatos események; AE-k = nemkívánatos események; irAE-k = immunrendszeri eredetű nemkívánatos események

### Nivolumabbal kombinált ipilimumab

Az ipilimumab (1 mg/ttkg 3 hetente) biztonságosságát nivolumabbal kombinálva (1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg az első 4 dózis alkalmával, majd 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiaként 2 hetente) 33, ≥ 1 év és < 18 év közötti olyan gyermek és serdülőkorú betegnél (köztük 20, 12 és < 18 év közötti betegnél) értékelték a CA209070 klinikai vizsgálatban, akik kiújuló vagy refrakter szolid vagy hematológiai daganatban szenvedtek, beleértve az előrehaladott melanomát is. A gyermek és serdülőkorú betegek esetében a biztonságossági profil általában hasonló volt a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezelésben részesülő felnőttekéhez. Új biztonságossági jelzéseket nem észleltek.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab kezelés esetében jelentkező leggyakoribb mellékhatások (a gyermek és serdülőkorú betegek legalább 20%-ánál jelentették) a fáradtság (33,3%) és a makulopapuláris bőrkiütés (21,2%) voltak. A nivolumabbal kombinált ipilimumab alkalmazása során jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt. 10 betegnél (30%) egy vagy több 3-4. fokozatú mellékhatás fordult elő.

A 74, nagy malignitású primer központi idegrendszeri (CNS) rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermekgyógyászati beteggel végzett CA209908 klinikai vizsgálatban nem észleltek egyik

indikációban sem új biztonságossági jelzéseket (lásd 5.1 pont) a felnőttek körében végzett vizsgálatokban rendelkezésre álló adatokkal összehasonlítva.

### Idősek

MPM-ben szenvedő betegeknél a súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezeléskéllítási arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (68%, illetve 35%), összehasonlítva az összes olyan beteggel, akik nivolumabbal kombinált ipilimumabot kaptak (sorrendben 54%, illetve 28%). A dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinomában szenvedő 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Az ipilimumab maximális tolerált dózist nem határozták meg. A klinikai vizsgálatokban a betegek legfeljebb 20 mg/ttkg-os dózisokat kaptak, nyilvánvaló toxikus hatások nélkül.

Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi panaszt és tünetet gondosan monitorozni kell, és megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest gyógyszer konjugátumok, egyéb monoklonális antitestek és antitest gyógyszer konjugátumok. ATC kód: L01FX04.

### Hatásmechanizmus

A cytotoxicus T-lymphocytá antigén-4 (CTLA-4) a T-sejt-aktivitás kulcsfontosságú regulátora. Az ipilimumab egy CTLA-4 immunológiai ellenőrzőpont-gátló (immun checkpoint inhibitor), ami gátolja a CTLA-4 útvonal révén indukált T-sejtek inhibitoros szignáljait. Ez növeli a reaktív effektor T-sejtek számát, ami elindítja a T-sejtek közvetlen, daganatsejtek ellen irányuló immuntámadását. A CTLA-4 blokkolása csökkentheti a szabályozó T-sejtek működését is, amely hozzájárulhat a daganatellenes immunválaszhoz. Az ipilimumab a szabályozó T-sejtek szelektív deplécióját eredményezheti a daganat területén, ami az intratumoralis effektor / szabályozó T-sejtek arányának növeléséhez és ezáltal a daganatsejtek pusztulásához vezet.

### Farmakodinámiás hatások

Azoknál a melanomás betegeknél, akik ipilimumabot kaptak, a perifériás vérben az átlagos abszolút lymphocytá-szám az indukciós adagolási periódus alatt mindvégig növekedett. A II. fázisú vizsgálatokban ez a növekedés dózisfüggő volt. Az MDX010-20-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a gp100-zal együtt vagy anélkül adott 3 mg/ttkg ipilimumab az indukciós adagolási periódus alatt mindvégig növelte az abszolút lymphocytá-számot, de a kontroll-csoport betegeinél, akik csak egy gp100 peptid vakcina vizsgálati készítményt kaptak, nem észlelték az abszolút lymphocytá-szám jelentős változását.

Az ipilimumab-kezelés után a melanomás betegek perifériás vérében az aktivált HLA-DR+ CD4+ és CD8+ T-sejtek százalékarányának közepes növekedését észlelték, ami konzisztens annak

hatásmechanizmusával. Az ipilimumab-kezelés után a központi memória (CCR7+ CD45RA-) CD4+ és CD8+ T-sejtek százalékarányában egy közepes, és az effektor memória (CCR7- CD45RA-) CD8+ T-sejtek százalékarányában egy kisebb, de jelentős átlagos emelkedést is megfigyeltek.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *Nivolumabbal kombinált ipilimumab*

Ipilimumabbal kombinált kezelést követően, a monoterápiában alkalmazott nivolumab-dózis ajánlásaival kapcsolatos klinikai hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó további információért, kérjük, olvassa el a nivolumab Alkalmazási előírását.

A dózis/expozíció kapcsolatának a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó modellezése alapján, nincsenek klinikailag jelentős különbségek a minden 2. héten 240 mg nivolumab, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg adagjának biztonságossága és a hatásossága között. Ezenkívül, ezeknek az összefüggéseknek alapján nem volt klinikailag jelentős különbség a nivolumab minden 4. héten 480 mg, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg adagolása között az előrehaladott melanomában és az RCC-ben szenvedő betegeknél.

### Ipilimumab-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatok

#### Melanoma

Az ipilimumab javasolt, 3 mg/ttkg-os dózisa által biztosított teljes túlélési előnyt korábban már kezelt, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegeknél egy III. fázisú vizsgálatban (MDX010-20) igazolták. Ocularis melanomában, primer központi idegrendszeri melanomában, aktív agyi metasztázisban szenvedő, humán immundeficiencia vírussal (HIV), hepatitis B és hepatitis C vírussal fertőzött betegeket nem vontak be a MDX010-20 klinikai vizsgálatba. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek az ECOG teljesítményszűzete > 1 volt, és azokat, akiknek mucosalis melanomájuk volt. Azokat a betegeket, akiknek nem volt májmetasztázisuk, és a kiindulási GOT-értékük nagyobb volt, mint a normálérték felső határának 2,5-szerese, azokat, akiknek májmetasztázisuk volt, és a kiindulási GOT-értékük nagyobb volt, mint a normálérték felső határának 5-szöröse, és azokat a betegeket, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az összbilirubinszintje a normálérték felső határának legalább a 3-szorosa volt, szintén kizárták.

Az olyan betegeket illetően, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség szerepel, lásd még a 4.4 pontot.

#### MDX010-20

Egy III. fázisú kettős-vak vizsgálatba olyan, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegeket válogattak be, akiket korábban olyan rezsimekkel kezeltek, amelyek az alábbiak közül egy vagy több szert is tartalmaztak: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemosztin vagy karboplatin. A betegeket 3:1:1 arányban randomizáltan kaptak 3 mg/ttkg ipilimumabot + egy gp100 peptid vakcina vizsgálati készítményt (gp100), 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiát vagy csak gp100-at. Minden beteg HLA-A2\*0201 típusú volt. Ez a HLA-típus lehetővé teszi a gp100 immunprezentációját. A betegek beválasztása független volt a kiindulási BRAF mutációs státuszuktól. A betegek 3-hetente, 4 dózisban kapták az ipilimumabot, a toleranciájuknak megfelelően (indukciós kezelés). Azoknál a betegeknél, akiknél a nyilvánvaló daganatmennyiség az indukciós periódus befejezése előtt növekedett, a toleranciájuknak megfelelően tovább kapták az indukciós kezelést, ha a teljesítmény státuszuk megfelelő volt. A daganat ipilimumab-kezelésre adott válaszát az indukciós kezelés befejezése után, a 12. hét körül értékelték.

Kiegészítő ipilimumab-kezelést (ismételt kezelést) kíséreltek meg azoknál a betegeknél, akiknél egy kezdeti klinikai válaszreakció (részleges vagy teljes) vagy a tumor első értékelésétől számítva több, mint 3 hónapig tartó állapotstabilizálódás után (a módosított WHO kritériumok szerint) progresszív betegség alakult ki. Az elsődleges végpont a gp100-csoportban észlelthez viszonyított teljes túlélés volt az ipilimumab + gp100-csoportban. A legfontosabb másodlagos végpontok az ipilimumab monoterápiás csoportban észlelthez viszonyított teljes túlélés volt az ipilimumab + gp100-csoportban,

valamint az ipilimumab monoterápiás csoportban észlelthez viszonyított teljes túlélés volt gp100-csoportban.

Összesen 676 beteget randomizáltak. Százharminchetet az ipilimumab monoterápiás csoportba, 403-at az ipilimumab + gp100-csoportba és 136-ot a gp100 monoterápiás csoportba. A többség az indukció alatt megkapta mind a 4 dózist. Harminckét beteg kapott ismételt kezelést: 8 az ipilimumab monoterápiás csoportban, 23 az ipilimumab + gp100-csoportban és 1 a gp100 monoterápiás csoportban. A kontroll időtartama legfeljebb 55 hónap volt. A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor megfelelő egyensúlyban voltak a csoportok között. A medián életkor 57 év volt. A betegek többségének (71—73%) M1c-stádiumú betegsége volt, és a vizsgálat megkezdésekor a betegek 37—40%-ának volt emelkedett laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szintje. Összesen 77 beteg anamnaesisben szerepelt korábban kezelt agyi áttét.

Az ipilimumabot tartalmazó rezsimek a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikánsan kedvezőbbek voltak, mint a gp100 kontroll-csoport. Az ipilimumab-monoterápia és a gp100 melletti teljes túlélés összehasonlításakor kapott relatív házárd (HR) 0,66 volt (95%-os konfidencia intervallum = CI: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Az alcsoport-analízis szerint a teljes túlélésben észlelt kedvező hatás a betegek legtöbb alcsoportjánál (M [metasztázis] -stádium, korábbi interleukin-2, kiindulási LDH-szint, életkor, nem, az előző terápia típusa és száma) konzisztens volt. Ugyanakkor az 50 év feletti nőknél az ipilimumab-kezelés teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatását alátámasztó adatok korlátozottak voltak. Mivel az alcsoport-analízisben csak kis számú beteg vett részt, ezért ezekből az adatokból nem vonhatók le határozott következtetések.

A teljes túlélés 1. éves és 2. éves medián és becsült arányait a 8. táblázat mutatja be.

**8. táblázat: A teljes túlélés az MDX010-20 vizsgálatban**

	Ipilimumab 3 mg/ttkg n = 137	gp100 <sup>a</sup> n = 136
Medián hónapok (95%-os CI)	10 hónap (8,0; 13,8)	6 hónap (5,5; 8,7)
OS (teljes túlélés) az 1. évben% (95%-os CI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS a 2. évben % (95%-os CI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

<sup>a</sup> A gp100 peptid vakcina egy kísérleti stádiumban lévő kontroll.

A 3 mg/ttkg ipilimumab monoterápiás csoportban a medián teljes túlélés 22 hónap volt a stabil állapotú (SD) és 8 hónap volt a progresszív betegségben szenvedő betegeknél. Az analízis időpontjában a teljes remissziót (CR) vagy részleges remissziót (PR) adó betegek esetén a mediánok nem kerültek elérésre.

Azoknál a betegeknél, akiknél ismételt kezelésre volt szükség, a legjobb teljes válaszadási arány (BORR) 38% volt (3/8 beteg) az ipilimumab monoterápiás csoportban, és 0% volt a gp100-csoportban. A betegség megfékezésének aránya (disease control rate - DCR) (meghatározása: CR+PR+SD) sorrendben 75% (6/8 beteg) és 0% volt. Mivel ezekben az analízisekben korlátozott számú beteg vett részt, az ismételt ipilimumab-kezelés hatásosságára vonatkozóan nem vonhatók le határozott következtetések.

Az ipilimumab-kezelés utáni klinikai aktivitás kialakulása vagy fennmaradása hasonló volt a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával együtt vagy anélkül is.

CA184-169

Egy III. fázisú, kettős vak vizsgálatba nem reszekálható, III. stádiumú vagy IV. stádiumú melanoma miatt korábban már kezelt, vagy kezeletlen betegeket vontak be. Összesen 727 beteget randomizáltak, 362 kapott 3 mg/ttkg ipilimumabot, és 365 kapott 10 mg/ttkg ipilimumabot minden 3. héten, 4 dózisban. A 10 mg/ttkg ipilimumab-csoportban a medián teljes túlélés (95%-os CI) 16 hónap volt

(11,63; 17,84), és a 3 mg/ttkg ipilimumab-csoportban a medián teljes túlélés (95%-os CI) 12 hónap volt (9,86; 13,27). A teljes túlélés 10 mg/ttkg-os és 3 mg/ttkg-os ipilimumab-csoportok közötti összehasonlítása 0,84-os relatív házárdot mutatott (95%-os CI: 0,70; 0,99; p-érték = 0,04). Nem észleltek a progressziómentes túlélésben (PFS) mutatkozó statisztikailag szignifikáns különbséget a 10 mg/ttkg-os és a 3 mg/ttkg-os csoportok között (HR: 0,89, 95%-os CI: 0,76; 1,04 mellett, és a lograng-próba p-érték = 0,1548). A legjobb teljes válaszadási arány (best overall response rate – BORR) hasonló volt a 10 mg/ttkg-os és a 3 mg/ttkg-os csoportokban. A legjobb teljes válaszadási arány a 10 mg/ttkg-os csoportban 15,3% volt (95%-os CI: 11,8; 19,5), és 12,2% volt a 3 mg/ttkg-os csoportban (95%-os CI: 9,0; 16,0). A 10 mg/ttkg ipilimumab a nemkívánatos események magasabb arányával járt, mint a 3 mg/ttkg-os dózis. A súlyos mellékhatások gyakorisága a 10 mg/ttkg-os és a 3 mg/ttkg-os csoportban 37%, illetve 18% volt, és a 3 leggyakoribb súlyos mellékhatás a hasmenés (10,7%, illetve 5,5%), a colitis (8,0%, illetve 3,0%) és a hypophysitis volt (4,4% illetve 1,9%). A kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos esemény a 10 mg/ttkg-os és a 3 mg/ttkg-os csoportban a betegek 31%, illetve 19%-ánál fordult elő, és halálesethez vezető nemkívánatos esemény sorrendben 4, illetve 2 betegnél fordult elő.

A javasolt 3 mg/ttkg-os adag mellett a medián teljes túlélés az  $\geq 50$  éves nők alcsoportjában hasonló volt a teljes populációéhoz: (11,40, illetve 11,53 hónap). A vizsgálat megkezdésekor az agyi metastasisos alcsoportban a medián teljes túlélés 5,67 hónap volt a javasolt 3 mg/ttkg-os adag mellett.

### Egyéb ipilimumab-monoterápiás vizsgálatok

#### Melanoma

##### CA184332 és CA184338

A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban résztvevő összes, kemoterápiában még nem részesült betegnél (N = 78; randomizált) és két retrospektív megfigyeléses vizsgálatban résztvevő, kezelésben még nem részesült betegnél (N = 273 és N = 157) a 3 mg/ttkg ipilimumab-monoterápia esetén megfigyelt teljes túlélés általában konzisztens volt. A két megfigyeléses vizsgálatban résztvevő betegek 12,1%, illetve 33,1%-a szenvedett agyi metastázisokban az előrehaladott melanoma diagnózisakor. A teljes túlélés medián és az 1., 2., 3. és 4. éves becsült túlélés arányait a 9. táblázat mutatja be. A becsült egyéves túlélés 54,1% (95%-os CI: [42,5; 65,6]), a kétéves túlélés 31,6% (95%-os CI: [20,7; 42,9]), a hároméves túlélés pedig 23,7% (95%-os CI: [14,3; 34,4]) volt a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban részt vevő összes, kemoterápiában még nem részesült betegnél (N = 78).

#### **9. táblázat: A teljes túlélés a megfigyeléses vizsgálatokban**

	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Medián OS (95%-os CI)	14 hónap (12,8—18,7)	10 hónap (7,0—12,8)
OS az 1. évben % (95%-os CI)	59% (52,5; 64,3)	44% (35,5; 51,4)
OS a 2. évben % (95%-os CI)	39% (33,1; 44,8)	26% (18,9; 33,3)
OS a 3. évben % (95%-os CI)	31% (25,5; 36,7)	22% (15,5; 29,2)
OS a 4. évben % (95%-os CI)	26% (20,4; 31,3)	22% (15,5; 29,2)

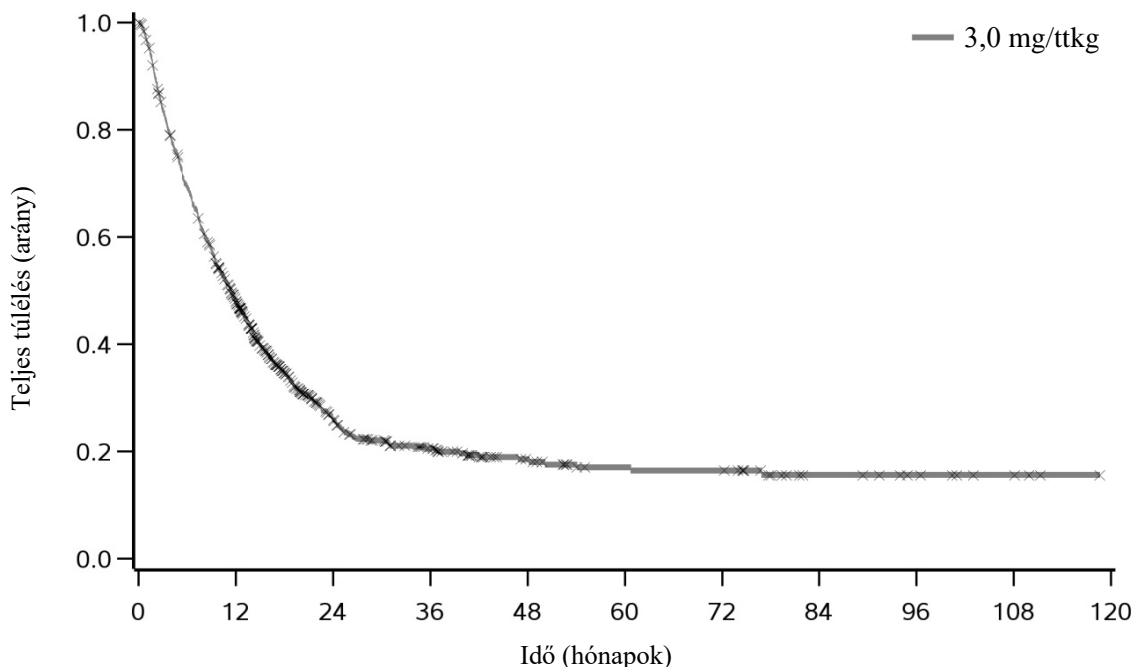
A CA184332 vizsgálat agyi metastasisos betegek teljes túlélésének mediánja 7 hónap (95%-os CI: 5,06; 12,81), és az agyi metastasisal nem rendelkező betegek teljes túlélésének mediánja 14,1 hónap (95%-os CI: 9,96; nem becsült) volt.

A CA184338 vizsgálat agyi metastasisos betegek teljes túlélésének mediánja 6,3 hónap (95%-os CI: 3,2; 12,0), és az agyi metastasisal nem rendelkező betegek teljes túlélésének mediánja 17,7 hónap (95%-os CI: 13,6; 12,1) volt.

