

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

YERVOY 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato yra 5 mg ipilimumabo.

Viename 10 ml flakone yra 50 mg ipilimumabo.

Viename 40 ml flakone yra 200 mg ipilimumabo.

Ipilimumabas – tai grynai žmogaus anti-CTLA-4 monokloniniai antikūnai (IgG1κ), išgaunami iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelių rekombinatinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename ml koncentrato yra 0,1 mmol (2,3 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Jo pH yra 7,0; osmoliariškumas – 260-300 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melanoma

YERVOY monoterapija arba derinys su nivolumabu skirti suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių progresavusiai (neoperuojamai ar metastazavusiai) melanomai gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS) ir bendras išgyvenamumas (angl. *overall survival*, OS) vartojant nivolumabą kartu su ipilimumabu (palyginus su monoterapija nivolumabu) nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

YERVOY derinys su nivolumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais skirtas suaugusiųjų metastazavusio nesmulkialąstelinio plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui, kai nėra jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijos.

Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM)

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusiųjų neoperuojamos piktybinės pleuros mezoteliomos pirmaeiliam gydymui.

Storosios ar tiesiosios žarnos vėžys (STŽV) su klaidingų porų reparacijos stoka (angl. mismatch repair deficient, dMMR) arba dideliu mikrosatelitų nestabilumu (angl. microsatellite instability-high, MSI-H)

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusiųjų pacientų storosios ar tiesiosios žarnos vėžio su klaidingų porų reparacijos stoka (angl. mismatch repair deficient, dMMR) arba dideliu mikrosatelitų nestabilumu (angl. microsatellite instability-high, MSI-H) gydymui kaip:

- nerezekuotino ar metastazavusio storosios ar tiesiosios žarnos vėžio pirmaeilis gydymas;
- metastazavusio storosios ar tiesiosios žarnos vėžio gydymas po sudėtinės chemoterapijos fluoropirimidino pagrindu (žr. 5.1 skyrių).

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma (SPLK)

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusiųjų pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios arba metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos pirmaeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška naviko ląstelėse yra $\geq 1\%$.

Hepatoceliulinė karcinoma (HCK)

YERVOY derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusiųjų nerezekuotinos arba išplitusios hepatoceliulinės karcinomos pirmaeiliam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi specializuotas gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

PD-L1 tyrimas

Jei nurodyta indikacijoje, pacientų atranką vartoti YERVOY pagal naviko PD-L1 raišką reikia patvirtinti validuotu tyrimu (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

MSI ir (ar) MMR tyrimas

Kai nurodyta indikacijoje, tai pacientų atranka vartoti YERVOY pagal naviko MSI-H ir (ar) dMMR būklę turi būti įvertinta naudojant tam skirtą CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostikos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos *in vitro* diagnostikos priemonės nėra, reikia atlikti alternatyvų validuotą tyrimą (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

YERVOY monoterapija

Melanoma

Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams

Indukcijai rekomenduojama infuzuoti po 3 mg/kg YERVOY į veną per 30 min. kas 3 savaites, iš viso 4 dozes. Jei pacientas toleruoja, reikia suleisti visas 4 indukcijos dozes (neatsižvelgiant į naujų naviko židinių atsiradimą ar esamų augimą). Naviko reakciją reikia vertinti tik baigus indukcinį gydymą.

YERVOY derinys su nivolumabu

Melanoma

Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 50 kg, rekomenduojama infuzuoti 3 mg/kg ipilimumabo kartu su 1 mg/kg nivolumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) leidžiama nivolumabo į veną monoterapijai tokiomis

dozėmis: 240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodyta 1 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 240 mg kas 2 savaites arba
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 480 mg kas 4 savaites.

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama leisti 3 mg/kg ipilimumabo kartu su 1 mg/kg nivolumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) į veną leidžiama vien tik nivolumabo tokiomis dozėmis: 3 mg/kg kas 2 savaites **arba** 6 mg/kg kas 4 savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodyta 1 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 3 mg/kg kas 2 savaites, **arba**
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 6 mg/kg kas 4 savaites.

1 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė derinyje vartojant nivolumabą ir ipilimumabą

	Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
Nivolumabas	Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams: 1 mg/kg per 30 min.	Suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiausiai 50 kg): 240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min. Paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiau kaip 50 kg): 3 mg/kg kas 2 savaites per 30 min. arba 6 mg/kg kas 4 savaites per 60 min.
Ipilimumabas	Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams: 3 mg/kg per 30 min.	-

Inkstų ląstelių karcinoma

Rekomenduojama infuzuoti 1 mg/kg ipilimumabo kartu su 3 mg/kg nivolumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) leidžiama nivolumabo į veną monoterapijai tokiomis dozėmis: 240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites kaip nurodyta 2 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės ipilimumabo ir nivolumabo derinio dozės vartojant 240 mg kas 2 savaites arba
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 480 mg kas 4 savaites.