A (3 mg/ttkg-os dózissal) ipilimumab-kezelés által biztosított hosszú távú túlélési előnyt a korábban már kezelt és kezelésben még nem részesült, előrehaladott melanómában szenvedő betegekkel

(N = 965) végzett klinikai vizsgálatok teljes túlélésre vonatkozó adatainak összesített elemzésével igazolták. A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje a harmadik év körül kezdődő plateau-t mutatott (teljes túlélés aránya = 21% [95%-os CI: 17-24]), amely néhány beteg esetén akár 10 évig is elhúzódott (lásd 1. ábra).

**1. ábra: Teljes túlélés 3 mg/ttkg dózisu ipilimumab alkalmazása mellett az összesített elemzés alapján**



A veszélyeztetett betegek száma											
3,0 mg/ttkg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

### Nivolumabbal kombinált ipilimumab-terápiával végzett klinikai vizsgálatok

#### Melanoma

##### Randomizált, III. fázisú vizsgálat, nivolumabbal kombinált ipilimumab vagy monoterápiában alkalmazott nivolumab versus monoterápiában alkalmazott ipilimumab (CA209067)

Az 1 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 3 mg/ttkg ipilimumab, vagy a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabnak a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal szembeni biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat (CA209067) során értékelték előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában. A két, nivolumabot kapó csoport közti különbségekről leíró értékelés készült. A vizsgálatban igazoltan nem reszekábilis, III. vagy IV. stádiumú melanómában szenvedő felnőtt betegek vettek részt. A betegeknek 0-ás vagy 1-es ECOG teljesítményszám-pontszámmal kellett rendelkezniük. Olyan betegeket választottak be, akik korábban nem kaptak szisztémás daganatellenes kezelést nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában. Korábbi adjuváns vagy neoadjuváns-kezelés megengedett volt, amennyiben a kezelés, a randomizálás előtt legalább 6 héttel befejeződött. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis/uveális melanómában szenvedő, vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

Összesen 945 beteget randomizáltak, akiket nivolumabbal kombinált ipilimumabbal (n = 314), monoterápiában alkalmazott nivolumabbal (n = 316) vagy monoterápiában alkalmazott ipilimumabbal (n = 315) kezeltek. A kombinált kezelési karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabot kaptak 60 perc alatt, és 3 mg/ttkg ipilimumabot 90 perc alatt intravénásan, amelyet 2 hetente alkalmazott, monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab követett. A nivolumab monoterápiás karba tartozó betegek 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak. A komparátor karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 3 mg/ttkg ipilimumabot, és a nivolumabra

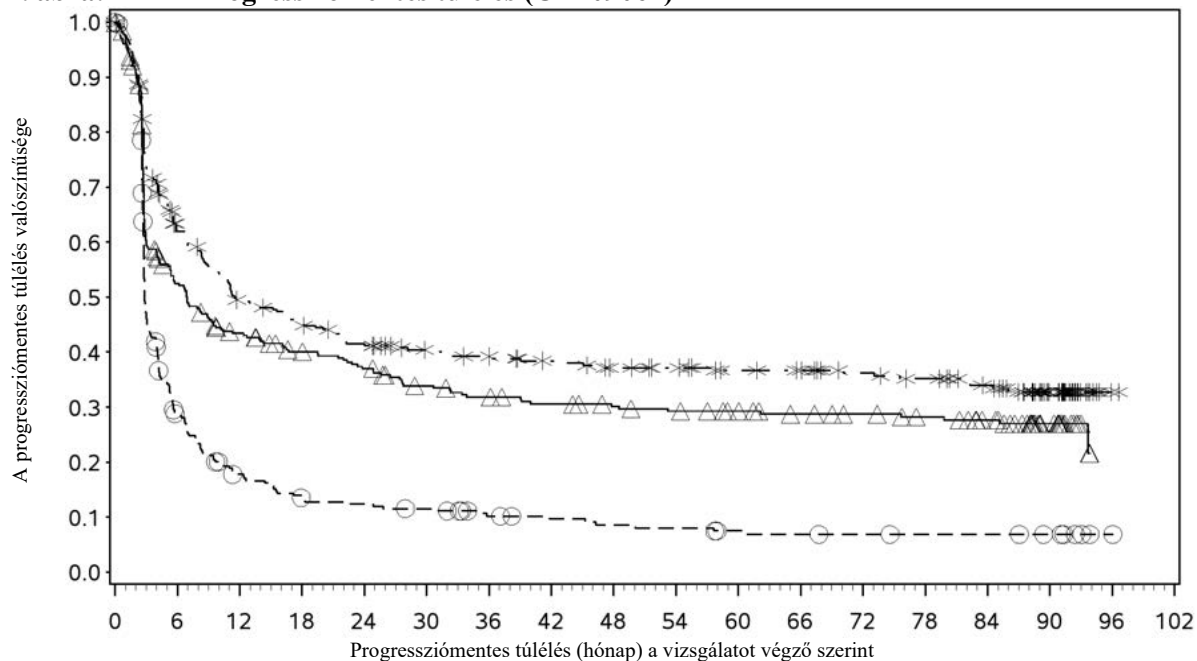
hasonlító placebo-t kaptak intravénásan, amelyet 2 hetente beadott placebo követett. A randomizációt a PD-L1-expressziója ( $\geq 5\%$ -os versus  $< 5\%$ -os tumorsejt-membránexpresszió), a BRAF-státusz, valamint az M-stádium szerint stratifikálták az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszere alapján. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganatok értékelését 12 héttel a randomizálás után, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente végezték. Az elsődleges végpontok a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés voltak. Az objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát is értékelték.

A kiindulási jellemzők mindhárom kezelési csoportban egyensúlyban voltak. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 18—90 év), a betegek 65%-a férfi volt, 97%-a pedig fehér bőrű. Az ECOG teljesítménystátusz-pontszám 0 (73%) vagy 1 (27%) volt. A legtöbb beteg (93%) AJCC IV. stádiumú betegségben szenvedett; 58%-uknak M1c stádiumú betegsége volt a vizsgálatba való belépéskor. A betegek 22%-a kapott korábbi adjuváns kezelést. A betegek 32%-ának volt BRAF-mutáció-pozitív melanómája; a betegek 26,5%-ának volt a PD-L1 tumorsejt-membránexpressziója  $\geq 5\%$ -os. A betegek 4%-ának szerepelt a kórelőzményében agyi metasztázis, valamint a betegek 36%-ának volt a kiindulási LDH-szintje magasabb a normálérték felső határánál a vizsgálatba való belépéskor. A kimutatható PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek eloszlása egyensúlyban volt a három kezelési csoportban. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges elemzéskor (legalább 9 hónapos követés) a medián PFS a nivolumab-csoportban 6,9 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,57; 99,5%-os CI: 0,43; 0,76;  $p < 0.0001$ ). A medián PFS a nivolumabbal kombinált ipilimumab-csoportban 11,5 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,42; 99,5%-os CI: 0,31; 0,57;  $p < 0.0001$ ).

A leíró elemzésből a progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményeket (90 hónapos minimális követési idővel) a 2. ábra (az összes randomizált beteg), a 3. ábra (a tumor PD-L1 5%-os határértékénél) és a 4. ábra (a tumor PD-L1 1%-os határértékénél) mutatja be.

2. ábra: Progressziómentes túlélés (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

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

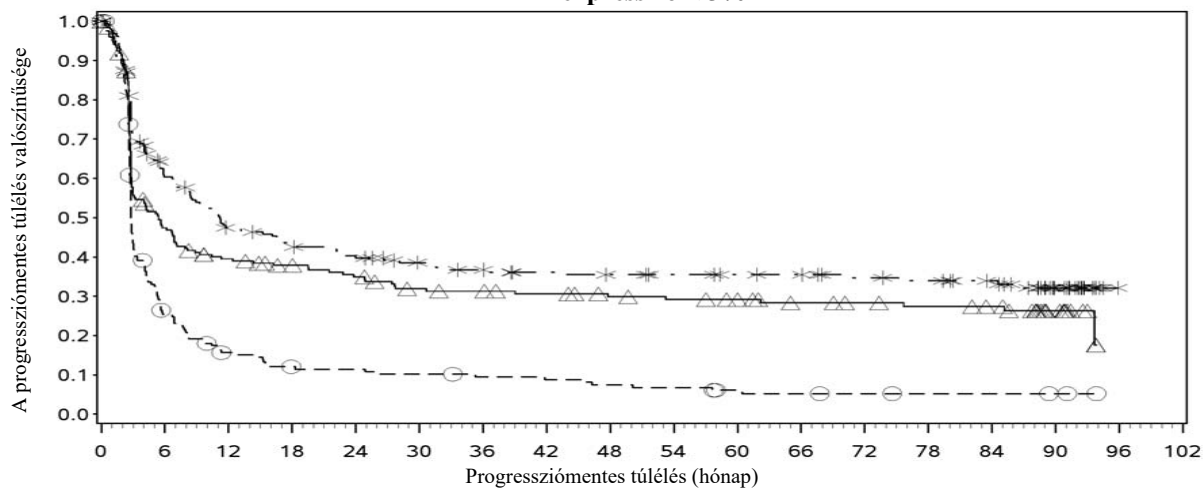
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,79 (0,65; 0,97)



**3. ábra: Progressziómentes túlélés 5%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)  
PD-L1-expresszió < 5%**



A veszélyeztetett betegek száma

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

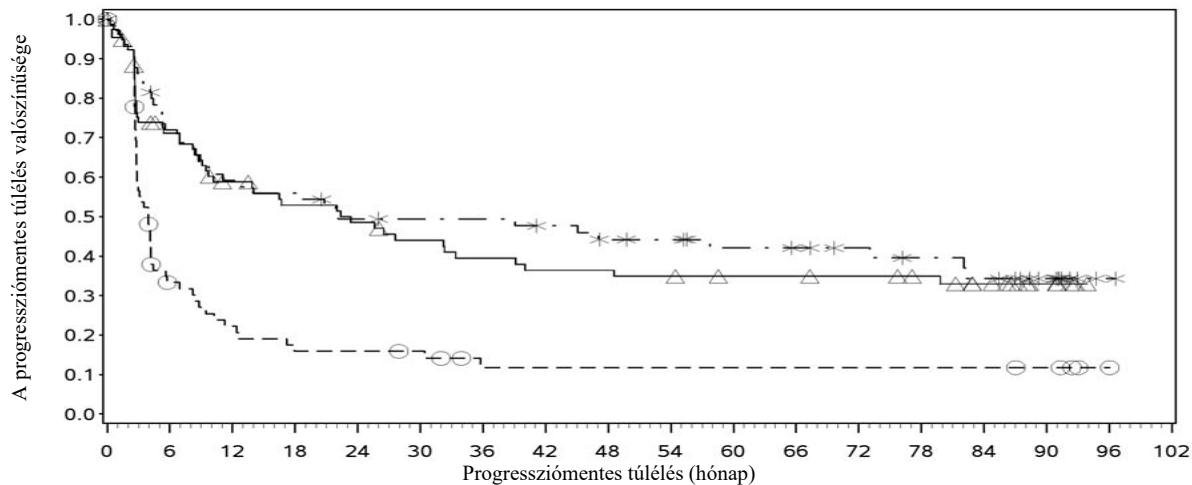
- \*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 127/210), medián és 95%-os CI: 11,17 (7,98; 17,51)
- △— Nivolumab (események: 139/208), medián és 95%-os CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (események: 171/202), medián és 95%-os CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,77 (0,61; 0,98)

**PD-L1-expresszió ≥ 5%**



A veszélyeztetett betegek száma

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

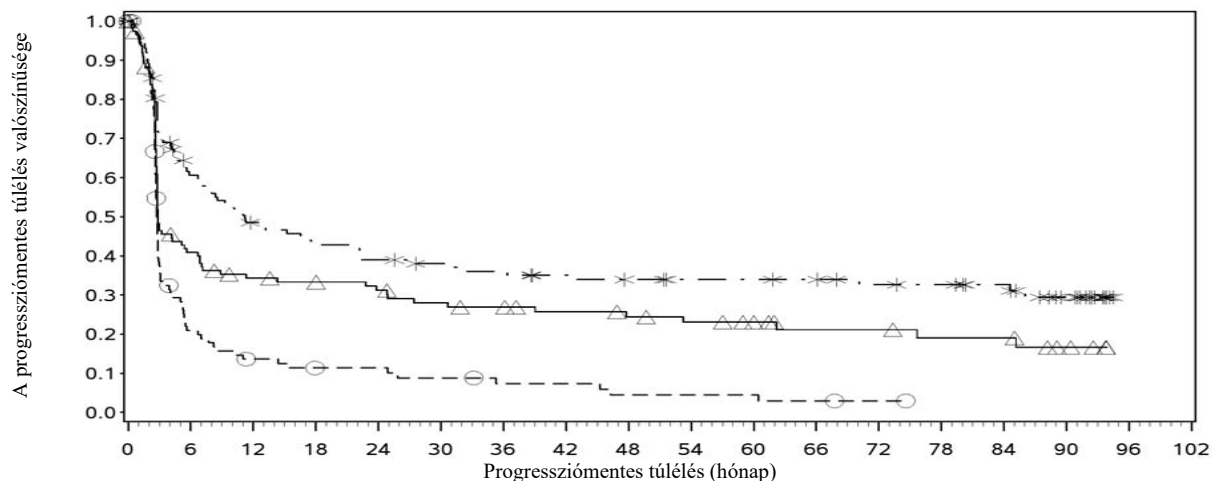
- \*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 36/68), medián és 95%-os CI: 22,11 (9,72; 82,07)
- △— Nivolumab (események: 48/80), medián és 95%-os CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- Ipilimumab (események: 60/75), medián és 95%-os CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,89 (0,58; 1,35)

**4. ábra: Progressziómentes túlélés 1%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)  
PD-L1-expresszió < 1%**



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--\*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 76/123), medián és 95%-os CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (események: 85/117), medián és 95%-os CI: 2,83 (2,76; 5,62)

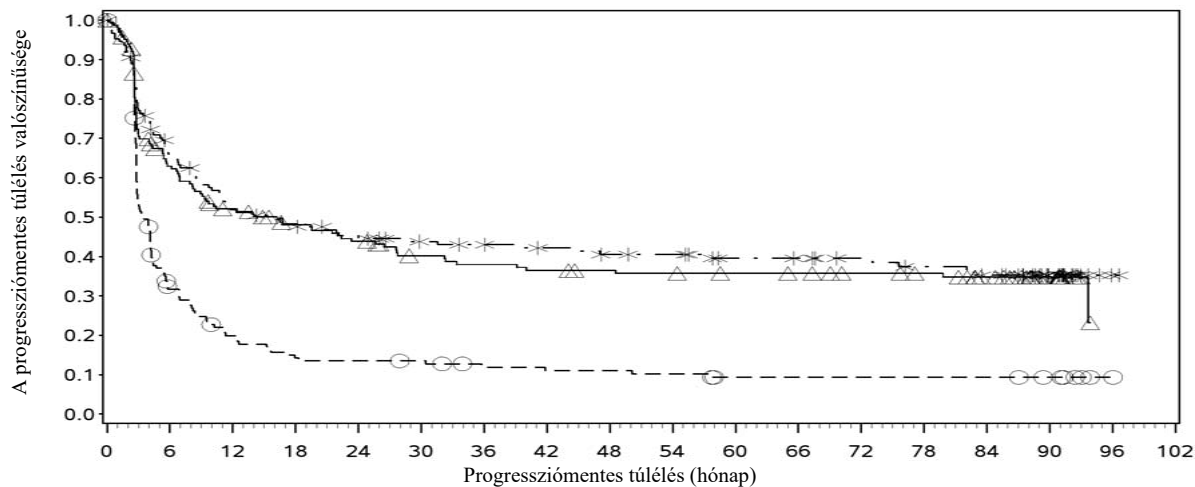
--○-- Ipilimumab (események: 94/113), medián és 95%-os CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,66 (0,48; 0,90)

**PD-L1-expresszió ≥ 1%**



A veszélyeztetett betegek száma

nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--\*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 90/155), medián és 95%-os CI: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Nivolumab (események: 102/171), medián és 95%-os CI: 16,20 (8,11; 27,60)

--○-- Ipilimumab (események: 137/164), medián és 95%-os CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,45 (0,35; 0,59)

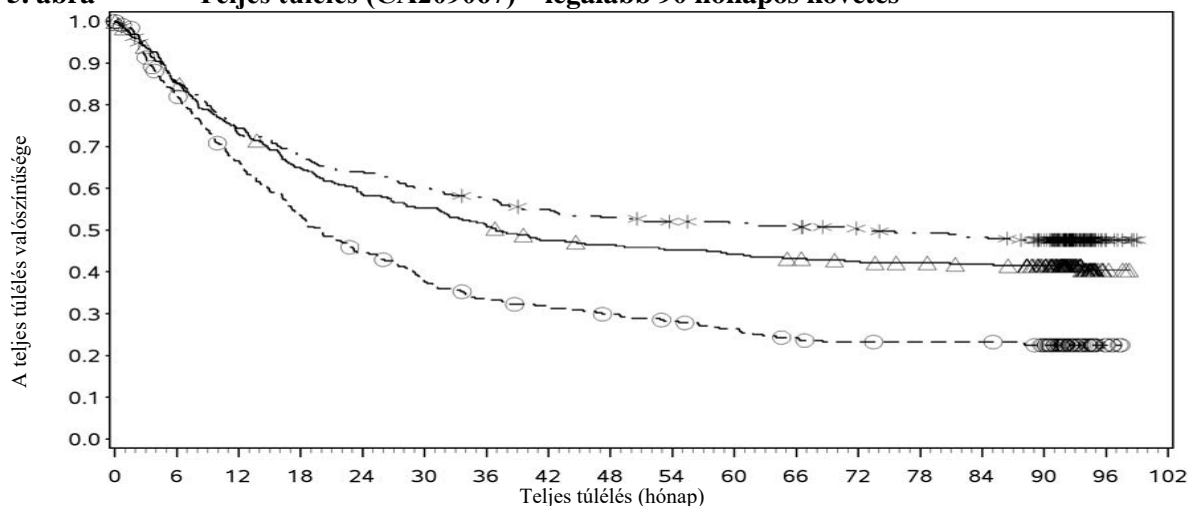
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív hazárd és 95%-os CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Az (elsődleges) OS záró elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 28 hónapig zajlott a kontroll. A medián OS-t a nivolumab-csoportban nem érték el a 28. hónapban, szemben az ipilimumab-csoport 19,98 hónapjával (relatív hazárd = 0,63, 98%-os CI: 0,48; 0,81; p-érték: < 0,0001). A medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab csoportban nem érték el, az ipilimumab csoporttal összehasonlítva (relatív hazárd = 0,55; 98%-os CI: 0,42; 0,72; p-érték: < 0,0001)

A legalább 90 hónapos minimális követési idő elérésekor elvégzett további leíró elemzés során kapott OS-eredmények az eredeti, elsődleges elemzéssel összhangban álló kimeneteket mutatnak. Az ebből a követéses elemzésből származó OS-eredményeket az 5. ábra (összes randomizált beteg), a 6. és 7. ábra (a tumor PD-L1 5%-os és 1%-os határértékénél) ismerteti.

Az OS elemzését nem korrigálták a később kapott terápiákra nézve. Későbbi szisztémás kezelést a betegek 36,0%-a, 49,1%-a és 66,3%-a kapott sorrendben a kombinációval, a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, anti-CTLA-4-kezelést, vagy más immunterápiát is) a betegek 19,1%, 34,2% és 48,3%-a kapott sorrendben a kombinációval a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon.