2 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė kartu vartojant nivolumabą ir ipilimumabą ILK gydyti

	Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
Nivolumabas	3 mg/kg per 30 min.	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min.
Ipilimumabas	1 mg/kg per 30 min.	-

dMMR ar MSI-H storosios arba tiesiosios žarnos vėžys

Rekomenduojama dMMR ar MSI-H STŽV pirmaeilio gydymo dozė – 1 mg/kg ipilimumabo su 240 mg nivolumabo, leidžiamų į veną kas 3 savaites ne daugiau kaip 4 pirmosioms dozėms, vėliau – nivolumabo monoterapija, leidžiama į veną arba po 240 mg kas 2 savaites **arba** po 480 mg kas 4 savaites, kaip nurodyta 3 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti

praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės. Gydyti nivolumabu rekomenduojama tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

Rekomenduojama dozė pacientams, kurių dMMR ar MSI-H STŽV anksčiau buvo gydytas sudėtine chemoterapija fluoropirimidino pagrindu, yra 1 mg/kg ipilimumabo su 3 mg/kg nivolumabo, leidžiamų į veną kas 3 savaites 4 pirmosioms dozėms, vėliau – nivolumabo monoterapija, leidžiama į veną po 240 mg kas 2 savaites, kaip nurodyta 3 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti praėjus 3 savaitėms po paskutinės ipilimumabo ir nivolumabo derinio dozės.

3 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė kartu vartojant ipilimumabą ir nivolumabą dMMR ar MSI-H STŽV gydyti

		Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
Nivolumabas	Pirmaeilis gydymas	240 mg per 30 min.	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 30 min.
	Po ankstesnės sudėtinės chemoterapijos fluoropirimidino pagrindu	3 mg/kg per 30 min.	240 mg kas 2 savaites per 30 min.
Ipilimumabas		1 mg/kg per 30 min.	-

Piktybinė pleuros mezotelioma

Rekomenduojama infuzuoti 1 mg/kg ipilimumabo per 30 min. į veną kas 6 savaites derinant su 360 mg nivolumabo per 30 min. infuzuojamu į veną kas 3 savaites. Jeigu liga neprogresuoja, gydymas tęsiamas iki 24 mėn.

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma

Rekomenduojama dozė – 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 6 savaites kartu su 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites arba 360 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 3 savaites. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

Hepatoceliulinė karcinoma

Rekomenduojama dozė yra 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo, leidžiamų į veną kas 3 savaites (iki 4 dozių). Vėliau (antroje fazėje) į veną leidžiama vien tik nivolumabo tokiomis dozėmis: 240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodyta 4 lentelėje. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis, arba iki 24 mėn. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės vartojant 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites.

4 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė kartu vartojant ipilimumabą ir nivolumabą HCK gydyti

	Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
Nivolumabas	1 mg/kg per 30 min.	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 30 min.
Ipilimumabas	3 mg/kg per 30 min.	-

YERVOY kartu su nivolumabu ir chemoterapija

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Rekomenduojama dozė – 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 6 savaites derinyje su 360 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 3 savaites ir chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites. Baigus 2 chemoterapijos ciklus, gydymas tęsiamas 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites derinyje su 360 mg

nivolumabo į veną kas 3 savaites į veną. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

Gydymo trukmė

YERVOY derinyje su nivolumabu vartojamas tol, kol išlieka kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas nustoja toleruoti šį gydymą (neviršijant ilgiausios gydymo trukmės, jei ji numatyta pagal indikaciją).

Pastebėta netipinių reakcijų atvejų, kai per pirmuosius kelis mėnesius navikas trumpam padidėjo arba susidarė mažų naujų navikinių židinių, o paskui jis pradėjo mažėti. Pacientams, kurių klinikinė būklė stabili, nustačius pradinių ligos progresavimo požymių, YERVOY kartu su nivolumabu rekomenduojama vartoti toliau, kol progresavimas pasitvirtins.

Prieš infuzuojant pirmą ir kiekvieną kitą YERVOY dozę reikia atlikti kepenų ir skydliaukės funkcijos tyrimus. Be to, gydymo YERVOY metu reikia stebėti, ar nėra kokių nors su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ypač viduriavimo ir kolito (žr. 5A ir 5B lenteles bei 4.4 skyrių).

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams

Ipilimumabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

Gydymo nutraukimas visam laikui ar dozių atidėjimas

Su imunitetu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms palengvinti gali tekti atidėti eilinę dozę arba visam laikui nutraukti YERVOY vartojimą ir skirti sisteminio veikimo kortikosteroidų didelėmis dozėmis. Kai kuriais atvejais gali būti apsvarstytas kito imunosupresinio gydymo pridėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Didinti ar mažinti dozės nerekomenduojama. Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato saugumą ir toleravimą, gali tekti atidėti eilinę jo dozę arba vartojimą nutraukti.

Rekomendacijos, kada visam laikui nutraukti vartojimą ir kada atidėti eilinę dozę, pateikiamos 5A ir 5B lentelėse (YERVOY monoterapijai) bei 5C lentelėje (YERVOY deriniui su nivolumabu ir nivolumabo monoterapijai po sudėtinio gydymo). Išsamios su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų koregavimo rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje.

5A lentelė. Kada visam laikui nutraukti YERVOY monoterapiją

Visam laikui nutraukti YERVOY vartojimą reikia pasireiškus žemiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų. Be to, nustačius ar įtarus šių nepageidaujamų reakcijų ryšį su imunitetu, joms palengvinti gali reikėti didelių sisteminio veikimo kortikosteroidų dozių (išsamios rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje).	
<u>Nepageidaujamos reakcijos</u>	NCI-CTCAE v4 laipsnis^a
Virškinimo trakto Sunkūs simptomai (pilvo skausmas, stiprus viduriavimas ar reikšmingai pakitęs tuštinimosi dažnumas, kraujas išmatose, kraujavimas virškinimo trakte, virškinimo trakto perforacija)	▪ 3 ar 4 laipsnio viduriavimas arba kolitas
Kepenų Ryškus aspartato aminotransferazės (AST), alanino aminotransferazės (ALT) ar bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas arba hepatotoksinio poveikio simptomai	▪ 3 ir 4 laipsnio AST, ALT arba bendro bilirubino padidėjimas
Odos Gyvybei pavojingas odos išbėrimas (Stevens-Johnson sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė) arba sunkus plačiai išplitęs niežulys, kuris trikdo kasdienę veiklą arba kurį reikia gydyti	▪ 4 laipsnio išbėrimas arba 3 laipsnio niežulys

Visam laikui nutraukti YERVOY vartojimą reikia pasireiškus žemiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų. Be to, nustačius ar įtarus šių nepageidaujamų reakcijų ryšį su imunitetu, joms palengvinti gali reikėti didelių sisteminio veikimo kortikosteroidų dozių (išsamios rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje).	
<u>Nepageidaujamoms reakcijoms</u>	NCI-CTCAE v4 laipsnis^a
Neurologinės Naujai pasireiškusi arba pasunkėjusi sunki motorinė ar sensorinė neuropatija	3 ar 4 laipsnio motorinė ar sensorinė neuropatija
Kitų organų sistemų^b (Pvz., nefritas, pneumonitas, pankreatitas, neinfekcinis miokarditas, diabetas)	≥ 3 laipsnio su imunitetu susijusios reakcijos^c ≥ 2 laipsnio su imunitetu susiję akių sutrikimai, jei NEVEIKSMINGI vietiškai vartojami imunosupresantai 4 laipsnio diabetas

^a Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto (*National Cancer Institute*) nepageidaujamų reiškinių bendruosius terminologijos kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Visų kitų nepageidaujamų reakcijų, kurių ryšys su imunitetu nustatytas arba įtariamas, laipsnį reikia nustatyti pagal CTCAE. Sprendimas dėl YERVOY vartojimo nutraukimo priimamas atsižvelgiant į jų sunkumą.

^c Pacientus, kuriems pasireiškė sunki (3 ar 4 laipsnio) endokrinopatija, kontroliuojama pakaitine hormonų terapija, galima gydyti toliau.

5B lentelė. Kada atidėti YERVOY monoterapijos dozę

Atidėti YERVOY dozė^a reikia pasireiškus žemiau nurodytų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų (išsamios rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje).	
<u>Nepageidaujamoms reakcijoms</u>	Veiksmai
Virškinimo trakto Vidutinio sunkumo viduriavimas ar kolitas, jeigu jų nepavyksta suvaldyti vaistiniais preparatais arba jeigu jie tęsiasi (5-7 paras) ar atsinaujina	- Atidėti dozę, kol nepageidaujama reakcija praeis (liko 1 ar 0 laipsnio arba būklė pasidarys tokia kaip iki gydymo). - Jeigu sutrikimai praeina, tęsti gydymą.^d - Jeigu sutrikimai nepraeina, dozes atidėti tol, kol jie praeis, o paskui tęsti gydymą.^d - Jeigu nepageidaujama reakcija nepraeina (nepalengvėja iki 1 ar 0 laipsnio arba būklė nepasidaro kaip iki gydymo), YERVOY vartojimą nutraukti.
Kepenų 2 laipsnio AST, ALT arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas	
Odos Vidutinis ar sunkus (3 laipsnio) ^b odos išbėrimas arba plačiai išplitęs / intensyvus (2 laipsnio) niežulys, nepriklausomai nuo priežasties	
Endokrininės Sunkios endokrininių liaukų nepageidaujamos reakcijos, pvz., hipofizitas ar tiroiditas, kurių adekvačiai nekontroliuoja pakeičiamasis gydymas hormonais arba didelės imunosupresantų dozės 3 laipsnio diabetas	
Neurologinės Vidutinė (2 laipsnio) ^b neaiškios kilmės motorinė neuropatija, raumenų silpnumas arba sensorinė neuropatija, trunkantys ilgiau kaip 4 dienas	
Kitos vidutinės su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos^c	

^a Mažinti YERVOY dozės nerekomenduojama.