**5. ábra Teljes túlélés (CA209067) – legalább 90 hónapos követés**



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

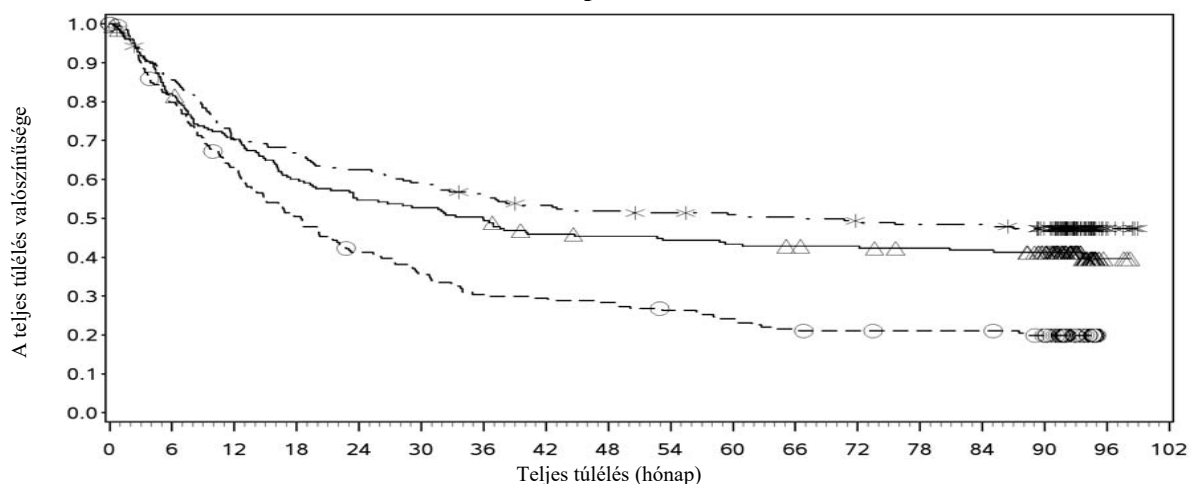
- \*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 162/314), medián és 95%-os CI: 72,08 (38,18; nem elérhető)  
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 73% (68; 78), 24. hónapban: 64% (59; 69), 36. hónapban: 58% (52; 63),  
60. hónapban: 52% (46; 57) és a 90. hónapban: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (események: 182/316),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

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab – relatív hazárd (95%-os CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab – relatív hazárd (95%-os CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab – relatív hazárd (95%-os CI): 0,84 (0,68; 1,04)

**6. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 5%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés**  
**PD-L1-expresszió < 5%**



A veszélyeztetett betegek száma

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

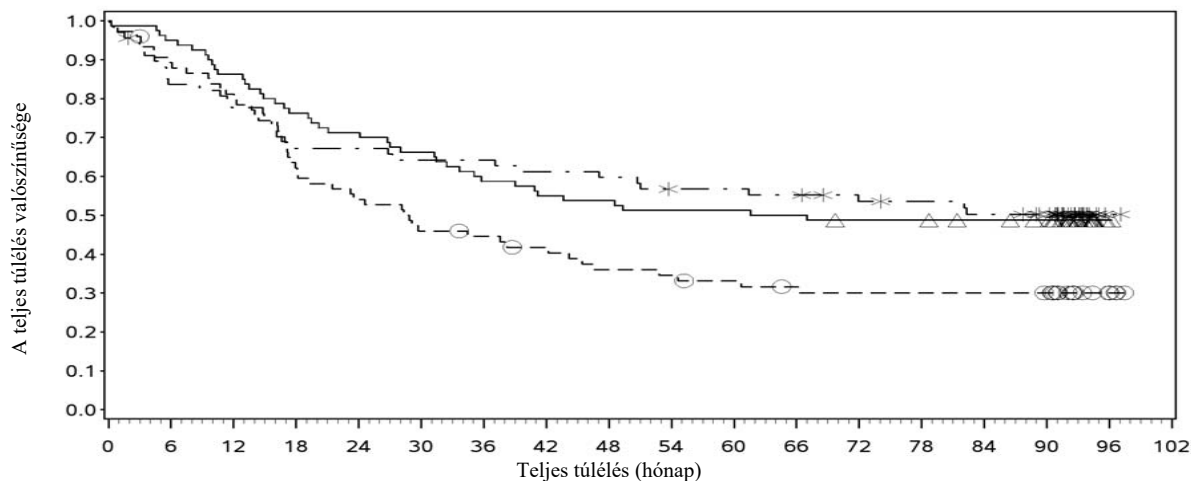
- \*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 109/210), medián és 95%-os CI: 65,94 (32,72; nem elérhető)
- △— Nivolumab (események: 121/208), medián és 95%-os CI: 35,94 hónap (23,06; 60,91)
- Ipilimumab (események: 157/202), medián és 95%-os CI: 18,40 hónap (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,83 (0,64; 1,07)

**PD-L1-expresszió ≥ 5**



A veszélyeztetett betegek száma

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

- \*-- Nivolumab+ipilimumab (események: 33/68), medián és 95%-os CI: nem elérhető (39,06; nem elérhető)
- △— Nivolumab (események: 41/80), medián és 95%-os CI: 64,28 (33,64; nem elérhető)
- Ipilimumab (események: 51/75), medián és 95%-os CI: 28,88 hónap (18,10; 44,16)

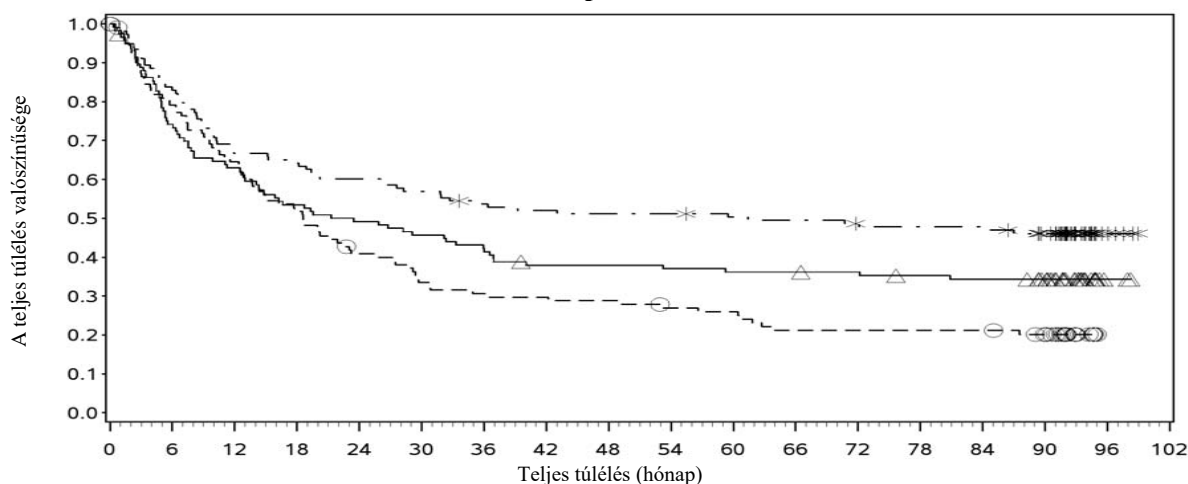
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,61 (0,39; 0,94)

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

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

**7. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 1%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés**

**PD-L1-expresszió < 1%**



A veszélyeztetett betegek száma

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 66/123), medián és 95%-os CI: 61,44 (26,45; nem elérhető)

—△— Nivolumab (események: 76/117), medián és 95%-os CI: 23,46 hónap (13,01; 36,53)

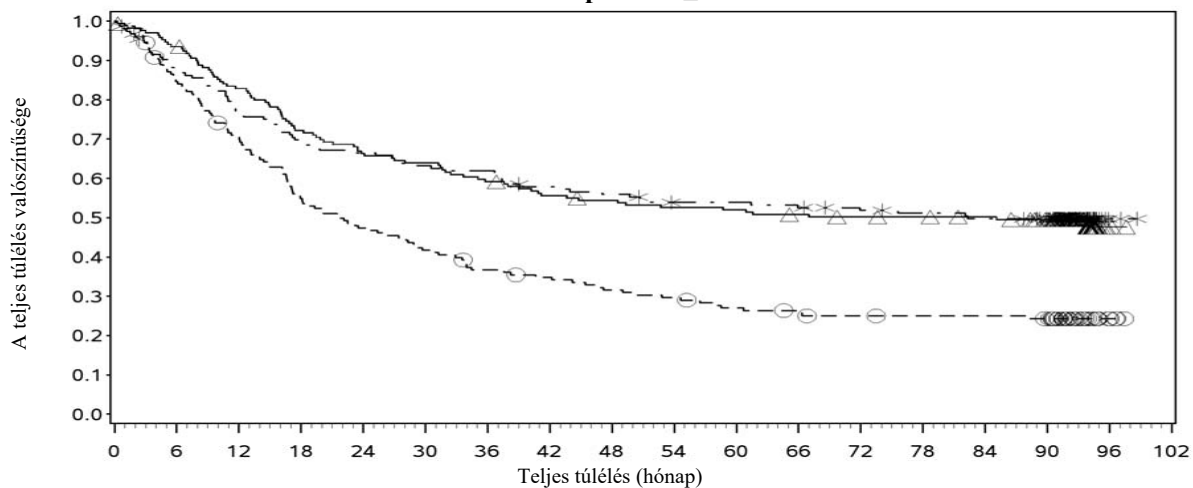
---○--- Ipilimumab (események: 87/113), medián és 95%-os CI: 18,56 hónap (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,71 (0,51; 0,99)

**PD-L1-expresszió ≥ 1%**



A veszélyeztetett betegek száma

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 76/155), medián és 95%-os CI: 82,30 (39,06; nem elérhető)

—△— Nivolumab (események: 86/171), medián és 95%-os CI: 85,09 hónap (39,00; nem elérhető)

---○--- Ipilimumab (események: 121/164), medián és 95%-os CI: 21,49 hónap (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 1,01 (0,74; 1,37)

**Az ORR elemzése esetén a minimális követési idő 90 hónap volt. A válaszokat a 10. táblázat foglalja össze.**

**10. táblázat: Objektív válasz (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Objektív válasz</b>	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95-os CI)	(52,6; 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9; 23,8)
Esélyhányados (versus ipilimumab)	6,35	3,54	
(95%-os CI)	(4,38; 9,22)	(2,49, 5,16)	
Teljes remisszió (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Részleges remisszió (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Állapotstabilizálódás (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
<b>A válaszreakció időtartama</b>			
Medián (tartomány), hónap	nem elérhető (69,1–nem elérhető)	90,8 (45,7–nem elérhető)	19,3 (8,8–47,4)
Legalább 12 hónapos időtartam aránya	68%	73%	44%
Legalább 24 hónapos időtartam aránya	58%	63%	30%
<b>Objektív válaszadási arány (95%-os CI) a tumor PD-L1-expresszió szerint</b>			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

A progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben jelentős előnyt és nagyobb objektív válaszadási arányt mutattak ki mindkét nivolumabot kapó karon az ipilimumabot önmagában kapókkal összehasonlítva. A 18 hónapos követés során megfigyelt progressziómentes túlélés, valamint a 28 hónapos követéskor észlelt objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG teljesítményszintet, a BRAF-státust, az M-stádiumot, az életkort, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. Ez a megfigyelés a legalább 90 hónapos követési idővel kapott OS eredményekben is fennmaradt.

A kombináció alkalmazását mellékhatás miatt abbahagyó 131 betegnél az objektív válaszadási arány a 28 hónapos követés után 71% (93/131) volt, a betegek 20%-a (26/131) ért el teljes remissziót, és a medián OS-t nem érték el.

Mindkét nivolumabot alkalmazó kezelési karon nagyobb objektív válaszadási arányt igazoltak, mint az ipilimumab esetén, függetlenül a PD-L1-expressziós szinttől. 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arányok a tumor összes PD-L1-expressziós szintjén magasabbak voltak az ipilimumab és a

nivolumab kombinációjakor, mint a monoterápiában alkalmazott nivolumab esetén (10. táblázat), a teljes remisszióknak megfelelő legjobb összesített válasz jobb túlélési aránnyal függött össze.

90 hónapos követés után a tumor  $\geq 5\%$  PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a terápiás válasz medián időtartama 78,19 hónap volt a kombinációt kapó karon (tartomány: 18,07; nem elérhető), 77,21 hónap volt a monoterápiában alkalmazott nivolumab-karon (tartomány: 26,25; nem elérhető), és 31,28 hónap volt az ipilimumab-karon (tartomány: 6,08; nem elérhető). A tumor  $< 5\%$  PD-L1-expressziós szintjén a terápiás válasz medián időtartamát nem érték el (tartomány: 61,93; nem elérhető) a kombinációt kapó karon, 90,84 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon (tartomány: 50,43; nem elérhető), és 19,25 hónap (tartomány: 5,32—47,44) volt az ipilimumab monoterápiás karon.

A PD-L1-expresszió szintjének egyértelmű határértékét nem lehet megbízhatóan megállapítani a tumorválaszra, a progressziómentes túlélésre és a teljes túlélésre vonatkozó releváns végpontok szempontjából. A feltáró, többváltozós elemzések eredményei egyéb beteg- és tumorjellemzőket azonosítottak (ECOG teljesítmény-státusz, M-stádium, kiindulási LDH, BRAF mutációs státusz, PD-L1-státusz és nem), amelyek hozzájárulhatnak a túlélési kimenetelhez.

#### Hatásosság BRAF-státusz szerint:

A nivolumabbal kombinált ipilimumabot kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknél a progressziómentes túlélés mediánja 90 hónapos követés után sorrendben 16,76 hónap (95%-os CI: 8,28; 32,0), illetve 11,17 hónap (95%-os CI: 7,0; 19,32) volt, míg a nivolumab monoterápiával kezelt karon a medián PFS 5,62 hónap (95%-os CI: 2,79; 9,46), illetve 8,18 hónap (95%-os CI: 5,13; 19,55) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknél a PFS mediánja sorrendben 3,09 hónap (95%-os CI: 2,79; 5,19), illetve 2,83 hónap (95%-os CI: 2,76; 3,06) volt.

A nivolumabbal kombinált ipilimumabra randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknél 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arány sorrendben 67,0% (95%-os CI: 57,0; 75,9; n = 103) és 54,0% (95%-os CI: 47,1; 60,9; n = 211) volt, míg a nivolumabot monoterápiában kapó karon az objektív válaszadási arány sorrendben 37,87% (95%-os CI: 28,2; 48,1; n = 98) és 48,2% (95%-os CI: 41,4; 55,0; n = 218) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknél az objektív válaszadási arány 23,0% (95%-os CI: 15,2; 32,5 n = 100) és 17,2% (95%-os CI: 12,4; 22,9 n = 215) volt.

90 hónapos követési idő után a medián teljes túlélést a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknél a kombinációs karon nem érték el, és 45,5 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon. A medián teljes túlélés a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknél az ipilimumab monoterápiás karon 24,6 hónap volt. A BRAF vad típusú betegeknél a medián teljes túlélés 39,06 hónap volt a kombinációs karon, 34,37 hónap a nivolumab monoterápiás karon és 18,5 hónap az ipilimumab monoterápiás karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia összehasonlításában 0,66 (95%-os CI: 0,44; 0,98) volt a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknél és 0,95 (95%-os CI: 0,74; 1,22) volt a BRAF vad típusú betegeknél.

#### Az ipilimumabbal kombinált nivolumab és az ipilimumab randomizált, II. fázisú vizsgálata (CA209069)

A CA209069 randomizált, II. fázisú, kettős vak vizsgálatban a nivolumab és ipilimumab kombinációját, valamint az önmagában alkalmazott ipilimumabot hasonlították össze 142, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő betegnél, a CA209067 vizsgálathoz hasonló beválasztási feltételek, és a BRAF vad típusú melanómában szenvedő betegeken (a betegek 77%-a) végzett elsődleges elemzés figyelembevételével. A vizsgáló értékelése szerinti objektív válaszadási arány 61% (95%-os CI: 48,9; 72,4) volt a kombinációt kapó karon (n = 72) szemben az ipilimumab-karon (n = 37) tapasztalt 11%-kal (95%-os CI: 3,0; 25,4). A 2 és 3 éves becsült teljes túlélési ráta a kombinációt kapó karon (n = 73) sorrendben 68% (95%-os CI: 56; 78) és 61% (95%-os CI: 49; 71) volt, és az ipilimumab-karon (n = 37) sorrendben 53% (95%-os CI: 36; 68) és 44% (95%-os CI: 28; 60) volt.

## Vesesejtes carcinoma

### *Az ipilimumabbal kombinált nivolumab versus szunitib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA209214)*

A 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 1 mg/ttkg ipilimumab biztonságosságát és hatásosságát előrehaladott/metasztatikus RCC-ban egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209214) értékelték. A vizsgálatba előzetesen nem kezelt (18 éves vagy idősebb), előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesesejtes carcinómában szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges hatásossági populációba azokat az intermedier/rossz prognózisú betegeket vonták be, akiknél a 6 prognosztikus kockázati tényezőtől legalább 1 vagy több tényező állt fenn az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritériumai alapján (a vesesejtes carcinoma elsődleges diagnózisától számított kevesebb mint egy év telt el a randomizálásig, a Karnofsky-féle teljesítmény pontszáma (Karnofsky Performance Score – KPS) <80%, a hemoglobinszint a normálérték alsó határa alatt, a korrigált kalciumszint 10 mg/dl-nél magasabb, a thrombocytaszám a normálérték felső határánál magasabb, és az abszolút neutrofilszám a normálérték felső határánál magasabb). A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a Karnofsky-féle teljesítmény pontszáma < 70% és azokat, akiknél a vizsgálattal egyidejűleg, vagy kórelőzményükben agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 1096 beteget randomizáltak a vizsgálatba, akik közül 847 intermedier/rossz prognózisú csoportba tartozó RCC-ban szenvedő beteg volt, akik vagy intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot és 1 mg/ttkg intravénásan, 30 perc alatt beadott ipilimumabot kaptak minden 3. héten, 4 dózisban, majd ezt követően monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab-kezelésben részesültek 2 hetente (n = 425), vagy szunitinibet kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig utána 2 hetes szünettel ciklusonként (n = 422). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 12 héttel a randomizáció után végezték, majd 6 hetente folytatták az első évben, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, amelyik később következett be. A vizsgáló által a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (BICR) által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) volt az intermedier/rossz prognózisú betegeknél.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 21–85), 38%-uk  $\geq 65$  éves és 8%-uk  $\geq 75$  éves volt. A betegek többsége férfi (73%) és fehér bőrű (87%) volt, és a betegek 31%-ánál, illetve 69%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind a 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 1 mg/ttkg ipilimumab, mind a szunitinib csoportban 0,4 év volt. A kezelés medián időtartama 7,9 hónap volt (tartomány: 1 nap–21,4<sup>+</sup> hónap) a nivolumabbal kombinált ipilimumabbal kezelt betegeknél, és 7,8 hónap (tartomány: 1 nap–20,2<sup>+</sup> hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknél. A nivolumabbal kombinált ipilimumabot a progressziót követően a betegek 29%-ánál folytatták.

Az intermedier/rossz prognózisú betegeknél a hatásossági eredményeket a 11. táblázat (elsődleges elemzés legalább 17,5 hónapos utánkövetési idővel és minimum 60 hónapos utánkövetési idővel) és a 8. ábra (minimum 60 hónapos utánkövetési idő) mutatja be.