^b Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto (*National Cancer Institute*) nepageidaujamų reiškinių bendruosius terminologijos kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Visų kitų organų sistemų nepageidaujamų reakcijų, laikomų susijusių su imunitetu, laipsnį reikia nustatyti pagal CTCAE. Sprendimas dėl dozės atidėjimo priimamas atsižvelgiant į jų sunkumą.

^d Kol bus suvartotos visos 4 dozės arba po pirmosios dozės praeis 16 savaičių (iki ankstesnio iš šių 2 įvykių).

5C lentelė. Rekomenduojami YERVOY derinio su nivolumabu ir nivolumabo monoterapijos po sudėtinio gydymo keitimai.

Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija	Intensyvumas	Gydymo modifikavimas
Su imunitetu susijęs pneumonitas	2 laipsnio pneumonitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai, sumažės rentgenologiniai pokyčiai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	3 ar 4 laipsnio pneumonitas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs kolitas	2 laipsnio viduriavimas ar kolitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei jo reikėjo)
	3 ar 4 laipsnio viduriavimas ar kolitas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs hepatitas be HCK	2 laipsnio aspartato aminotransferazės (AST), alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo ar bendro bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol laboratorinių tyrimų rodmenys vėl taps tokie kaip iš pradžių ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei jo reikėjo)
	3 ar 4 laipsnio AST, ALT aktyvumo ar bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs hepatitas su HCK	Jeigu AST ar ALT aktyvumas prieš pradedant gydymą yra normos ribose ir padidėja viršydamas viršutinę normos ribą (VNR) nuo > 3 kartų iki ≤ 10 kartų arba AST ar ALT aktyvumas prieš pradedant gydymą viršija VNR nuo > 1 karto iki ≤ 3 kartų ir padidėja viršydamas VNR nuo > 5 kartų iki ≤ 10 kartų arba AST ar ALT aktyvumas prieš pradedant gydymą viršija VNR nuo > 3 kartų iki ≤ 5 kartų ir padidėja viršydamas VNR nuo > 8 kartų iki ≤ 10 kartų.	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol laboratorinių tyrimų rodmenys vėl taps tokie kaip iš pradžių ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei jo reikėjo)
	AST ar ALT aktyvumas viršija VNR > 10 kartų arba bendras bilirubino kiekis viršija VNR > 3 kartus	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų disfunkcija	2 ar 3 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol kreatinino koncentracija vėl taps tokia kaip iš pradžių ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	4 laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimas	Visam laikui nutraukti gydymą

Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija	Intensyvumas	Gydymo modifikavimas
Su imunitetu susijusios endokrinopatijos	Simptominė 2 ar 3 laipsnio hipotirozė, hipertirozė, hipofizitas, 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas, 3 laipsnio diabetas 4 laipsnio hipotirozė, 4 laipsnio hipertirozė, 4 laipsnio hipofizitas, 3 ar 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas, 4 laipsnio diabetas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jeigu jo reikėjo dėl ūminio uždegimo simptomų). Jei taikomas pakeičiamasis gydymas hormonais ^a , minėtą gydymą tęsti tol, kol simptomai praeis. Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio išbėrimas 4 laipsnio išbėrimas Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (SJS) ar toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais Visam laikui nutraukti gydymą Visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių)
Su imunitetu susijęs miokarditas	2 laipsnio miokarditas 3 arba 4 laipsnio miokarditas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais ^b Visam laikui nutraukti gydymą
Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio (pirmą kartą) 4 laipsnio arba atsinaujinusios 3 laipsnio; nepaisant gydymo modifikavimo nepraeinančios 2 ar 3 laipsnio; negalėjimas sumažinti prednizono dozės iki 10 mg per parą (arba atitinkamos kito kortikosteroido).	Atidėti eilinę dozę ar dozes Visam laikui nutraukti gydymą

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendruosius terminologijos kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Pakeičiamojo gydymo hormonais rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

^b Gydymo ipilimumabu kartu su nivolumabu atnaujinimo saugumas pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė su imunitetu susijęs miokarditas, nėra žinomas.

YERVOY derinio su nivolumabu vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu:

- pasireikštų 4 laipsnio arba atsinaujintų 3 laipsnio nepageidaujama reakcija;
- nepaisant gydymo nepraeitų 2 ar 3 laipsnio nepageidaujama reakcija.

Jeigu, vartojant YERVOY derinį su nivolumabu, gydymas kuriuo nors vaistiniu preparatu laikinai nutraukiamas, tai reikia laikinai nutraukti ir kito vartojimą. Po pertraukos sudėtinį gydymą ar monoterapiją nivolumabu galima tęsti atsižvelgiant į individualius paciento tyrimų duomenis.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

YERVOY monoterapijos saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų yra labai mažai. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams YERVOY vartoti negalima.

YERVOY ir nivolumabo derinio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams nenustatytas, išskyrus melanoma sergančius 12 metų ir vyresnius paauglius. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Senyviems pacientams

Bendrų saugumo ir veiksmingumo skirtumų senyviems (≥ 65 metų ir vyresniems) bei jaunesniems (iki 65 metų) pacientams nenustatyta. 75 metų ir vyresnių ILK sergančių pacientų pirmaeilio gydymo duomenų išvadoms dėl šios populiacijos yra per mažai (žr. 5.1 skyrių). Šiai populiacijai specialaus dozės koregavimo nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

YERVOY saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, netirtas. Remiantis populiacinės farmakokinetikos duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas, specifiskai koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

YERVOY saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Populiacinės farmakokinetikos duomenimis, dėl lengvai sutrikusios kepenų funkcijos specifiskai koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių). Jeigu iki gydymo transaminazių koncentracijos $\geq 5 \times \text{VNR}$ arba bilirubino koncentracija $> 3 \times \text{VNR}$, YERVOY skiriama atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

YERVOY yra skirtas leisti į veną. Rekomenduojama infuzijos trukmė yra 30 min.

YERVOY galima leisti į veną neskiestą arba atskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu, kad jo būtų 1-4 mg/ml.

YERVOY negalima greitai švirkšti į veną.

Skiriant derinyje su nivolumabu arba nivolumabu ir chemoterapija, pirmiausia suleidžiamas nivolumabas, paskui YERVOY ir vėliau pačią parą – chemoterapija (jei taikoma). Kiekvienai infuzijai reikia atskirų maišelių ir filtrų.

Vaistinio preparato ruošimo ir darbo su juo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6. skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

PD-L1 būklės įvertinimas

Vertinant naviko PD-L1 būklę svarbu taikyti tinkamai validuotą patikimą metodiką.

MSI ir (ar) MMR būklės vertinimas

Naviko MSI-H ir dMMR būklei įvertinti svarbu naudoti tinkamai validuotą ir patikimą metodiką.

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys

Prieš skiriant ipilimumabą derinyje su kitais vaistiniais preparatais, reikia susipažinti ir su kitų derinio komponentų preparato charakteristikų santraukomis (PCS). Daugiau informacijos apie įspėjimus ir atsargumo priemones vartojant nivolumabą žr. jo PCS. Dauguma su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų palengvėjo ar praėjo ėmusis atitinkamų priemonių, įskaitant kortikosteroidų

paskyrimą ir gydymo koregavimą (žr. 4.2 skyrių). Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškia dažniau vartojant nivolumabą derinyje su ipilimumabu nei vieną nivolumabą.

Taikant sudėtinį gydymą taip pat pranešta apie širdies nepageidaujamų reiškinių (įskaitant plaučių emboliją) atvejus. Prieš pradėdant gydyti ir nuolat gydymo metu pacientus reikia tirti dėl galimų širdies ir plaučių nepageidaujamų reakcijų bei elektrolitų sutrikimų ir dehidratacijos (t.y. ar nėra klinikinių požymių ir simptomų arba laboratorinių sutrikimų). Ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą reikia nutraukti pasireiškus gyvybei pavojingų arba pasikartojusių stipriai išreikštų širdies ar plaučių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo metu ir bent iki 5 mėn. po paskutinės dozės būtina nuolat tirti pacientų būklę, nes nepageidaujamų reakcijų gali atsirasti bet kada (gydant ipilimumabo deriniu su nivolumabu ar vėliau).

Su imunitetu susijusios reakcijos

Vartojant ipilimumabą pasireiškė uždegiminių nepageidaujamų reakcijų dėl sustiprėjusio ar per stipraus imuninės sistemos aktyvumo (su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų). Manoma, kad jos yra susijusios su šio vaistinio preparato veikimo mechanizmu. Su imunitetu susijusios nepageidaujamos gali būti sunkios ar pavojingos gyvybei bei pažeisti virškinimo traktą, kepenis, odą, nervų, endokrininę ir kitas organų sistemas. Dauguma su imunitetu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškė taikant indukcinę terapiją, tačiau kai kuriais atvejais jie prasidėjo praėjus keliems mėnesiams po paskutinės ipilimumabo dozės. Nenustačius kitos priežasties viduriavimą, padažnėjusį tuštinimąsi, kraujingas išmatas, padidėjusius kepenų funkcijos rodiklius, išbėrimą ir endokrinopatiją reikia laikyti pasireiškusiais dėl uždegimo ir susijusiais su ipilimumabu. Norint sumažinti gyvybei pavojingas komplikacijas, labai svarbu anksti nustatyti diagnozę ir tinkamai gydyti.