A minimum 60 hónapos utánkövetés mellett végzett további leíró elemzés OS-eredményei az eredeti elsődleges elemzéssel összhangban lévő eredményeket mutatnak.



**11. táblázat: Hatásossági eredmények az intermedier/rossz prognózisú betegeknél (CA209214)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Elsődleges elemzés</b> minimális utánkövetés: 17,5 hónap		
<b>Teljes túlélés</b>		
Események	140 (33%)	188 (45%)
Relatív hazard <sup>a</sup>		0,63
99,8%-os CI		(0,44; 0,89)
p-érték <sup>b, c</sup>		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Arány (95%-os CI)		
6. hónapnál	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
12. hónapnál	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Események	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Relatív hazard <sup>a</sup>		0,82
99,1%-os CI		(0,64; 1,05)
p-érték <sup>b,h</sup>		0,0331
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
<b>Megerősített objektív válasz (BICR)</b>		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95%-os CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR különbség (95%-os CI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)
p-érték <sup>e,f</sup>		< 0,0001
Teljes remisszió (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Részleges remisszió (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Állapotstabilizálódás (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
<b>A válasz medián időtartama<sup>g</sup></b>		
Hónapok (tartomány)	NE (1,4 <sup>+</sup> —25,5 <sup>+</sup> )	18,17 (1,3 <sup>+</sup> —23,6 <sup>+</sup> )
<b>A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam</b>		
Hónapok (tartomány)	2,8 (0,9—11,3)	3,0 (0,6—15,0)
<b>Aktualizált elemzés*</b> minimális utánkövetés: 60 hónap		
<b>Teljes túlélés</b>		
Események	242 (57%)	282 (67%)
Relatív hazard <sup>a</sup>		0,68
95%-os CI		(0,58; 0,81)
Medián (95%-os CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Arány (95%-os CI)		
24. hónapnál	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
36. hónapnál	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
48. hónapnál	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
60. hónapnál	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Események	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Relatív hazard <sup>a</sup>		0,73
95%-os CI		(0,61; 0,87)
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
<b>Megerősített objektív válasz (BICR)</b>		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95%-os CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Objektív válaszadási arány (ORR) különbség (95%-os CI) <sup>d,e</sup>		16,2 (10,0; 22,5)
Teljes remisszió (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Részleges remisszió (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Állapotstabilizálódás (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
<b>A válasz medián időtartama<sup>g</sup></b>		
Hónapok (tartomány)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam</b>		
Hónapok (tartomány)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

<sup>a</sup> Stratifikált arányossági hazard modell alapján.

<sup>b</sup> Stratifikált lograng-próba alapján.

<sup>c</sup> a p-érték 0,002 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

<sup>d</sup> Rétegekre korrigált különbség.

<sup>e</sup> A rétegzett DerSimonian–Laird teszt alapján.

<sup>f</sup> a p-érték 0,001 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

<sup>g</sup> A számítás Kaplan–Meier-féle módszerrel történt.

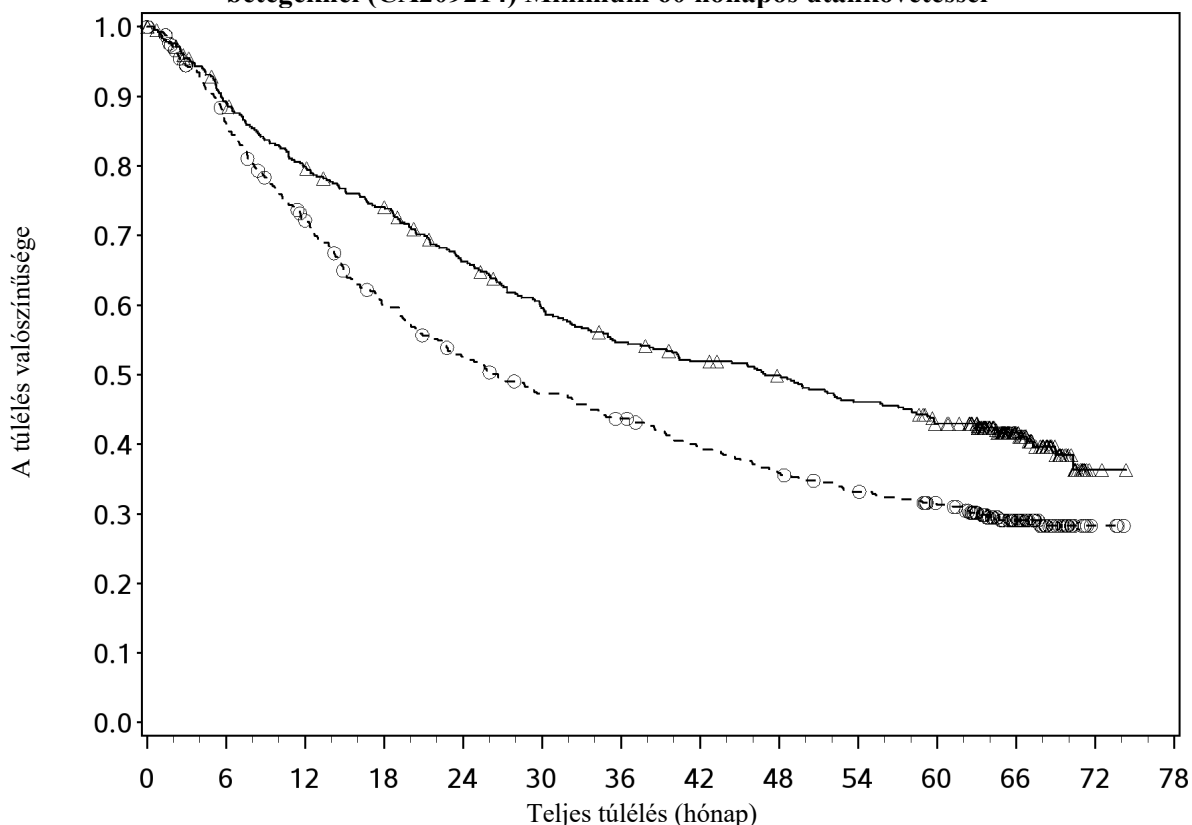
<sup>h</sup> a p-érték 0,009 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

<sup>\*,+)</sup> Cenzorált megfigyelést jelez.

NE = nem becsülhető

\* Leíró elemzést az adatbázis lezárása alapján: 2021. febr. 26.

**8. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az intermedier/rossz prognózisú betegeknél (CA209214) Minimum 60 hónapos utánkövetéssel**



A kockázatnak kitett betegek száma

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

—△— nivolumab + ipilimumab (események: 242/425), medián és 95,0%-os CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- szunitinib (események: 282/422), medián és 95,0%-os CI: 26,64 (22,08; 33,54)

A OS aktualizált leíró elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 24 hónapig tartott az utánkövetés. Az elemzés időpontjában a relatív hazard 0,66 (99,8%-os CI: 0,48; 0,91) volt, 166/425 eseménnyel a kombinációs és 209/422 eseménnyel a szunitinib-karon. Az intermedier/rossz prognózisú betegeknél a nivolumabbal kombinációban alkalmazott ipilimumab-karon a teljes túlélésben előnyt figyeltek meg a szunitinibhez képest, a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül. A tumor PD-L1-et  $\geq 1\%$  expresszálók esetén a medián OS-t a nivolumabbal kombinált ipilimumab-kezeléssel nem érték el, a szunitinib karon pedig 19,61 hónap volt (HR = 0,52; 95%-os CI: 0,34; 0,78). A tumor PD-L1-et  $< 1\%$  expresszálók esetén a medián OS a nivolumabbal kombinált ipilimumab-karon 34,7 hónap, a szunitinib-karon pedig 32,2 hónap volt (HR = 0,70; 95%-os CI: 0,54; 0,92).

A CA209214 vizsgálatba 249 jó prognózisú beteget is randomizáltak az IMDC kritériumoknak megfelelően, az ipilimumabbal kombinált nivolumab- (n = 125) vagy a szunitinib- (n = 124) karra. Ezeket a betegeket az elsődleges hatásossági populáció értékelésébe nem vonták be. A jó prognózisú betegeknél az OS relatív hazard értéke az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon a szunitinib-karhoz viszonyítva 1,13 volt (95%-os CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Minimum 60 hónapos utánkövetés mellett az OS HR értéke 0,94 volt (95% CI: 0,65; 1,37).

A nivolumabbal kombinált ipilimumab elsővonalbeli alkalmazásával kapcsolatban a kizárólag nem világossejtes szövettani komponensű RCC esetén nincs adat.

A  $\geq 75$  éves betegcsoport az intermedier/rossz prognózisú betegek csoportjának 8%-át tette ki a CA209214 vizsgálatban, és ebben az alcsoportban a nivolumabbal kombinált ipilimumab számszerűen

kiseb hatással volt a teljes túlélésre minimum 17,5 hónapos utánkövetés mellett (HR = 0,97; 95%-os CI: 0,48; 1,95) mint a teljes populációban. Az alsó csoport kis betegszáma miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

*Nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése*

*A nivolumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált ipilimumab versus 4 ciklus platinaalapú kemoterápia randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA2099LA)*

A III. fázisú randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA2099LA) a minden 3. héten beadott 360 mg nivolumabbal és 2 ciklus kemoterápiával kombinált, minden 6. héten 1 mg/ttkg dózisban beadott ipilimumab biztonságosságát és hatásosságát értékelték. A vizsgálatban (a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség – International Association for the Study of Lung Cancer – által kidolgozott, 7. kiadású stádiummeghatározási rendszer szerinti) IV. stádiumú vagy recidiváló, szövettanilag igazolt laphámsejtes vagy nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő, 0 vagy 1-es ECOG teljesítmény-státuszú, korábban daganatellenes (ideértve az EGFR- vagy ALK-gátló) kezelésben nem részesült (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. A betegek beválasztása független volt a tumoruk PD-L1-státuszától.

A vizsgálatból kizárták az EGFR-mutációkkal vagy ALK-transzlokációkkal, aktív (előzőleg nem kezelt) agyi metastasisokkal rendelkező, illetve daganatos meningitisben, aktív autoimmun betegségben szenvedő, illetve a rendszeres immunszuppresszáns terápiát igénylő betegeket. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatóak, ha a bevonás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek az alapszintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő dózisban, napi < 10 mg prednizonekvivalenst kaptak. A randomizációt a szövettan (laphámsejtes vs. nem laphámsejtes), a tumor PD-L1-expressziós szintje ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ) és a nem (férfi vs. nő) alapján stratifikálták.

Összesen 719 beteget randomizáltak, akiket nivolumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált ipilimumabbal (n = 361), vagy platinaalapú kemoterápiával (n = 358) kezeltek. A nivolumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált ipilimumab-karon a betegek 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt minden 6. héten beadott ipilimumab és 2 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával kombinált minden 3. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 360 mg nivolumabot kaptak. A kemoterápiás karon a betegek 4 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiát kaptak. A nem laphámsejtes szövettanú betegek opcionális pemetrexed fenntartó terápiát kaphattak.

Nem laphámsejtes NSCLC esetén a platinaalapú kemoterápia carboplatinból (AUC 5 vagy 6) és 500 mg/m<sup>2</sup> pemetrexedből vagy 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinból és 500 mg/m<sup>2</sup> pemetrexedből, illetve laphámsejtes NSCLC-ben carboplatinból (AUC 6) és 200 mg/m<sup>2</sup> paclitaxelből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint a kezelésből klinikai előnye származott. Azok a betegek, akik az ipilimumabnak tulajdonított mellékhatás miatt abbahagyták a kombinációs terápiát, folytathatták a kezelést nivolumab-monoterápiával. A daganat-értékeléseket az első 12 hónapban a vizsgálati kezelés első dózisát követően 6 hetente, majd 12 hetente végezték a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés leállításáig.

A CA2099LA vizsgálatban a kiindulási jellemzők általában egyenletesen oszlottak meg minden kezelési csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 26–86), 51%  $\geq 65$  éves és 10%  $\geq 75$  éves volt. A betegek többsége fehér bőrű (89%) és férfi (70%) volt. A kiindulási ECOG teljesítmény-státusz 0 (31%) vagy 1 (68%) volt, a betegek 57%-a PD-L1  $\geq 1\%$ -os, 37%-a PD-L1  $< 1\%$ -os volt, 31% laphámsejtes, 69% nem laphámsejtes szövettanú, 17%-nak voltak agyi metastasisai és 86%-uk korábbi, illetve a vizsgálat időpontjában is aktív dohányos volt. Egyetlen beteg sem kapott korábban immunterápiát.

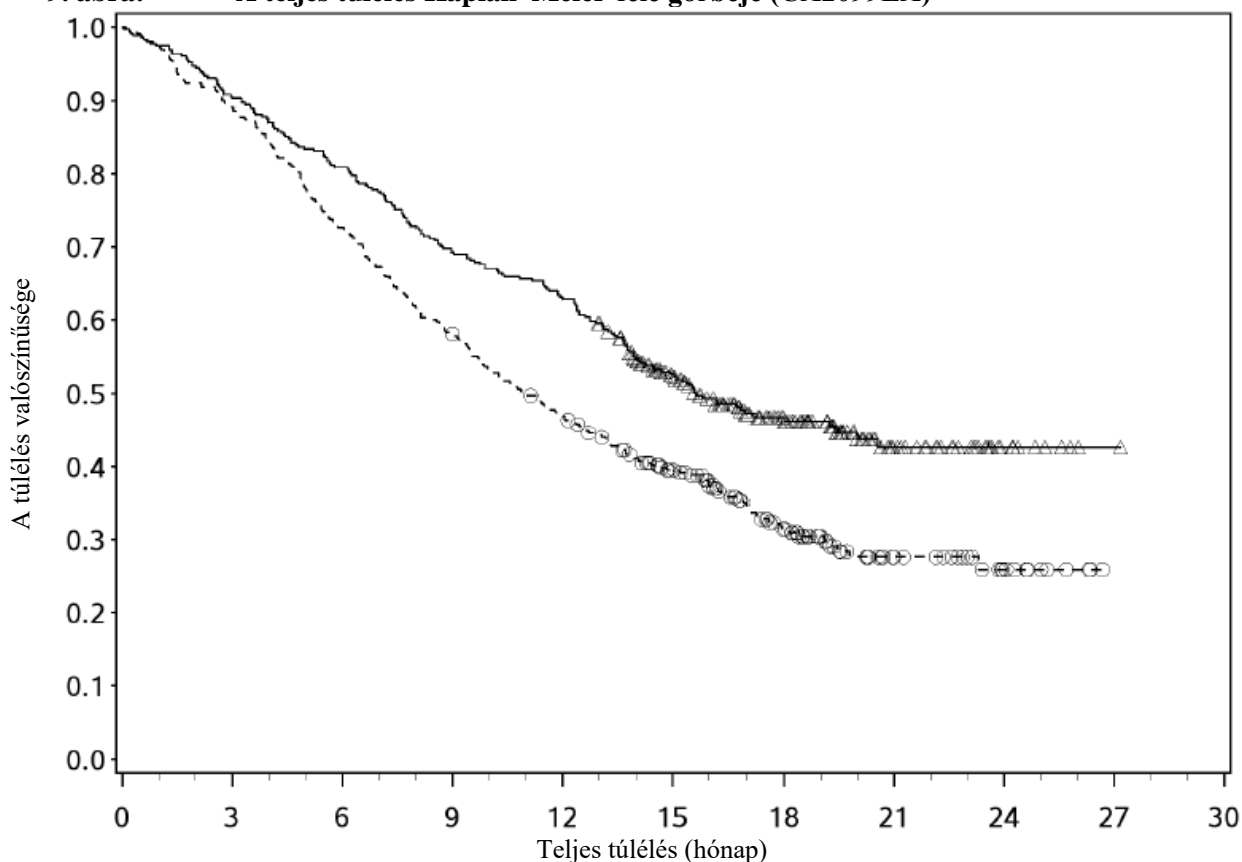
A CA2099LA vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az OS volt. A további hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak a BICR értékelése alapján.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt az OS, a PFS és az ORR vonatkozásában az ipilimumab + ipilimumab + platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabra randomizált betegeknél összehasonlítva a kizárólag platinaalapú kemoterápiával az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 351 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 87%-a). Az OS minimális követése 8,1 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 9. ábra (az OS aktualizált elemzése minimum 12,7 hónapos követéssel) és a 12. táblázat (elsődleges elemzés minimum 8,1 hónapos követéssel) mutatja be.

A hatásosság aktualizált elemzését akkor végezték, amikor a követés minimális időtartama minden betegnél legalább 12,7 hónap volt (lásd 9. ábra). Az elemzés időpontjában az OS relatív kockázati értéke 0,66 (95%-os CI: 0,55; 0,80), a PFS relatív kockázati értéke 0,68 (95%-os CI: 0,57; 0,82) volt.

**9. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099LA)**



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab + kemoterápia		Teljes túlélés (hónap)										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0		
kemoterápia		358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kemoterápia (események: 190/361), medián és 95%-os CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Kemoterápia (események: 242/358), medián és 95%-os CI: 10,91 (9,46; 12,55)

**12. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099LA)**

	<b>ipilimumab + nivolumab + kemoterápia (n = 361)</b>	<b>Kemoterápia (n = 358)</b>
<b>Teljes túlélés</b>		
Események	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Relatív hazard (96,71%-os CI) <sup>a</sup>		0,69 (0,55; 0,87)
Stratifikált lograng p-érték <sup>b</sup>		0,0006
Medián (hónap) (95%-os CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Események	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Relatív hazard (97,48%-os CI) <sup>a</sup>		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikált lograng p-érték <sup>c</sup>		0,0001
Medián (hónap) <sup>d</sup> (95%-os CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
<b>Teljes válaszadási arány<sup>e</sup></b>		
(95%-os CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratifikált CMH teszt p-érték <sup>f</sup>		0,0003
Teljes remisszió (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
<b>A válaszreakció időtartama</b>		
Medián (hónap) (95%-os CI) <sup>d</sup>	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% ≥ 6 hónapos időtartammal <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

<sup>b</sup> A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0329 alfaszinttel van összehasonlítva.

<sup>c</sup> A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0252 alfaszinttel van összehasonlítva.

<sup>d</sup> Kaplan—Meier-becslés.

<sup>e</sup> A teljes vagy részleges remisszióhoz viszonyítva; a konfidencia intervallumot a Clopper—Pearson-módszer alkalmazásával számították.

<sup>f</sup> A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,025 alfaszinttel van összehasonlítva.

<sup>g</sup> A válaszreakció időtartama Kaplan—Meier-becslések alapján.

CMH = Cochran—Mantel—Haenszel

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 28,8%-a és 41,1%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA4-et is) a betegek 3,9%-a és 27,9%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon.

A CA2099LA vizsgálat kemoterápiás alcsoportot leíró elemzésében OS-előnyt mutattak ki az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt, laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) és a nem laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492) betegeknél.

A 13. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1-expressziója alapján előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

**13. táblázat: Hatásossági eredmények a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA2099LA)**

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

<sup>a</sup> Relatív hazárd a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazárd modell alapján.

A CA2099LA vizsgálatba összesen 70, 75 éves vagy idősebb, NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be (37 beteget a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumab-karba és 33 beteget a kemoterápiás karba). Ebben a vizsgálati alcsoportban 1,36 (95%-os CI: 0,74; 2,52) relatív hazárd értéket figyeltek meg az OS-re és 1,12 (95%-os CI: 0,64; 1,96) relatív hazárd értéket a PFS-re a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumab kezelési karon a kemoterápiával szemben. Az ORR 27,0% volt a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumab-karon és 15,2% a kemoterápiás karon. A ≥ 75 éves betegek 43%-a százaléka abbahagyta a kezelést a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumabbal. Ebben a betegpopulációban a hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumabra vonatkozóan.