Sunkioms su imunitetu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms slopinti gali reikėti gydymo didelėmis sisteminio veikimo kortikosteroidų dozėmis kartu su kitais imunosupresantais ar be jų. Žemiau pateikiamos specialios rekomendacijos kaip gydyti, jei vartojant ipilimumabą monoterapijai ar jo derinį su nivolumabu pasireiškė su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų.

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai ištirti pacientą, kad būtų nustatyta jos etiologija ar atmetos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos stiprumą, reikia laikinai nutraukti ipilimumabo ar ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą ir skirti kortikosteroidų. Jei šalinant sudėtinio gydymo sukeltą nepageidaujamą reakciją imunitetas buvo slopinamas kortikosteroidais, tai būklei pagerėjus jų vartojimas nutraukiamas laipsniškai, ne mažiau kaip per 1 mėnesį. Greitas dozės sumažinimas gali sukelti nepageidaujamos reakcijos pasunkėjimą arba pasikartojimą. Jeigu nepageidaujama reakcija sunkėja arba nelengvėja nepaisant kortikosteroidų vartojimo, reikia papildomai skirti kitą negu kortikosteroidai imunosupresantą.

Ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimo negalima atnaujinti tol, kol pacientas vartoja imunitetą slopinančią kortikosteroido dozę arba kitą imunosupresantą. Pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, būtina taikyti profilaktiką antibiotikais, kad neatsirastų oportunistinė infekcija.

Jeigu kuri nors sunki su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą.

Su imunitetu susijusios virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Ipilimumabo monoterapija

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkių su imunitetu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų. Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie mirties dėl virškinimo trakto perforacijos atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Progresavusia (neoperuojama ar metastazavusia) melanoma sirgusiems pacientams, 3 fazės tyrimo (MDX010-20, žr. 5.1 skyrių) metu vartojusiems ipilimumabo 3 mg/kg dozę monoterapijai, laikotarpio

iki sunkių ar mirtinų (3-5 laipsnio) su imunitetu susijusių nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų pasireišimo mediana buvo 8 savaitės (diapazonas – 5-13 savačių) nuo gydymo pradžios. Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, dauguma (90 %) atvejų šie sutrikimai praėjo (t. y. palengvėjo iki lengvo [1] laipsnio arba pasidarė lengvesni negu buvo iki gydymo), o laikotarpio nuo jų pasireišimo iki praėjimo mediana buvo 4 savaitės (diapazonas – 0,6-22 savaitės).

Reikia stebėti pacientus dėl galimų virškinimo trakto sutrikimų požymių ir simptomų, kurie gali rodyti su imunitetu susijusį kolitą ar virškinimo trakto perforaciją. Tai gali būti viduriavimas, padažnėjęs tuštinimasis, pilvo skausmas ar hematochezija su karščiavimui ar be jo. Klinikinių tyrimų metu su imunitetu susijęs kolitas pasireiškė gleivinės uždegimo (su opomis ar be jų) reiškiniais bei limfocitų ir neutrofilų infiltracija. Poregistracinio stebėjimo metu gauta pranešimų apie kortikosteroidams atsparių su imunitetu susijusių kolitu sergantiems pacientams nustatytos citomegaloviruso (CMV) infekcijos ir CMV reaktyvacijos atvejus. Esant viduriavimui arba pasireiškus kolito simptomams, reikia atlikti išsamius išmatų infekcinius tyrimus, siekiant atmesti infekcijos galimybę arba kitas šių negalavimų priežastis.

Viduriavimo ar kolito gydymo rekomendacijos priklauso nuo jo simptomų sunkumo laipsnio pagal NCI-CTCAE v4 klasifikaciją. Jeigu pasireiškė lengvo arba vidutinio (1 ar 2 laipsnio) viduriavimas (iki 6 kartų per parą padažnėjęs tuštinimasis) arba įtariamas lengvo ar vidutinio laipsnio kolitas (pvz., skauda pilvą arba pasirodė kraujo išmatose), ipilimumabą galima vartoti toliau. Tokiu atveju rekomenduojamas simptominis gydymas (pvz., loperamidas, skysčių kiekio papildymas) ir atidus stebėjimas. Jeigu lengvo arba vidutinio laipsnio simptomai atsinaujina arba trunka 5-7 paras, reikia atidėti eilinę ipilimumabo dozę ir skirti kortikosteroidų (pvz., 1 mg/kg prednizono arba atitinkamą kito preparato dozę per burną 1 kartą per parą). Jeigu sutrikimai palengvėja iki 0-1 laipsnio arba pasidaro kokie buvo iki gydymo, ipilimumabo vartojimą galima tęsti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu pasireiškia sunkus (3 ar 4 laipsnio) viduriavimas arba kolitas (žr. 4.2 skyrių), būtina nedelsiant visam laikui nutraukti ipilimumabo vartojimą ir skirti gydymą didelėmis sisteminio poveikio kortikosteroidų dozėmis į veną (klinikinių tyrimų metu skirta 2 mg/kg metilprednizolono per parą). Suregulavus viduriavimą ir kitus simptomus sprendimas dėl kortikosteroido dozės mažinimo priimamas atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Klinikinių tyrimų metu vartojimą nutraukus greitai (greičiau negu per 1 mėn.) kai kuriems pacientams viduriavimas ar kolitas atsinaujino. Be to, reikia ištirti, ar nėra virškinimo trakto perforacijos arba peritonito.

Kortikosteroidams atsparaus viduriavimo ar kolito gydymo klinikinių tyrimų patirties yra nedaug. Atmetus kitas priežastis (įskaitant citomegaloviruso (CMV) infekcijos arba CMV reaktyvacijos galimybę biopsijos mėginio viruso polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu ir kitų virusinių, bakterinių infekcijų ir parazitinių ligų galimybę), kortikosteroidams atsparaus su imunitetu susijusio kolito atveju reikia apsvarstyti galimybę kartu su kortikosteroidu skirti kito imunosupresanto. Klinikinių tyrimų metu tais atvejais, kai nebuvo kontraindikacijų, papildomai skirta viena 5 mg/kg infliksimabo dozė. Infliksimabo negalima skirti įtarus virškinimo trakto perforaciją arba sepsį (žr. infliksimabo „Preparato charakteristikų santrauką“).

Su imunitetu susijęs kolitas

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys

Vartojant ipilimumabą kartu su nivolumabu, pastebėta stipraus viduriavimo ar kolito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimo viduriavimo ir kitų kolito simptomų, pvz., pilvo skausmo ir gleivių ar kraujo išmatose. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 4 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą ir paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 3 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą ir paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą. Jeigu viduriavimas arba kolitas nepraeitų, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą bei visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą.

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys

Buvo su ipilimumabo ir nivolumabo deriniu susijusių sunkaus pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų, įskaitant mirtinus (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar neatsiranda pneumonito požymių ir simptomų, t.y. radiologinių pokyčių (pvz., židininis šlifuoatą stiklą primenantis pritrimimas, infiltracijos dėmės), dusulys ar hipoksija. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Jei pasireikštų 3 ar 4 laipsnio pneumonitas, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą.

Jei pasireikštų 2 laipsnio (simptominis) pneumonitas, reikia laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą bei visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą.

Su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis

Ipilimumabo monoterapija

Vartojant ipilimumabą pasireikšdavo sunkus su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis. Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie mirties dėl kepenų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai MDX010-20 tyrimo metu, vidutinio sunkumo, sunkus ar mirtinas (2-5 laipsnio) su imunitetu susijęs toksinis poveikis kepenims pasireiškė praėjus 3-9 savaitėms nuo gydymo pradžios. Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, šie sutrikimai praeidavo per 0,7-2 savaites.

Prieš kiekvienos ipilimumabo dozės vartojimą reikia patikrinti kepenų transaminazių ir bilirubino koncentraciją, kadangi ankstyvi laboratoriniai pokyčiai gali rodyti prasidedantį su imunitetu susijusį hepatitą (žr. 4.2 skyrių). Kepenų funkcijos rodikliai gali būti padidėję nesant klinikinių simptomų. Nustačius AST ir ALT arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia atlikti tyrimus, kad būtų galima atmesti kitas galimas kepenų pažeidimo priežastis (infekcijas, naviko progresavimą ar kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį) ir stebėti šiuos rodiklius, kol toksinis poveikis praeis. Atlikus pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis, kepenų biopsijas, rasta ūminio uždegimo požymių (neutrofilų, limfocitų ir makrofagų).

Nustačius, 2 laipsnio transaminazių arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia atidėti kitą ipilimumabo dozę ir stebėti kepenų funkcijos rodiklius, kol sutrikimai praeis. Rodikliams normalizavus, ipilimumabo vartojimą galima tęsti (žr. 4.2 skyrių).

Nustačius, 3 arba 4 laipsnio transaminazių arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių) ir nedelsiant skirti sisteminio veikimo kortikosteroido didelėmis dozėmis (pvz., 2 mg/kg metilprednizolono per parą arba atitinkamą kito preparato dozę) į veną. Tokių pacientų kepenų funkcijos rodiklius reikia stebėti tol, kol jie

sunormalės. Praėjus simptomams ir kepenų funkcijos rodikliams pradėjus stabiliai normalizuotis arba pasidarius kaip iki gydymo, sprendimas dėl kortikosteroido dozės mažinimo priimamas atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Dozės mažinimas iki visiško vartojimo nutraukimo turi trukti bent 1 mėn. Jeigu mažinant dozę padidėja kepenų funkcijos rodikliai, galima padidinti kortikosteroido dozę ir paskui ją mažinti lėčiau.