Egy alcsoport-elemzés során a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált ipilimumab alkalmazásakor csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiához viszonyítva a soha nem dohányzó betegeknél. Azonban a kis betegszám miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

### Malignus pleuralis mesothelioma

#### *Az ipilimumabbal kombinált nivolumab versus kemoterápia randomizált, III fázisú vizsgálata (CA209743)*

A 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált, 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209743). A vizsgálatba szövettani vizsgálattal igazolt és korábban még nem kezelt, epithelioid vagy nem epithelioid szövettanú malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, 0-ás vagy 1-es ECOG teljesítményszűrésű és az első vizsgálati terápiát megelőző 14 napon belül palliatív sugárterápiában nem részesült felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket választottak be. A betegek bevonásánál a tumor PD-L1-státuszát nem vették figyelembe.

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliomában, interstitialis tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelik, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott). A randomizálást a szövettan (epithelioid versus sarcomatosus vagy kevert szövettani altípusú) és a nem (férfi versus nő) alapján rétegezték.

Összesen 605 beteget randomizáltak, akik vagy ipilimumabbal kombinált nivolumabot (n = 303) vagy kemoterápiát (n = 302) kaptak. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban részt vevő betegek 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak 30 perces intravénás infúzió formájában és 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabot 30 perces intravénás infúzió formájában, legfeljebb 2 éven át. A kemoterápiás csoportban lévő betegek legfeljebb 6 ciklusban kaptak kemoterápiát (minden ciklus 21 napos volt). A

kemoterápia 75 mg/m<sup>2</sup> ciszplatinból és 500 mg/m<sup>2</sup> pemetrexedből vagy 5 AUC-nek megfelelő karboplatinból és 500 mg/m<sup>2</sup> pemetrexedből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint a kezelésből klinikai előnye származhatott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganatértékeléseket a vizsgálati kezelés első adagja után 6 hetente végezték el az első 12 hónapig, majd 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés befejezéséig.

A CA209743 vizsgálat kiindulási jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak az egyes kezelési csoportok között. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 25-89); a betegek 72%-a  $\geq$  65 éves, 26% pedig  $\geq$  75 éves volt. A betegek többsége fehér bőrű (85%) és férfi (77%) volt. A kiindulási ECOG teljesítményszűrés 0 (40%) vagy 1 (60%) volt, a betegek 80%-a PD-L1  $\geq$  1%-os, 20%-a PD-L1 < 1%-os volt, 75% epitheloid, 25% nem epitheloid szövettanú,

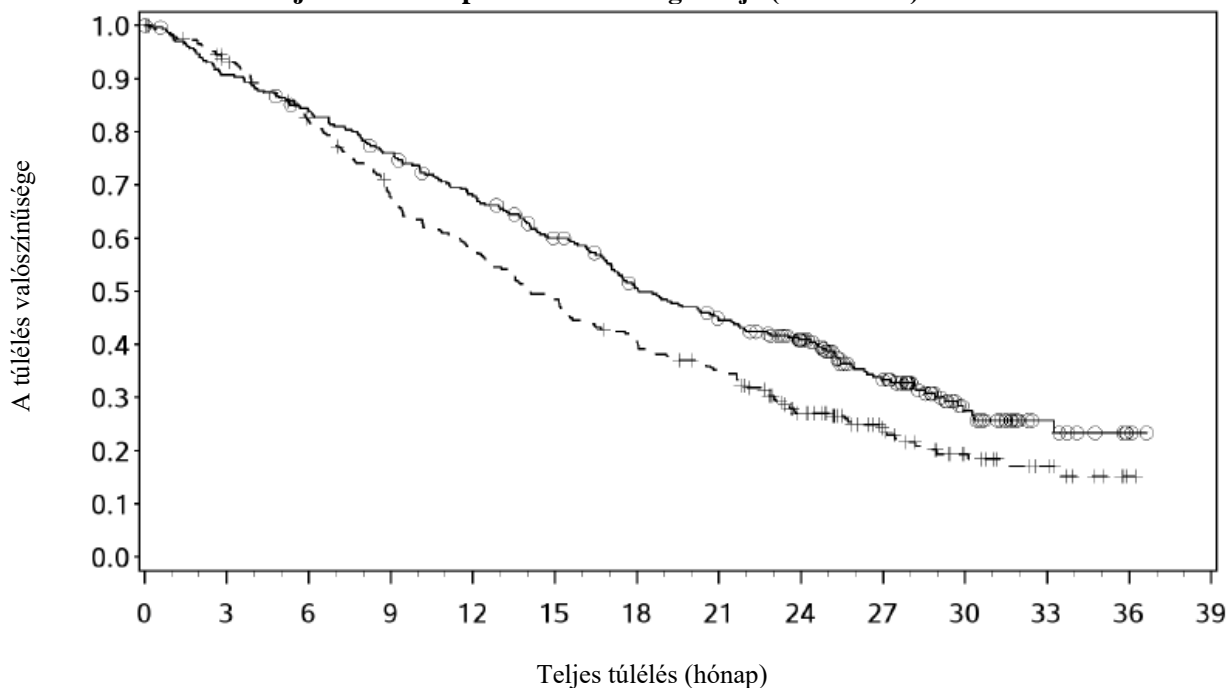
A CA209743 vizsgálat első hatásossági végpontja az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak, a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) értékelése alapján, a pleuralis mesothelioma módosított RECIST kritériumait alkalmazva. A másodlagos végpontok analízisét a 14. táblázat mutatja be.

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karra randomizált betegek esetén, a kemoterápiával összehasonlítva, az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 419 eseményt figyeltek meg (a végleges analízishez tervezett események számának 89%-a). Az OS minimális utánkövetése 22 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 10. ábra és a 14. táblázat mutatja be.



**10. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209743)**



A veszélyeztetett betegek száma	
nivolumab + ipilimumab	303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0
kemoterápia	302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (események: 200/303), medián és 95%-os CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Kemoterápia (események: 219/302), medián és 95%-os CI: 14,09 (12,45; 16,23)

**14. táblázat: (CA209743) vizsgálat hatásossági eredményei**

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	Kemoterápia (n = 302)
<b>Teljes túlélés</b>		
Események	200 (66%)	219 (73%)
Relatív házárd (96.6%-os CI) <sup>a</sup>		0,74 (0,60; 0,91)
Stratifikált lograng p-érték <sup>b</sup>		0,002
Medián (hónap) <sup>c</sup> (95%-os CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál <sup>c</sup>	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Események	218 (72%)	209 (69%)
Relatív házárd (95%-os CI) <sup>a</sup>		1,0 (0,82; 1,21)
Medián (hónap) <sup>c</sup> (95%-os CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
<b>Teljes válaszadási arány</b>		
(95% CI)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Teljes válasz (CR)	1,7%	0
Részleges válasz (PR)	38%	43%

	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 303)</b>	<b>Kemoterápia (n = 302)</b>
<b>A válaszreakció időtartama</b>		
Medián (hónap) <sup>c</sup> (95%-os CI)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

<sup>a</sup> Stratifikált Cox-féle arányos kockázatok modell alapján.

<sup>b</sup> A p-érték az ezen időközti analízisre meghatározott 0,0345 alfaszinttel van összehasonlítva

<sup>c</sup> A p-érték Kaplan–Meier-bebecslés

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 44,2%-a és 40,7%-a kapott sorrendben a kombinációval illetve a kemoterápiával kezelt karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, az anti-PD-L1, és az anti-CTLA-4 kezelést is) a betegek 3,3% és 20,2%-a kapott sorrendben a kombinációval illetve a kemoterápia kezelt karon.

A 15. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a szövettan alapján előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

### 15. táblázat: Hatásossági eredmények a szövettan alapján (CA209743)

	<b>Epithelioid (n = 471)</b>		<b>Nem-epithelioid (n = 134)</b>	
	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 236)</b>	<b>kemoterápia (n = 235)</b>	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 67)</b>	<b>kemoterápia (n = 67)</b>
<b>Teljes túlélés</b>				
Események	157	164	43	55
Relatív kockázatok (95%-os CI) <sup>a</sup>		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Medián (hónap) (95%-os CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
<b>Progressziómentes túlélés</b>				
Relatív kockázatok (95%-os CI) <sup>a</sup>		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Medián (hónap) (95%-os CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
<b>Teljes válaszadási arány (95%-os CI)<sup>b</sup></b>	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
<b>A válaszreakció időtartama</b>				
Medián (hónap) (95% CI) <sup>c</sup>	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N/A)	4,21 (2,79; 7,03)

<sup>a</sup> Relatív kockázatok a nem stratifikált Cox-féle arányossági kockázatok modell alapján.

<sup>b</sup> Konfidencia intervallum a Cloppler és Pearson módszer alapján

<sup>c</sup> A medián kiszámítása Kaplan–Meier-módszerrel történt

A 16. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1 kiindulási expressziója alapján előre meghatározott alcsoportelemzésekben.

**16. táblázat: Hatásossági eredmények a daganat PD-L1-expressziója szerint, (CA209743)**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	kemoterápia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	kemoterápia (n = 219)
<b>Teljes túlélés</b>				
Események	40	58	150	157
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>a</sup>		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Medián (hónap) (95%-os CI) <sup>b</sup>	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
<b>Progressziómentes túlélés</b>				
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>a</sup>		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Medián (hónap) (95%-os CI) <sup>b</sup>	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
<b>Teljes válaszadási arány</b> (95% CI) <sup>c</sup>	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

<sup>a</sup> Relatív hazard a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazard modell alapján.

<sup>b</sup> A medián kiszámítása Kaplan–Meier-módszerrel történt.

<sup>c</sup> Konfidencia intervallum a Cloppler és Pearson módszer alapján.

Összesen 157, ≥ 75 éves korú MPM-beteget választottak be a CA209743 vizsgálatba (78 beteget a ipilimumabbal kombinált nivolumab-karba, 79 beteget pedig a kemoterápiás karba. Relatív hazard 1,02 (95%-os CI:0,70; 1,48) volt a ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban a kemoterápiával összehasonlítva, ezen a vizsgálati alcsoporton belül. A súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésleállítási arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki ipilimumabbal kombinált nivolumabot kapott (lásd 4.8 pont). Ezen alcsoportelemzés feltáró jellege miatt azonban határozott következtetések nem vonhatók le.

#### dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

A dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésére 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209142) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb), helyileg meghatározott dMMR vagy MSI-H státuszú betegek vettek részt, akiknek betegsége a korábbi fluoropirimidin és oxaliplatin vagy irinotekán terápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akik ezt a terápiát nem tolerálták. Azoknál a betegeknél, akiknek a legutóbbi korábbi terápiáját adjuváns kezelés keretében végezték, az adjuváns kemoterápia befejezésekor vagy az azt követő 6 hónapon belül kellett bekövetkeznie a progresszióknak. A betegek ECOG teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1 státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisai, aktív autoimmun betegségeik voltak, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból.

Összesen 119 beteget kezeltek 3 hetente 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumab és 1 mg/ttkg, intravénásan 90 perc alatt beadott ipilimumab kombinációjával, 4 dózisban, majd ezt követően 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiával. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amíg a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben 6 hetente, majd azt követően 12 hetente végezték el. Az

elsődleges végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány volt. A másodlagos végpontok a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Reviewer, BICR) által értékelt objektív válaszadási arány és a betegségkontroll-arány voltak. Az objektív válaszadási arány elemzése magába foglalta a válaszíg eltelt idő és a válasz időtartamának az elemzését. A feltáró végpontok a PFS és az OS voltak.

A medián életkor 58 év volt (tartomány: 21-88); a betegek 32%-a  $\geq 65$  éves, 9%-a pedig  $\geq 75$  éves, 59%-a férfi és 92%-a fehér bőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrés 0 (45%) vagy 1 (55%) volt, a betegek 25%-a volt BRAF mutációpozitív, 37%-a KRAS mutációpozitív, 12%-a pedig ismeretlen státuszú. A 119 kezelt beteg közül 109 kapott korábban fluoropirimidin alapú kemoterápiát metasztázáló betegség esetén, 9-en pedig adjuváns kezelésként. A vizsgálatba való beválasztás előtt a 119 kezelt beteg közül 118 (99%) fluorouracilt, 111 (93%) oxaliplatint, 87 (73%) irinotekánt kapott a korábbi terápiák részeként; 82 (69%) pedig előzőleg fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-kezelésben részesült. 23%, 36%, 24% és 16% kapott sorrendben 1, 2, 3, illetve 4 vagy több korábbi terápiát, és a betegek 29%-a kapott EGFR-gátlót.

A hatásossági eredmények (minimum 46,9 hónap utánkövetés, 51,1 hónap medián utánkövetés) a 17. táblázatban kerülnek bemutatásra.

#### 17. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209142) dMMR-ben vagy MSI-H CRC-ben\*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
<b>Megerősített objektív válasz, n (%)</b>	77 (64,7)
(95%-os CI)	(55,4; 73,2)
Teljes válasz (CR), n (%)	15 (12,6)
Részleges válasz (PR), n (%)	62 (52,1)
Állapotstabilizálódás (SD), n (%)	25 (21,0)
<b>A válaszreakció időtartama</b>	
Medián (tartomány), hónap	NR (1,4, 58,0+)
<b>A válaszadásig eltelt medián időtartam</b>	
Hónap (tartomány)	2,8 (1,1; 37,1)

\* a vizsgálatot végző értékelése alapján

„+” cenzorált megfigyelést jelez

NR = Nem érték el

A BICR által értékelt objektív válaszadási arány 61,3% (95% CI: 52,0, 70,1) volt, beleértve a 20,2%-os CR arányt (95%-os CI: 13,4; 28,5), a 41,2%-os PR-arányt (95%-os CI: 32,2, 50,6) és a 22,7%-ban jelentett stabil betegségállapotot. A BICR általi értékelés általában összhangban volt a vizsgálatot végző értékelésével. A BRAF- vagy KRAS-mutációs státusztól és a tumor PD-L1-expressziós szintjétől függetlenül megerősített válaszokat figyeltek meg.

A 119 közül 11 (9,2%) beteg volt  $\geq 75$  éves. A vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány a  $\geq 75$  éves betegek esetében 45,5% (95% CI: 16,7, 76,6) volt.

#### A nyelőcső laphámsejtes carcinomája

##### Randomizált, III. fázisú vizsgálat az elsővonalbeli kezelésként alkalmazott nivolumabbal kombinált ipilimumab és a kemoterápia összehasonlítására (CA209648)

Az ipilimumabbal kombinációban adott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, aktív készítménnyel kontrollált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209648). A vizsgálatba felnőtt (18 éves vagy idősebb), korábban nem kezelt, nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztázáló oesophagealis laphámsejtes carcinómában (OSCC-ben) szenvedő betegeket vontak be. A betegeket a tumor PD-L1-tumor státuszuktól függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a tumorsejt PD-L1-tumorsejt expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A betegeknél feltétel volt a nyelőcső laphámsejtes carcinomájának vagy adenocarcinomájának jelenléte, amely nem volt alkalmas kemoradiációra és/vagy műtéti eltávolításra.

Korábbi adjuváns, neoadjuváns vagy definitív, kemoterápia, sugárkezelés vagy kemoradioterápia megengedett volt, ha azt a vizsgálatba való beválasztás előtt kuratív szándékú kezelés részeként adták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma  $\geq 2$  volt, akiknek tüneteket okozó agyi áttétei voltak, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akik szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, illetve akiknél a nyelőcsőtumorral szomszédos szervekbe való tumorinvázió miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata. A randomizálást a PD-L1 tumorsejt státusza ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  vagy meghatározatlan), a régió (Kelet-Ázsia vs. Amerikai Egyesült Államok vs. a világ többi része), az ECOG teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a metasztázissal érintett szervek száma ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ) szerint rétegezték.

Összesen 649 beteget randomizáltak, akik ipilimumab és nivolumab kombinációt ( $n = 325$ ) vagy kemoterápiát ( $n = 324$ ) kaptak. Közülük 315 betegnél a tumorsejtek PD-L1-expressziója  $\geq 1\%$  volt; 158 betegnél az ipilimumab plusz nivolumab-karban és 157 betegnél a kemoterápia karban. Az ipilimumab plusz nivolumab-karban a betegek 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabot kaptak 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinációban. A kemoterápiás karban a betegek 800 mg/m<sup>2</sup>/nap fluorouracilt kaptak intravénásan az 1-5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m<sup>2</sup> ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig tartott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 63 év volt (tartomány: 26-85), 8,2%-uk  $\geq 75$  éves, 81,8%-uk férfi, 73,1%-uk ázsiai és 23,3%-uk fehér bőrű volt. A betegek a nyelőcső szövettanilag igazolt laphámsejtes carcinomájában (98,9%) vagy adenosquamosus carcinomájában (1,1%) szenvedtek. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,2%) vagy 1 (54,8%) volt.

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR alapján) és az OS voltak, amelyeket a  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél értékelték. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) valamennyi randomizált beteg esetében. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig, majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 13,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS tekintetében a  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 18. táblázat mutatja.

**18. táblázat: Hatásossági eredmények a  $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)**

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	kemoterápia <sup>a</sup> (n = 157)
<b>Teljes túlélés</b>		
Események	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Relatív házárd (98,6%-os CI) <sup>b</sup>		0,64 (0,46; 0,90)
p-érték <sup>c</sup>		0,0010
Medián (95%-os CI) (hónap) <sup>d</sup>	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt <sup>d</sup>	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

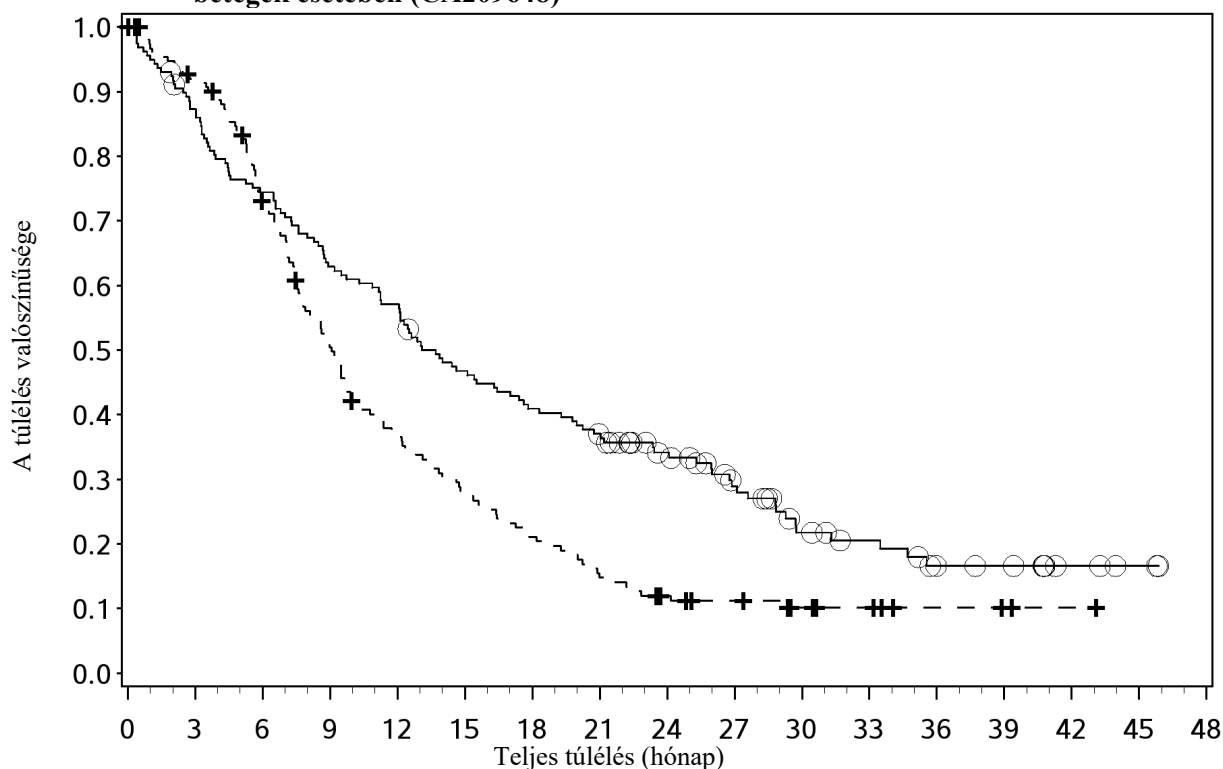
	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 158)</b>	<b>kemoterápia<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Progressziómentes túlélés<sup>e</sup></b>		
Események	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) <sup>b</sup>		1,02 (0,73; 1,43)
p-érték <sup>c</sup>		0,8958
Medián (95%-os CI) (hónap) <sup>d</sup>	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt <sup>d</sup>	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
<b>Összesített válaszarány, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95%-os CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Teljes válasz	28 (17,7)	8 (5,1)
Részleges válasz	28 (17,7)	23 (14,6)
<b>A válasz időtartama<sup>e</sup></b>		
Medián (95%-os CI) (hónap) <sup>d</sup>	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 <sup>+</sup> , 34,5 <sup>+</sup>	1,4 <sup>+</sup> , 31,8 <sup>+</sup>

- <sup>a</sup> Fluorouracil és ciszplatin.  
<sup>b</sup> Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.  
<sup>c</sup> Stratifikált kétoldalas lograng-próba alapján.  
<sup>d</sup> Kaplan–Meier-becslések alapján.  
<sup>e</sup> BICR szerint értékelve.

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 13,70 hónap volt (95%-os CI: 11,24; 17,41) az ipilimumab plusz nivolumab esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,63; 95%-os CI: 0,49; 0,82). A medián PFS 4,04 hónap volt (95%-os CI: 2,40; 4,93) az ipilimumab plusz nivolumab esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,77; 1,34). Az ORR 35,4% volt (95%-os CI: 28,0; 43,4) az ipilimumab plusz nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéit a 11. ábra mutatja.

**11. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéi a  $\geq 1\%$ -os PD-L1tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)**



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterápia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (események: 119/158), medián és 95%-os CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbázisrész alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

## Gyermekek és serdülők

### *Ipilimumab-monoterápia*

A CA184070 vizsgálat az ipilimumab multicentrikus, I. fázisú, nyílt, dóziseszkalációs vizsgálata volt, amelyben legalább 1 és legfeljebb 21 éves gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek vettek részt, akiknek mérhető/értékelhető, nem kezelhető, kiújult vagy kezelésre nem reagáló, rosszindulatú szolid tumoruk volt, standard terápiával a gyógyulás lehetősége nélkül. A vizsgálatba 13 fő 12 év alatti, és 20 fő, 12. életévét már betöltött beteget vontak be. Az ipilimumabot 4 dózis eléréséig 3 hetente, azután 12 hetente alkalmazták, ha nem jelentkezett dózist limitáló toxicitás (DLT), illetve betegségprogresszió. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a farmakokinetika (PK) volt. A 12 éves és idősebb, előrehaladott melanomás beteg közül hárman kaptak 5 mg/ttkg ipilimumabot, kettőnél pedig 10 mg/ttkg ipilimumabot alkalmaztak. Az 5 mg/ttkg dózisban alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegek közül kettőnél értek el stabil betegséget, egy esetben 22 hónapot meghaladó időtartammal.

A CA184178 vizsgálat egy nem randomizált, multicentrikus, nyílt, II. fázisú vizsgálat volt, legalább 12 éves, de 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek esetében, akiknél korábban már kezelt vagy nem kezelt, nem rezekábilis III. vagy IV. stádiumú melanoma malignum állt fenn. Az ipilimumabot minden 3. héten 4 dózisban alkalmazták. Az elsődleges hatásossági végpont az 1 éves túlélési ráta volt. A másodlagos hatásossági végpontok – a legjobb teljes válaszadási arány (BORR), stabil betegség (SD), betegség megfékezésének aránya (DCR) és a progressziómentes túlélés (PFS) – az mWHO kritériumokon alapultak és a vizsgálatot végző értékelése alapján határozták meg. A teljes túlélést (OS) is értékelték. A tumor értékelését a 12. héten végezték. Minden beteget legalább 1 évig

követtek. Négy beteg kapott 3 mg/ttkg ipilimumabot, és nyolc betegnél alkalmaztak 10 mg/ttkg ipilimumabot. A betegek többsége fiú/férfi (58%) és fehér bőrű (92%) volt. A medián életkor 15 év volt. Stabil betegséget egy 3 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegnél 260 napig és egy 10 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt betegnél körülbelül 14 hónapig érték el. Két, 10 mg/ttkg ipilimumabbal kezelt beteg részleges választ ért el, amelyből az egyik tartós válasz 1 évnél hosszabb volt. A további hatásossági eredményeket a 19. táblázat mutatja be.

**19. táblázat: A CA184178 vizsgálat hatásossági eredményei**

	Ipilimumab 3 mg/ttkg n = 4	Ipilimumab 10 mg/ttkg n = 8
1 éves OS (%) (95%-os CI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
BORR (%) (95%-os CI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N) <sup>a</sup>	1/4	1/8
DCR (%) (95%-os CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Medián PFS (hónapok) (95%-os CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE <sup>a</sup> )
Medián OS (hónapok) (95%-os CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nem érték el (5,2; NE)

<sup>a</sup> NE = nem becsülhető

#### Nivolumabbal kombinált ipilimumab

A CA209070 vizsgálat egy nyílt, egykaros, dózismegerősítő és dóziskiterjesztő, I/II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a nivolumabot monoterápiában és ipilimumabbal kombinációban alkalmazták olyan gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt betegknél, akik kiújuló vagy refrakter szolid- vagy hematológiai tumorban szenvedtek, beleértve a neuroblastomát, osteosarcomát, rhabdomyosarcomát, Ewing-sarcomát, előrehaladott melanomát, cHL-t és non-Hodgkin limfómát (NHL). A 126 kezelt beteg közül 97 volt 12 hónapos és < 18 éves kor közötti gyermek és serdülőkorú beteg. A 97 gyermek és serdülőkorú beteg közül 64 nivolumab-monoterápiában részesült (2 hetente 3 mg/ttkg dózist alkalmaztak intravénásan 60 perc alatt), 33 pedig nivolumabbal kombinált ipilimumab kezelésben részesült (60 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg nivolumab, 90 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd ezt 2 hetente alkalmazott, 3 mg/ttkg dózisével nivolumab monoterápiát követte). A betegek vagy nivolumabot kaptak monoterápiaként, medián 2 adagban (tartomány: 1, 89), vagy nivolumabot ipilimumabbal kombinálva, medián 2 adagban (tartomány: 1, 24). A fő elsődleges végpontok a biztonságosság, a tolerálhatóság és a daganatellenes aktivitás voltak, amelyeket a leíró ORR és OS alapján értékelték.

A nivolumab monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg közül 60 beteg volt értékelhető a válasz tekintetében (melanoma n = 1, szolid tumorok n = 47 és hematológiai tumorok n = 12). A 48, a válasz tekintetében értékelhető melanómában vagy szolid tumorban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegnél nem észleltek objektív választ. A 12, a válasz tekintetében értékelhető hematológiai tumoros gyermek és serdülőkorú betegnél az ORR 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2) volt, beleértve 1 teljes választ cHL esetében és 2 részleges választ, egyet cHL és egyet NHL esetében. A nivolumab-monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg leíró elemzéseiben a medián OS 6,67 hónap (95% CI: 5,98, NA); valamint 6,14 hónap (95%-os CI: 5,39; 24,67) volt a melanómában illetve szolid tumorban szenvedő betegek esetében, és a medián OS-t a hematológiai tumorban szenvedő betegek még nem érték el.

A nivolumabbal kombinált ipilimumabbal kezelt 30, a válasz tekintetében értékelhető gyermek és serdülőkorú betegnél (csak melanomától eltérő szolid tumorok) nem észleltek objektív választ. A nivolumabbal kombinált ipilimumabbal kezelt 33 gyermek és serdülőkorú beteg esetében egy leíró elemzés alapján a medián OS 8,25 hónap (95%-os CI: 5,45; 16,95) volt.

A CA209908 vizsgálat egy nyílt, szekvenciális karos, Ib/II. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely a nivolumab-monoterápiát és a nivolumabbal kombinált ipilimumabot értékelte gyermek- és fiatal felnőttkorú, nagy malignitású primer központi idegrendszeri rosszindulatú daganatos, így diffúz intrinsic, a hídban elhelyezkedő (pontine) gliómában (DIPG), a nagy malignitású gliómában,



medulloblastomában, ependymomában és a nagy malignitású központi idegrendszeri rosszindulatú daganatok egyéb visszatérő altípusaiban (pl. pineoblastoma, atípusos teratoid/rhabdoid tumor és embrionális központi idegrendszeri tumorok) szenvedő betegeknél. A vizsgálatba bevont 151 gyermekgyógyászati beteg ( $\geq 6$  hónapos és  $< 18$  éves életkor között) közül 77-et nivolumab-monoterápiával (3 mg/kg 2 hetente), 74-et pedig 4 adagban 3 hetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabbal kombinált 1 mg/ttkg ipilimumabot, majd a 4 adagot követően 2 hetente 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiával kezeltek. Az elsődleges hatásossági végpontok a DIPG-kohorszban az OS, az összes többi tumortípus esetében pedig a RANO-kritériumok alapján a vizsgáló által értékelt PFS voltak. A DIPG-kohorszban a nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a medián OS 10,97 hónap (80%-os CI: 9,92, 12,16), nivolumabbal kombinált ipilimumab terápiával kezelt betegeknél pedig 10,50 hónap (80%-os CI: 9,10, 12,32) volt. Az összes többi vizsgált gyermekkori központi idegrendszeri tumortípus esetében a medián PFS 1,23 és 2,35 hónap között volt a nivolumab monoterápiával kezelt betegeknél, és 1,45 és 3,09 hónap között az és nivolumabbal kombinált ipilimumabbal kezelt betegeknél. A vizsgálatban nem észleltek objektív válaszarányt, kivéve egy nivolumab-monoterápiával kezelt ependymomás beteget, akinél részleges válaszreakciót észleltek. A CA209908 vizsgálatban megfigyelt OS, PFS és ORR eredmények nem utalnak klinikailag jelentős javulásra az ezen betegpopulációkban elvárthoz képest.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ipilimumab farmakokinetikai tulajdonságait 785 olyan előrehaladott melanomában szenvedő betegeknél vizsgálták, akik háromhetente egyszer 4 dózisban 0,3–10 mg/ttkg közötti indukciós dózisokat kaptak. Az ipilimumab  $C_{max}$ -,  $C_{min}$ - és AUC-értékeit a vizsgált dózistartományon belül a dózissal arányosnak találták. Az ipilimumab háromhetente adott ismételt adagolása mellett a clearance (CL) időben állandó volt, és minimális szisztémás akkumulációt észleltek, amit a 1,5-es vagy alacsonyabb akkumulációs index igazolt. Az ipilimumab a dinamikus egyensúlyi állapotot a harmadik dózissal érte el. A populációs farmakokinetikai analízis alapján az ipilimumab alábbi átlagos (variációs koefficiens százalék) paramétereit kapták: a terminális felezési idő 15,4 nap (34,4%), a szisztémás CL 16,8 ml/óra (38,1%) és a megoszlási térfogat 7,47 l (10,1%). A 3 mg/ttkg-os indukciós rezsim mellett a dinamikus egyensúlyi állapotban elért átlagos (variációs koefficiens százalék) ipilimumab  $C_{min}$  19,4  $\mu\text{g/ml}$  (74,6%) volt.

Az ipilimumab-clearance a növekvő testtömeggel és a kiindulási LDH-szint növekedésével együtt nőtt, ugyanakkor az LDH vagy a testtömeg növekedésével a mg/ttkg alapon történő alkalmazást követően nincs szükség a dózis módosítására. A CL-t nem befolyásolta az életkor (tartomány: 23–88 év), a nem, budezonid vagy dakarbazin egyidejű alkalmazása, a teljesítmény státusz, a HLA-A2\*0201 státusz, az enyhe májkárosodás, vesekárosodás, immunogenitás, valamint a korábbi daganatellenes kezelés. A rassz hatását nem vizsgálták, mivel a nem fehér etnikai csoportokra vonatkozóan nem állt rendelkezésre elegendő adat. Az ipilimumab farmakokinetikáját gyermekpopulációban vagy beszűkült máj- vagy veseműködésű betegeknél értékelő kontrollos vizsgálatokat nem végeztek.

497, előrehaladott melanomás beteggel elvégzett expozíció-válasz-elemzés alapján a teljes túlélés független volt a korábbi szisztémás daganatellenes terápiától, és a magasabb ipilimumab  $C_{min}$  plazmakoncentrációk esetén megnőtt.

*YERVOY kombinációban a nivolumabbal* Amikor a 3 mg/ttkg nivolumabot 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazták, az ipilimumab clearance-e 1,5%-kal csökkent és a nivolumab clearance-e 1%-kal emelkedett, amely változásokat nem tekintették klinikailag relevánsnak. Amikor az 1 mg/ttkg nivolumabot 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazták, az ipilimumab clearance-e 9%-kal és a nivolumab clearance-e 29%-kal emelkedett, amely változásokat nem tekintették klinikailag relevánsnak.

A nivolumabbal kombinált alkalmazás esetén az ipilimumab clearance-e 5,7%-kal emelkedett az ipilimumab-ellenes antitestek jelenlétében, a nivolumab clearance-e pedig 20%-kal emelkedett a nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag relevánsnak.

*Nivolumabbal és kemoterápiával kombinált YERVOY A 3 hetente 360 mg nivolumabbal és 2 ciklus kemoterápiával kombinált, minden 6. héten adott 1 mg/ttkg ipilimumab alkalmazásakor az ipilimumab clearance-e kb. 22%-kal nőtt, a nivolumab clearance-e pedig kb. 10%-kal csökkent; ezeket az eredményeket nem tekintették klinikailag relevánsnak.*

#### Vesekárosodás

A metasztatikus melanomás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzésből származó adatok alapján a fennálló enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolta az ipilimumab clearance-ét. A fennálló súlyos vesekárosodás esetén korlátozott klinikai és farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre. Nem állapítható meg, hogy szükség van-e az adag módosítására.

#### Májkárosodás

A metasztatikus melanomás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzésből származó adatok alapján a fennálló enyhe és közepesen súlyos májkárosodás nem befolyásolta az ipilimumab clearance-ét. A fennálló súlyos májkárosodás esetén korlátozott klinikai és farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre. Nem állapítható meg, hogy szükség van-e az adag módosítására. A klinikai vizsgálatokban nem találtak már fennálló, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket.

#### Gyermekek és serdülők

Az ipilimumab-monoterápia esetében négy II. fázisú, felnőttekkel végzett vizsgálat (n = 521), valamint 2 gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálat (n = 44) 565 betegének összevont adatait felhasználó populációs PK elemzés alapján az ipilimumab clearance-e a kiindulási testtömeg emelkedésével nőtt. Az életkor (2–87 év) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az ipilimumab clearance-ére. A CL becsült mértani átlaga a 12 éves és 18 évesnél fiatalabb serdülő betegeknél 8,72 ml/óra. Serdülőknél az expozíció hasonló az ugyanolyan mg/ttkg dózist kapó felnőttekéhez. A felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél végzett szimuláció alapján a 3 hetente 3 mg/ttkg ajánlott adag alkalmazásával felnőttek, illetve gyermekek és serdülők esetén hasonló expozíció érhető el.

A nivolumabbal kombinált ipilimumab esetében az ipilimumab és a nivolumab expozíciója az ajánlott dózisban 12 éves és annál idősebb serdülőknél várhatóan hasonló lesz, mint a felnőtt betegeknél.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Majmokkal végzett intravénás ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az ipilimumab általában jól tolerálható volt. Immunrendszeri eredetű mellékhatásokat ritkán észleltek (~3%), köztük colitist (amely egy esetben végzetes kimenetelű volt), dermatitist, valamint infúziós reakciót (feltehetőleg az injekció beadásának nagy sebessége miatt akut citokín-fel szabadulás következményeként). A pajzsmirigy és a herék tömegének csökkenését észlelték egy vizsgálatban, kísérő hisztológiai elváltozások nélkül. Ennek a felismerésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Az ipilimumab prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásait egy cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban értékelték. Vemhes majmok az első trimesztertől az ellésig, az organogenesis elindulásától kezdve 3 hetenként kaptak ipilimumabot, a klinikumban alkalmazott 3 mg/ttkg-os ipilimumab-dózis mellett elérhető vagy annál magasabb expozíciós szinten (AUC). A vemhesség első két trimesztere alatt nem mutattak ki a kezeléssel összefüggő, a reprodukcióra gyakorolt mellékhatásokat. A harmadik trimeszter elején mindkét ipilimumab-csoportban az abortusz, a halvaszületés, a koraszülés (az annak megfelelő, alacsonyabb születési súllyal), valamint az újszülöttkori mortalitás kontroll állatokhoz viszonyított magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték, és ezek dóziszfüggők voltak. Emellett 2, *in utero* ipilimumab-expozíciónak kitett újszülött állatnál az urogenitalis rendszer külső és visceralis fejlődési rendellenességeit észlelték. Egy nőstény újszülöttnél

volt a bal oldali vesére és ureterre terjedő egyoldali vese agenesiája, és egy hím újszülöttnek volt húgyúti obstructióval és subcutan scrotalis oedemával járó, urethra imperforatusa. Ezen fejlődési rendellenességek és a kezelés közti összefüggés nem világos.

Az ipilimumab mutagén és karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Trisz-hidroklorid (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanediol hidroklorid)

Nátrium-klorid

Mannit (E421)

Pentetasav (diethylénetriamin-pentaecetsav)

Poliszorbát 80

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Sósav (a pH beállításához)

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Felbontást követően:

Mikrobiológiai szempontból, ha egyszer felbontották, akkor a gyógyszert azonnal infúzióban be kell adni vagy azonnal fel kell hígítani és infúzióban be kell adni. Kimutatták, hogy a tömény vagy a hígított koncentrátum (1 és 4 mg/ml között) kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on és 2 °C–8 °C-on 24 órán át marad fenn. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az infúziós oldatot (akár tömény, akár hígított) legfeljebb 24 órán keresztül lehet hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) vagy szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C—8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás vagy hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 ml-es koncentrátum dugóval (bevont butil gumi) és lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg). 1 darabos kiszerelés.

40 ml-es koncentrátum dugóval (bevont butil gumi) és lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg). 1 darabos kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

### A dózis kiszámítása:

Ipilimumab-monoterápia vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab:

A beteg számára rendelt dózis mg/ttkg-ban van megadva. Ennek a rendelt dózishoz az alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg YERVOY-koncentrátum kell.

- A 10 ml-es injekciós üveg YERVOY-koncentrátumban 50 mg ipilimumab, a 40 ml-es injekciós üvegben 200 mg ipilimumab van.
- A teljes ipilimumab dózis mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege  $\times$  a rendelt dózis mg/ttkg-ban.
- Az adag elkészítéséhez szükséges YERVOY-koncentrátum térfogata (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 5-tel (a YERVOY-koncentrátum hatáserőssége 5 mg/ml).

### Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítése közben gondoskodjon az aszepszis betartásáról.

A YERVOY-t intravénásan lehet alkalmazni, vagy:

- hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- a koncentrátum eredeti térfogatának legfeljebb 5-szörösére történő hígítás után (legfeljebb 4 rész oldószert adva az egy rész koncentrátumhoz). A végső koncentrációnak 1–4 mg/ml közé kell esnie. A YERVOY-koncentrátum hígításához az alábbiak egyikét alkalmazhatja:
  - nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) injekciós oldat vagy
  - glükóz 50 mg/ml (5%-os) injekciós oldat.

### 1. LÉPÉS

- Hagyja a megfelelő számú YERVOY injekciós üveget kb. 5 percig szobahőmérsékleten állni.
- Nézze meg a YERVOY-koncentrátumot, hogy tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. A YERVOY-koncentrátum egy tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halvány sárga folyadék, amely (kevés) világos szemcsét tartalmazhat. Ne használja fel, ha szokatlan mennyiségű szemcsét tartalmaz, és ha elszíneződött.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi YERVOY-koncentrátumot.

### 2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy infúziós zsákba (PVC vagy nem PVC).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum közvetlenül is áttölthető a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó, előretöltött zsákba. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót.

### Alkalmazás:

A YERVOY infúziót tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni!

A YERVOY infúziót intravénásan, 30 perc alatt adja be.

A YERVOY infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelékét használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelékét és egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2 µm—1,2 µm).

A YERVOY infúzió kompatibilis:

- PVC infúziós szerelékkel,
- poliéterszulfon (0,2 µm—1,2 µm) és nylon (0,2 µm) infúziós szűrőkkel.

Az infúzió végén mossa át az infúziós szerelékét 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/11/698/001-002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. július 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. április 21.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Lotte Biologics USA, LLC  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
Amerikai Egyesült Államok

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervnek, illetve annak jóváhagyott

frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodni fog arról, hogy minden olyan orvos, aki várhatóan felírja a YERVOY-t, megkapja/hozzáférjen a következőhöz, hogy átadják a betegek részére:

- betegeknek szóló tájékoztató útmutatót, beleértve a figyelmeztető kártyát is.

A betegeknek szóló tájékoztató útmutató és a figyelmeztető kártya legfontosabb elemei:

- Az ipilimumab rövid bemutatása és ennek a kockázatcsökkentő segédeszköznek a célja.
- Az az információ, hogy az ipilimumab súlyos mellékhatásokat képes előidézni a szervezet számos részén, amelyek halálhoz is vezethetnek, és hogy ezekkel azonnal foglalkozni kell.
- Annak szükségessége, hogy az orvost a kezelés megkezdése előtt minden betegségről tájékoztatni kell.
- Az immunrendszeri eredetű mellékhatások fő tüneteinek leírása, és annak fontossága, hogy a tünetek megjelenésekor, azok folytatódásakor vagy súlyosbodásakor a kezelőorvosukat azonnal értesíteni kell.
  - Emésztőrendszeri: hasmenés, véres széklet, hasi fájdalom, hányinger vagy hányás.
  - Máj: bőrnek vagy a szeme fehérjéjének sárgás elszíneződése.
  - Bőr: bőrkiütés, a bőr felhólyagosodása és/vagy hámlása, szájfekélyek.
  - Szem: homályos látás, a látásban bekövetkező változások, szemfájdalom.
  - Általános tünetek: láz, fejfájás, fáradtság, szédülés vagy ájulás, sötét vizelet, vérzés, gyengeség, a lábak, karok vagy az arc zsibbadása, a viselkedés megváltozása, például a csökkent nemi vágy, az ingerlékenység vagy a feledékenység.
- Annak fontossága, hogy ne kíséreljenek meg saját maguk kezelni semmilyen tünetet anélkül, hogy ne beszéljenek előbb a kezelőorvosukkal.
- Tartó, melyen rajta van az Európai Gyógyszerügynökség honlapján lévő Betegtájékoztató linkje.
- Annak fontossága, hogy mindig hordják maguknál a leválasztható, tárca-méretű, betegeknek szóló információs kártyát, hogy a gyógyszert felíró orvos kivételével minden orvosi vizsgálat alkalmával megmutathassák azt minden más orvosnak (pl. sürgősségi ellátást nyújtó orvosoknak). A kártya emlékezteti a betegeket azokra a legfontosabb tünetekre, amelyeket azonnal jelenteniük kell az orvosnak/nővérnek. Arra vonatkozó emlékeztetőt is tartalmaz, hogy írják be az orvos elérhetőségeit, és figyelmeztet más orvosokat, hogy a beteget ipilimumabbal kezelik.

A készítménynek a Tagállamban történő forgalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyeztetni fogja az illetékes nemzeti hatósággal a fent említett információs anyag formáját és tartalmát.



- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedést:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): Az ipilimumabnak az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés hatásosságára és toxicitására gyakorolt hatásának további tisztázása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatot kell végeznie, az ipilimumabbal kombinált nivolumab terápia hatásosságát és toxicitását összehasonlítva a nivolumab monoterápiával, előzőleg nem kezelt, intermediér/rossz prognózisú előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél, a PD-L1-expressziós szintek megfelelő tartományában. Ezt a vizsgálatot egy elfogadott protokoll szerint kell elvégezni.	2024. október 31.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

YERVOY 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
Ipilimumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 5 mg ipilimumabot tartalmaz milliliterenként.  
50 mg ipilimumab injekciós üvegenként.  
200 mg ipilimumab injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Trisz-hidroklorid, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
<NN>

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

YERVOY 5 mg/ml steril koncentrátum  
Ipilimumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 5 mg ipilimumabot tartalmaz milliliterenként.  
50 mg ipilimumab injekciós üvegenként.  
200 mg ipilimumab injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Trisz-hidroklorid, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Steril koncentrátum

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

iv. alkalmazás  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### YERVOY 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz ipilimumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a YERVOY, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a YERVOY alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a YERVOY-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a YERVOY-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a YERVOY, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A YERVOY-ban lévő hatóanyag az ipilimumab, egy fehérje, ami segíti az immunrendszerét abban, hogy az immunsejtek megtámadják és elpusztítsák a daganatsejteket.

Az ipilimumabot monoterápiában az előrehaladott melanóma (a bőrrák egyik fajtája, a festékes anyajegyből kiinduló bőrrák) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves és idősebb serdülőknél.

A nivolumabbal kombinált ipilimumabot a következő esetekben alkalmazzák

- előrehaladott melanóma (a bőrrák egyik fajtája) kezelésére felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél;
- előrehaladott vesesejtes karcinóma (előrehaladott veserák) kezelésére felnőtteknél;
- rosszindulatú mellhártyadaganat (mezotelióma) (a mellhártyát érintő rák egyik fajtája) kezelésére felnőtteknél;
- előrehaladott kolorektális rák (vastagbélrák, végbélrák) kezelésére felnőtteknél;
- előrehaladott özofágéális (nyelőcső) rák felnőtteknél.

A nivolumabbal és kemoterápiával együtt alkalmazott ipilimumabot előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik fajtája) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

A YERVOY más rákellenes gyógyszerekkel kombinációban is alkalmazható. Fontos, hogy ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját is olvassa el. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### 2. Tudnivalók a YERVOY alkalmazása előtt

##### Nem kaphat YERVOY-t

- ha **allergiás** az ipilimumabra vagy a gyógyszer (a 6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha nem biztos ebben.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A YERVOY alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mert az az alábbiakat okozhatja:

- **Szívproblémák**, például szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, vagy szívritmuszavar,
- **Bélgyulladás (vastagbélgyulladás)**, amely vérzésig vagy a bélfal átlukadásáig súlyosbodhat. A vastagbélgyulladás okozta panaszok és tünetek közé tartozhat a hasmenés (vizes, híg vagy laza széklet), a székletürítések számának megnövekedése, vér a székletében vagy fekete színű széklet, hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység.
- **Tüdőbetegségek**, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).
- **Májgyulladás (hepatitisz)**, ami májelégtelenséghez vezethet. A májgyulladás okozta panaszok és tünetek közé tartozhat a szemek vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom, a fáradtság.
- **Bőrgyulladás**, ami (toxikus epidermális nekrolízis, és Stevens–Johnson-szindróma valamint eozinofiliával és a szervezet egészét érintő tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) néven ismert) súlyos bőrreakciókhoz vezethet. A súlyos bőrreakciók közé tartozhat a viszkető vagy nem viszkető bőrkütiés, a bőr hámlása, a száraz bőr, láz, fáradtság, az arc vagy a nyirokcsomók duzzanata, az eozinofil sejtek (egy fehérvérsejt típus) számának növekedése, valamint a májra, vesére vagy tüdőre gyakorolt hatások. Kérjük vegye figyelembe, hogy a DRESS elnevezésű reakció hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag után is kialakulhat.
- **Ideggyulladás**, ami bénuláshoz vezethet. Az idegszálak betegségeivel járó tünetek közé tartozhat az izomgyengeség, a kezek vagy a lábak zsibbadása vagy bizsergése, tudatvesztés vagy nehéz felébredés.
- **A vesék gyulladása vagy betegségei**. A panaszok és tünetek közé tartozhatnak a kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények vagy a csökkent vizeletmennyiség.
- **A hormontermelő mirigyek gyulladása** (különösen az agyalapi mirigyé, a mellékveséké és a pajzsmirigyé), ami befolyásolhatja ezeknek a mirigyeknek a működését. A nem megfelelően működő mirigyek okozta panaszok és tünetek közé tartozhat a fejfájás, a homályos vagy kettős látás, a fáradtság, a csökkent szexuális késztetés, a magatartásváltozások.
- **1-es típusú cukorbetegség, beleértve a diabéteszes ketoacidózist** (a cukorbetegség miatt a vérben termelődött sav).
- **Az izmok gyulladása**, mint például szívizomgyulladás (miokarditisz), izomgyulladás (miozitisz) valamint az izmok és ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis). A panaszok és tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, izommerevség, izomgyengeség, mellkasi fájdalom vagy túlzott fáradtság.
- **Szemgyulladás**. A panaszok és tünetek közé tartozhat a szem kivörösödése, a szemfájdalom, a látászavarok, a homályos látás vagy az átmeneti látásvesztés.
- **Hemofagocitázis limfocitózis** Egy ritka megbetegedés, amelyben az immunrendszerünk túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen küzdő, hisztocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtet termel. A tünetek közé tartozhatnak a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkütiés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a könnyen kialakuló véraláfutás, a vesék rendellenességei és a szívproblémák.
- **Átültetett szerv kilökődése.**

**Azonnal szöjjon kezelőorvosának**, ha ezek közül a panaszok és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. **Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.** Kezelőorvosa más gyógyszereket is adhat Önnek, hogy megelőzze a még súlyosabb szövődményeket, csökkentse az Ön tüneteit, elhalaszthatja a YERVOY következő adagját, vagy végleg leállíthatja Önnél a YERVOY-kezelést.

Kérjük, jegyezze meg, hogy ezek a panaszok és tünetek **néha később jelentkeznek**, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelés alatt **vérvizsgálatok** is történnek majd Önnél.

**A biztonság kedvéért egyeztessen kezelőorvosával vagy a szakszemélyzettel, mielőtt beadják Önnel a YERVOY-t:**

- ha **autoimmun betegsége** van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- ha a **máj idült vírushertőzésében** szenved vagy valaha szenvedett, beleértve a hepatitisz B– (HBV) vagy a hepatitisz C– (HCV) fertőzést,
- ha **humán immundeficiencia vírus– (HIV) fertőzése** van, vagy szerzett immunihiányos szindrómában (AIDS) szenved,
- ha egy előző daganatellenes terápia során korábban súlyos bőrgyógyászati mellékhatás alakult ki Önnél,
- ha a kórelőzményében a tüdő bármilyen gyulladás szerepel.

### **Gyermekek és serdülők**

Az YERVOY nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanómában szenvedő serdülőket.

### **Egyéb gyógyszerek és a YERVOY**

**Mielőtt YERVOY-t kap, mondja el kezelőorvosának**

- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely gátolja az Ön immunrendszerét, mint például a kortikoszteroidok. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a YERVOY hatását. Ugyanakkor, ha már YERVOY-kezelést kap, kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse azokat a mellékhatásokat, amelyek a YERVOY-tól alakulhatnak ki Önnél.
- ha bármilyen olyan gyógyszert szed, ami megakadályozza a véralvadást (antikoagulánsok). Ezek a gyógyszerek növelhetik a gyomor- vagy bélvérzés valószínűségét, ami a YERVOY mellékhatása.
- ha nemrég Zelborafot írtak fel Önnek (vemurafenib, egy másik, bőrrák kezelésére alkalmazott gyógyszer). Ha a YERVOY-t korábbi vemurafenib-kezelés után alkalmazzák, fokozódhat a bőr eredetű mellékhatások kockázata.

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről is.**

**Ne szedjen semmilyen más gyógyszert** a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Az előzetes adatok alapján a YERVOY (ipilimumab) és a Zelboraf (vemurafenib) együttadása nem javasolt a májra kifejtett fokozott toxicitás miatt.

### **Terhesség és szoptatás**

**Mondja el kezelőorvosának**, ha terhes, ha terhességet tervez, vagy ha szoptat.

**Tilos a YERVOY-t alkalmaznia, ha terhes**, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten azt javasolta Önnek. A YERVOY terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyag, az ipilimumab károsíthatja a még meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a YERVOY-kezelés ideje alatt **hatékony fogamzásgátlást** kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik a YERVOY alkalmazása alatt, **mondja el kezelőorvosának**.

Nem ismeretes, hogy az ipilimumab bejut-e az anyatejbe. Ugyanakkor a csecsemőknél nem várható, hogy az anyatejen keresztül jelentős ipilimumab mennyiség jutna a szervezetükbe, és előre láthatólag nincs a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hatása. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e a YERVOY-kezelés alatt vagy azt követően.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
**Ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon vagy ne kezeljen gépeket,** miután beadták Önnek a YERVOY-t, amíg nem biztos benne, hogy jól érzi magát. A fáradtság vagy gyengeség a YERVOY nagyon gyakori mellékhatása. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, a kerékpározáshoz és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

#### **A YERVOY nátriumot tartalmaz**

**Mondja el kezelőorvosának,** ha alacsony nátriumtartalmú (kevés sót tartalmazó) étrendet tart, mielőtt a YERVOY-t beadnák Önnek.

Ez a gyógyszer 10 ml-es injekciós üvegenként 23 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz, ami a felnőtteknek ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátrium mennyiség 1,15%-ának felel meg.

Ez a gyógyszer 40 ml-es injekciós üvegenként 92 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz, ami a felnőtteknek ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátrium mennyiség 4,60%-ának felel meg.

### **3. Hogyan kell a YERVOY-t alkalmazni?**

#### **Hogyan adják be a YERVOY-t?**

A YERVOY-t egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek.

Amikor a YERVOY-t önmagában alkalmazzák bőrrák kezelésére, akkor a YERVOY-t cseppinfúzió formájában egy gyűjtőerébe (intravénásan) adják be, 30 perc alatt.

Amikor nivolumabbal kombinált YERVOY-t adnak bőrrák kezelésére, Ön egy 30 perces infúziót kap minden 3. héten az első 4 adag alkalmával (kombinációs fázis). A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) a nivolumabot minden 2. héten 30 perces, vagy minden 4. héten egy 60 perces infúzióban kapja az Önnek rendelt adagtól függően.

Amikor nivolumabbal kombinált YERVOY-t adnak előrehaladott vesesejtes karcinóma kezelésére, Ön egy 30 perces infúziót kap minden 3. héten az első 4 adag alkalmával (kombinációs fázis). A továbbiakban a nivolumabot minden 2. vagy 4. héten, 30 vagy 60 perces infúzióban kapja az Önnek rendelt adagtól függően (egy hatóanyagos kezelési fázis).

Amikor nivolumabbal kombinált YERVOY-t adnak előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére felnőtteknek, Ön az első 4 adag (kombinált fázis) során 3 hetente kap egy 30 perces infúziót. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) 2 hetente 30 perces infúzióban kapja a nivolumabot.

Amikor a YERVOY-t nivolumabbal kombinációban alkalmazzák a rosszindulatú mellhártyadaganat vagy előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, Ön egy 30 perces infúziót kap minden 6. héten.

Amikor a nivolumabbal és kemoterápiával kombinált YERVOY-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, Ön egy infúziót kap 30 perc alatt, minden 6. héten. 2 ciklus kemoterápiát követően az ipilimumabot nivolumabbal kombinációban adják egy infúzióban 30 perc alatt, minden 6. héten.

### **Mennyi YERVOY-t adnak be?**

Amikor a YERVOY-t önmagában alkalmazzák bőrrák kezelésére, akkor az ajánlott adag 3 mg ipilimumab testtömeg-kilogrammonként.

A YERVOY beadandó mennyiségét a testsúlya alapján fogják kiszámítani. Az Ön adagjától függően az alkalmazás előtt a YERVOY injekciós üveg teljes tartalmát vagy annak egy részét felhígíthatják 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. A kellő adag eléréséhez egynél több injekciós üvegre is szükség lehet.

Háromhetente egyszer fogják YERVOY-jal kezelni, amiből összesen 4 adagot kap. Új bőrelváltozások megjelenését vagy a már meglévők növekedését észlelheti, ami várható, amikor YERVOY-jal kezelik. Kezelőorvosa folytatni fogja a YERVOY adását, amiből a kezelésre adott tűrőképességétől függően összesen 4 adagot kap.

Amikor a nivolumabbal kombinációban kap YERVOY-t, a bőrrák kezelésére a javasolt YERVOY adag felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb serdülőknél 3 mg ipilimumab testtömeg kilogrammonként minden 3. héten az első 4 adag alkalmával (kombinált fázis). A későbbiekben (egy hatóanyag kezelés fázis) a nivolumab ajánlott adagja felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten, illetve 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülőknél 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 2. héten, vagy 6 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 4. héten.

Amikor nivolumabbal kombinált YERVOY-t kap előrehaladott vesesejtes karcinóma kezelésére, a javasolt YERVOY adag 1 mg ipilimumab testtömeg-kilogrammonként minden 3. héten az első 4 adag alkalmával (kombinált fázis). Ezt követően (egy hatóanyag kezelés fázis) a nivolumab ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten.

Amikor Ön az előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére YERVOY-t kap nivolumabbal kombinációban, a YERVOY ajánlott adagja 1 mg ipilimumab testtömeg-kilogrammonként 3 hetente az első 4 adag alkalmával (kombinált fázis). Ezt követően a nivolumab ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten (egy hatóanyag kezelés fázis).

Amikor a YERVOY-t nivolumabbal kombinációban alkalmazzák a rosszindulatú mellhártyadaganat vagy előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, a YERVOY ajánlott dózisa 1 mg ipilimumab testsúly-kilogrammonként 6 hetente adva.

Amikor nivolumabbal és kemoterápiával kombinált YERVOY-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, a YERVOY javasolt adagja 1 mg ipilimumab/testtömegkilogramm. Ön egy infúziót kap 30 perc alatt, minden 6. héten.

### **Ha kimaradt egy adag YERVOY**

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja a YERVOY-t, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha kihagy egy megbeszélte időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra tervezi a következő adagot.

### **Ha abbahagyja a YERVOY alkalmazását**

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása megszünteti a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a YERVOY-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Amikor a YERVOY-t nivolumabbal együtt, vagy nivolumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, először a nivolumabot kapja meg, utána a YERVOY-t, és végül a kemoterápiát adják be Önnek.

Kérjük, olvassa el a többi alkalmazott rákellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is ahhoz, hogy megértse ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

##### **Ismerje meg a gyulladás fontos tüneteit.**

A YERVOY az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein **gyulladást** okozhat.

A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladásos betegség életveszélyes lehet.

A 3 mg/ttkg ipilimumabot önmagában kapó betegeknél az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

##### **Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

- étvágytalanság,
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás vagy betegnek érzi magát (hányinger), székrekedés, gyomorfájdalom,
- bőrkiütés, viszketés,
- izom-, csont-, ínszalag-, ín- és idegfájdalom,
  
- fáradtság vagy gyengeség, az injekció beadási helyén kialakuló reakció, láz, oedema (duzzanat), fájdalom,

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

##### **Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- a vér súlyos, baktériumok okozta fertőzése (sepsis), húgyúti fertőzés, légúti fertőzés,
- daganatos fájdalom,
- a vörösvértestek (amelyek az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések elleni küzdelemben fontosak) vagy a vérlemezkék (amelyek segítik a véralvadást) számának csökkenése,
- a pajzsmirigy csökkent működése, ami fáradtságot, testtömeg-növekedést okozhat, az agy alapján elhelyezkedő ún. agyalapi mirigy csökkent működése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofizitisz),
- kiszáradás,
- zavartság, depresszió,
- nagy mennyiségű folyadék felhalmozódása az agyban, idegkárosodás (ami fájdalmat, gyengeséget és görcsöket okoz), szédülés, fejfájás,
- homályos látás, szemfájdalom,
- szabálytalan szívverés, szívritmuszavar,
- alacsony vérnyomás, az arc és a nyak átmeneti kivörösödése, kifejezett forróság érzése verejtékezéssel és gyors szívverés,
- légszomj (diszpnoé), köhögés, szénanátha,
- gyomor- vagy bélvérzés, a belek gyulladása (vastagbélgyulladás), gyomorégés, szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz),
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- egy adott szerv belső felszínét borító nyálkahártya gyulladása,
- a bőr gyulladása és kivörösödése, a bőr színének foltokban történő megváltozása (vitiligo), csalánkiütés (viszkető, kidudorodó bőrkiütés), hajhullás vagy a hajszálak elvékonyodása, erős éjszakai izzadás, száraz bőr,
- izom- és ízületi fájdalom (artralgia), izomgörcs, az ízületek gyulladása (arthritisz),

- veseelégtelenség.
- borzongás, energiahiány
- influenzaszerű tünetek,
- testtömegcsökkenés.

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- a vér súlyos, baktériumok okozta fertőzése (szeptikus sokk), gyulladás az agy vagy a gerincvelő körül, a gyomor és a belek gyulladása, a bélfal gyulladása (ami lázat, hányást és hasi fájdalmat okoz), tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- a szervezetben lévő rákos daganat okozta tünetegyüttes, például magas kalcium- és koleszterinszint a vérben, valamint alacsony vércukorszint (ún. paraneopláziás – a daganatok jelenlétét kísérő – tünetegyüttes),
- az eozinofil sejtek (egy fehérvérsejtípus) számának növekedése,
- allergiás reakció,
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), a pajzsmirigy fokozott működése, ami szapora szívverést, verejtékezést és fogyást okozhat, a nemi hormonokat termelő mirigyek működészavara,
- csökkent mellékveseműködés, amit a hipotalamusz (az agy része) csökkent működése okoz,
- a daganat kezelése után jelentkező anyagcserezavarműködések, amelyeket a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (ún. daganatszétesést kísérő tünetegyüttes),
- a szellemi képességek megváltozása, csökkent nemi vágy,
- az idegek súlyos, és esetleg halálos gyulladása, ami a végtagok fájdalmát, gyengeségét vagy bénulását okozza (Guillain–Barré szindróma), ájulás, az agyidegek gyulladása, a mozgáskoordináció zavara (ataxia), remegés, rövid ideig tartó, önkéntelen izomösszehúzódás, beszédzavar,
- a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), bevérzés a szemben, a szem színes részének (szivárványhártya) gyulladása, látáscsökkenés, idegcentestérzés a szemekben, vizenyős, könnyező szemek, a szem vizenyője, a szemhéjak gyulladása,
- a vérerek gyulladása, az erek betegsége, a végtagok vérellátásának csökkenése, felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás,
- kifejezett nehézlégzés, folyadék felhalmozódás a tüdőben, tüdőgyulladás
- a bélfal átfúródása, a vékonybél gyulladása, a bél vagy a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), peptikus fekély, a nyelőcső gyulladása, bélelzáródás, a végbélnyílás és a végbél falának gyulladása (amit a véres széklet és a gyakori székelési inger jelez),
- májelégtelenség, a máj gyulladása, májnagyobbodás, a bőr vagy a szemek besárgulása (sárgaság),
- a bőr súlyos, esetleg halállal járó lehámlása (toxikus epidermális nekrolízis),
- az izmok gyulladása, ami a csípő és a váll fájdalmával vagy az ízület merevségével jár,
- vese- vagy központi idegrendszeri gyulladás,
- többszervi gyulladás,
- a vázizmok gyulladása,
- izomgyengeség,
- vesebetegség,
- a menstruációs ciklus elmaradása,
- több szerv működészavara, a gyógyszer infúziójának beadásával összefüggő reakciók,



- a haj színének megváltozása.
- húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- az erek gyulladással megbetegedése (leggyakrabban a fej verőereie),
- a pajzsmirigy duzzanata (thyroiditis),
- bőrbetegség, amire a pikkelyszerű hámlással borított, száraz, vörös foltok a jellemzőek (pikkelysömör),
- a bőr gyulladása és vörössége (eritéma multiforme),
- egy bizonyos típusú súlyos bőrreakció, amely kiütéssel és a következő tünetek közül egy vagy több megjelenésével jellemezhető: láz, az arc vagy a nyirokcsomók duzzanata, az eozinofil sejtek (egy fehérvérsejt típus) számának növekedése, valamint a májra, vesére vagy tüdőre gyakorolt hatások (ennek a reakciónak az elnevezése: DRESS).
- a szemet, a bőrt, a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érintő gyulladással járó betegség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű) (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma), a szem hátsó részén lévő látóhártyának a leválása (savós retinaleválás).
- az 1-es típusú cukorbetegség vagy a diabéteszes ketoacidózis tünetei közé tartozik a szokásosnál nagyobb mértékű éhségérzet vagy szomjúságérzet, gyakori vizelési inger, fogyás, fáradtságérzet, rosszullét, gyomorfájdalom, gyors és mély légzés, zavartság, szokatlan álmoság, édeskés szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, vagy a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga.
- izomgyengeség és izomsorvadás nélküli izomfáradtság (miaszténia grávis),

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- súlyos, potenciálisan életveszélyes allergiás reakció

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

Emellett az alábbi nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatásokról számoltak be olyan betegeknél, akik a klinikai vizsgálatokban 3 mg/ttkg-tól eltérő adagolásban kapták a YERVOY-t:

- hármastünetegyüttes (agyhártyaizgalom, meningizmus): nyakmerevség, az erős fény kerülése és fejfájás, influenzaszerű tünetek,
- szívizomgyulladás, szívizomgyengeség, folyadékfelhalmozódás a szív körül,
- máj- vagy hasnyálmirigy-gyulladás, gyulladással járó sejtekből álló csomók a test különböző szerveiben,
- hasüregi fertőzés,
- fájdalmas bőrelváltozások a karokon, a lábakon és az arcon (eritéma nodózum),
- fokozottan működő agyalapi mirigy,
- a mellékpajzsmirigy csökkent működése,
- a szem vízenyője, szemizomgyulladás,
- halláscsökkenés,

- vérkeringési zavar, amitől a kéz- és lábujjak zsibbadnak vagy elfehérednek,
- a kezek és lábak szöveteinek károsodása, ami azok vörösségét, duzzanatát és a bőr felhólyagosodását okozza.

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

**A jelentett, nem ismert gyakoriságú egyéb mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- átültetett szerv kilökődése
- egy, a bőr felhólyagosodásával járó betegség (pemfigoidnak nevezik)
- egy olyan betegség, ahol az immunrendszer túl sok, a fertőzések ellen küzdő, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtet termel, ami különböző tüneteket okozhat (hemofagocitózis limfohisztiocitózisnak nevezik). A tünetek közé tartozhat a máj és/vagy a lép megnagyobbodása, bőrkiütés jelentkezése, nyirokcsomó-megnagyobbodás, légzési problémák, könnyen kialakuló véraláfutások, vese-rendellenességek és szívproblémák.
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karokban vagy lábokban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz).

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

**A laboratóriumi vizsgálati eredmények megváltozása**

A YERVOY megváltoztathatja a kezelőorvos által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- a vörösvértestek (ezek az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (ezek a fertőzések elleni küzdelemben fontosak) vagy a vérlemezkék (ezek segítik a véralvadást) számának megváltozása,
- a hormonok és a májenzimek szintjének kóros megváltozása a vérben,
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
- a kalcium, a nátrium, a foszfát vagy a kálium kóros vérszintje,
- vér vagy fehérje jelenléte a vizeletben,
- a vér és a szervezet egyéb szövetei kémhatásának lúgos irányba történő kóros eltolódása,
- a vesék nem képesek a szokott módon eltávolítani a savakat a vérből,
- a szervezet saját sejtjei ellen kialakuló ellenanyagok a vérben.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be **a más rákellenes gyógyszerekkel kombinált ipilimumab** alkalmazásakor (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága az alkalmazott rákellenes gyógyszerek kombinációjától függően változhat):

**Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

- felső légúti fertőzések
- nem megfelelően működő pajzsmirigy, (ami fáradtságot és testtömegnövekedést okozhat),
- a vörösvértestek (ezek az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (ezek a fertőzések elleni küzdelemben fontosak) vagy a vérlemezkék (ezek segítik a véralvadást) számának csökkenése,
- étvágytalanság, magas vércukorszint (hiperglikémia) vagy alacsony vércukorszint (hipoglikémia),
- fejfájás, szédülés,
- légszomj (diszpnoé), köhögés,
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés,
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, viszketés,

- csont- és izomfájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom), ízületi fájdalom (artralgia),
- fáradtság vagy gyengeség, láz, oedema (duzzanat).

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), hörghurut, a szem gyulladása (kötőhártyagyulladás),
- bizonyos fehérvérsejtek (úgynevezett eozinofil sejtek) számának emelkedése,
- allergiás reakció, a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók,
- fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást okozhat), a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy nem megfelelő működése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofizitisz), a pajzsmirigy duzzanata, cukorbetegség, kiszáradás, a vér albumin- és foszfátszintjének csökkenése, a testtömeg csökkenése,
- ideggyulladás (ami a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozza)
- homályos látás, száraz szem,
- gyors szívverés, a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, szívritmuszavar,
- magas vérnyomás (hipertónia),
- a tüdő gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül
- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás), szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya gyulladás (sztomatitisz), a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), szájszárazság, a gyomornyálkahártya gyulladása (gastritis)
- májgyulladás,
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (vitiligo), a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, csalánkiütés (viszkető bőrkiütés), száraz bőr,
- az ízületek gyulladása (artritisz), izomgörcs, izomgyengeség,
- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve),
- fájdalom, mellkasi fájdalom, hidegrázás,

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- neutrofilek számának csökkenése láz kíséretében,
- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis),
- emelkedett savszint a vérben,
- agyvelőgyulladás; az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia); a lábfej lógása (a peroneális ideg bénulása); ideggyulladás, amit az okoz, hogy a szervezet saját magát támadja meg, ami zsibbadást, izomgyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia), izomgyengeség és izomsorvadás nélküli izomfáradtság (miaszténia grávis),
- a szem gyulladása, ami kivörösödést vagy fájdalmat okoz,
- szívritmuszavar, szívizomgyulladás, lassú szívverés,
- a patkóbél gyulladása,
- a bőr megvastagodott, vörös foltjaival járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseihez hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme), a bőr súlyos, esetleg halállal járó hámlása (Stevens–Johnson-szindróma),

- izomfájdalom, nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), izmok gyulladása, amely izomfájdalmat, vagy izommerevséget okoz (polimialgia reumatika),
- vesegyulladás.

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő és védő hártályák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzés eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz),
- krónikus betegségek, amelyek gyulladással járó sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis),
- a mellékpajzsmirigy csökkent működése,
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma), ideggyulladás,
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingeret, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz)
- a bélfal átlukadása,
- a bőr súlyos, esetleg halállal járó lehámlása (toxikus epidermális nekrolízis), a bőr és/vagy a nemi szervek bármely területének elváltozásai, amelyek kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal járnak (lichen sclerosus vagy egyéb lichen rendellenességek),
- krónikus ízületi betegség (spondiloartropátia), olyan betegség, amelyben az immunrendszer megtámadja a szervezetet nedvesítő anyagokat, például a könnyet és a nyálat termelő mirigyeket (Sjögren-szindróma), az izmok és az ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis)
- a szemet, a bört, a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érintő gyulladással járó betegség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű) (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma), a szem hátsó részén lévő látóhártyának a leválása (savós retinaleválás),
- húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

➔ **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Ne próbálja meg a tüneteit más gyógyszerekkel kezelni.**

#### **A jelentett, nem ismert gyakoriságú egyéb mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- az átültetett szerv kilökődése,
- a daganatellenes kezelés után fellépő, az anyagcserét érintő szövődmények egy csoportja, amit a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- a szívburok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardium betegségek).
- olyan állapot (hemofagocitás limfocitózis), amelyben az immunrendszer túl sok, a fertőzések leküzdésében részt vevő sejtet, úgynevezett hisztiocitákat és limfocitákat termel, és ez változatos tüneteket okozhat. A tünetek közé tartozhat a máj vagy a lép megnagyobbodása, bőrkiütések jelentkezése, nyirokcsomó-megnagyobbodás, légzési problémák, könnyen kialakuló véraláfutások, vese-rendellenességek és szívproblémák.

#### **A laboratóriumi vizsgálati eredmények megváltozása**

A kombinációban alkalmazott YERVOY megváltoztathatja a kezelőorvos által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), a glutamát-piruvát transzamináz (GPT), a gamma-glutamil-transzferáz vagy az alkalikus foszfatáz

nevű májenzimek emelkedett mennyisége a vérben, a bilirubin (anyagcseretermék) magasabb vérszintje),

- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a kreatinin emelkedett mennyisége a vérben),
- a zsírokat lebontó enzimek és a keményítőt lebontó enzimek emelkedett szintje,
- emelkedett vagy csökkent kalcium- vagy káliumszint,
- a magnézium vagy a nátrium emelkedett vagy csökkent szintje a vérben,
- emelkedett pajzsmirigy-stimuláló hormon-szint.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát**. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a YERVOY-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a YERVOY?**

- A készítmény hatóanyaga az ipilimumab.  
A koncentrátum 5 mg ipilimumabot tartalmaz milliliterenként.  
Minden 10 ml-es injekciós üveg 50 mg ipilimumabot tartalmaz.  
Minden 40 ml-es injekciós üveg 200 mg ipilimumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a trisz-hidroklorid, nátrium-klorid (lásd 2. pontban „A Yervoy nátriumot tartalmaz”), mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

### **Milyen a YERVOY külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A YERVOY-koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halvány sárga folyadék, és ami (kevés) világos szemcsét tartalmazhat.

1 db 10 ml-es üvegből készült injekciós üveget vagy 1 db 40 ml-es üvegből készült injekciós üveget tartalmazó kiserelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

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

### **Gyártó**

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

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.  
<http://www.ema.europa.eu>

---

### **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Az elkészítést, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával képzett személyzetnek kell végeznie.

#### **A dózis kiszámítása:**

Ipilimumab-monoterápia vagy a nivolumabbal kombinált ipilimumab:

A beteg számára **rendelt dózis** mg/ttkg-ban van megadva. A teljes beadandó dózist ki kell számítani a rendelt dózis alapján. Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg YERVOY koncentrátum kell.

- A 10 ml-es injekciós üveg YERVOY koncentrátumban 50 mg ipilimumab, a 40 ml-es injekciós üvegben 200 mg ipilimumab van.
- A **teljes ipilimumab dózis** mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege  $\times$  a mg/ttkg-ban rendelt dózissal.
- Az adag elkészítéséhez szükséges **YERVOY koncentrátum térfogata** (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 5-tel (a YERVOY koncentrátum hatáserőssége 5 mg/ml).

#### **Az infúzió elkészítése:**

Az infúzió **elkészítése közben gondoskodjon az aszepszis betartásáról.**

A YERVOY-t intravénásan lehet alkalmazni, vagy:

- **hígítás nélkül**, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- a koncentrátum eredeti térfogatának legfeljebb 5-szörösére történő **hígítás után** (legfeljebb 4 rész oldószert adva az egy rész koncentrátumhoz). A végső koncentrációnak 1 mg/ml és 4 mg/ml közé kell esnie. A YERVOY koncentrátum hígításához az alábbiak egyikét alkalmazhatja:
  - nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) injekciós oldat vagy
  - 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldat.

## 1. LÉPÉS

- Hagyja a megfelelő számú YERVOY injekciós üveget kb. 5 percig szobahőmérsékleten állni.
- Nézze meg a YERVOY-koncentrátumot, hogy tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött el. A YERVOY-koncentrátum egy tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványárga folyadék, amely (kevés) világos szemcsét tartalmazhat. Ne használja fel, ha szokatlan mennyiségű szemcsét tartalmaz, és ha elszíneződött.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi YERVOY-koncentrátumot.

## 2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy infúziós zsákba (PVC vagy nem PVC).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum közvetlenül is áttölthető a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött zsákba. A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót.

### Alkalmazás:

A YERVOY infúziót tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni! A YERVOY infúziót intravénásan, **30 perc alatt adja be**.

A YERVOY infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelékkel használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelékkel és egy steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2 µm—1,2 µm).

A YERVOY infúzió kompatibilis:

- PVC infúziós szerelékkel,
- poliéterszulfon (0,2 µm—1,2 µm) és nylon (0,2 µm) infúziós szűrőkkel.

Az infúzió végén mossa át az infúziós szerelékkel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

### Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

#### Bontatlan injekciós üveg

A YERVOY-t **hűtőszekrényben** (2 °C—8 °C) kell tárolni. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. A YERVOY nem fagyasztható!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a YERVOY-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

#### YERVOY infúzió

Mikrobiológiai szempontból, ha egyszer felbontották, akkor a gyógyszert **be kell adni vagy fel kell hígítani és azonnal be kell adni**. Kimutatták, hogy a tömény vagy a hígított infúziós oldat (1 és 4 mg/ml között) kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (20 °C—25 °C) vagy hűtőszekrényben (2 °C—8 °C) 24 órán át marad fent. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az infúziós oldatot (akár tömény, akár hígított) 24 órán belül fel kell használni, akár hűtőszekrényben (2 °C—8 °C), akár szobahőmérsékleten (20 °C—25 °C) tárolták. A felhasználásra kész állapotban történő tárolás ettől eltérő idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

### Megsemmisítés:

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.