Jeigu reikšmingam kepenų funkcijos rodiklių padidėjimui mažinti kortikosteroidai neveiksmingi, galima svarstyti kito imunosupresanto vartojimo kartu tikslingumą. Klinikinių tyrimų metu jei organizmas nereagavo į gydymą kortikosteroidu arba jei kepenų funkcijos rodikliai padidėjo mažinant kortikosteroido dozę ir paskui nereagavo į jos padidinimą, buvo skiriama mikofenolato mofetilo (žr. mikofenolato mofetilo „Preparato charakteristikų santrauką“).

Ipilimumabas kartu su nivolumabu

Pastebėta sunkaus hepatito atvejų kartu vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų hepatito simptomų ir požymių, pvz., transaminazių aktyvumo ir bendro bilirubino koncentracijos padidėjimo. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 3 arba 4 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendros bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą. Jeigu šie laboratoriniai rodmenys išliktų padidėję, reikia paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą bei visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą.

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Svarstant ipilimumabo arba ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimo galimybę pacientui, kuriam vartojant kurio nors kito imunitetą stimuliuojančio vaistinio preparato nuo vėžio buvo pasireikšusi sunki arba gyvybei pavojinga odos nepageidaujama reakcija, būtina taikyti atsargumo priemonės.

Ipilimumabo monoterapija

Vartojant ipilimumabą pasireikšdavo sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, galimai susijusių su imunitetu. Gauti pranešimai apie retus toksinės epidermio nekrolizės (TEN) (įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą) atvejus, iš kurių, kai kurie baigėsi mirtimi. Klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką taip pat gauta pranešimų apie retai pasitaikančią reakciją į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) (žr. 4.8 skyrių).

DRESS pasireiškia išbėrimu, eozinofilija ir vienu ar daugiau iš šių sutrikimų: karščiavimas, limfadenopatija, veido edema, vidaus organų (kepenų, inkstų, plaučių) pažeidimas. DRESS latentinis periodas gali būti ilgas (ši liga gali pasireikšti praėjus 2-8 savaitėms po vaistinio preparato pavartojimo).

Ipilimumabo sukeltas išbėrimas ir niežulys paprastai būdavo lengvas arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio) ir palengvėdavo nuo simptominio gydymo. Pacientams, vartojusiems 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai MDX010-20 tyrimo metu, laikotarpio iki vidutinio sunkumo ar sunkių ar mirtinų (2-5 laipsnio) odos nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo trukmės mediana buvo 3 savaitės (diapazonas – 0,9-16 savaičių) nuo gydymo pradžios. Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, dauguma (87 %) atvejų šie sutrikimai praeidavo, o laikotarpio nuo jų pasireiškimo iki praėjimo mediana buvo 5 savaitės (diapazonas – 0,6-29 savaitės).

Ipilimumabo sukeltą išbėrimą ir niežulį reikia gydyti priklausomai nuo jo sunkumo. Jeigu išbėrimas yra lengvas arba vidutinio (1 ar 2 laipsnio) sunkumo, galima toliau vartoti ipilimumabą kartu pradėjus simptominių gydymą (pvz., antihistamininiais vaistinėmis preparatais). Jeigu lengvas ar vidutinio sunkumo išbėrimas arba lengvas niežulys išlieka 1-2 savaites ir nepalengvėja nuo vietinio veikimo kortikosteroidų, tai reikia pradėti gydymą geriamaisiais kortikosteroidais (pvz., 1 mg/kg prednizono arba atitinkama kito preparato doze 1 kartą per parą).

Jeigu pasireiškė sunkus (3 laipsnio) išbėrimas, reikia atidėti eilinę ipilimumabo dozę. Jeigu pradiniai simptomai palengvėja iki lengvų (1 laipsnio) arba praeina, ipilimumabo vartojimą galima tęsti (žr. 4.2 skyrių).

Pasireiškus labai sunkiam (4 laipsnio) išbėrimui arba sunkiam (3 laipsnio) niežuliui, reikia nedelsiant visam laikui nutraukti ipilimumabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių) ir skirti sisteminio veikimo kortikosteroidų didelėmis dozėmis (pvz., 2 mg/kg metilprednizolono per parą) į veną. Praėjus išbėrimui ar niežuliui sprendimas dėl kortikosteroido dozės mažinimo priimamas atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Dozės mažinimas iki visiško vartojimo nutraukimo turi trukti bent 1 mėn.

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys

Vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį, užfiksuota sunkaus išbėrimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireiškų 3 laipsnio išbėrimas reikia laikinai, o jeigu 4 laipsnio – visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą. Sunkų išbėrimą reikia gydyti didele (atitinkančia nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą) kortikosteroido doze.

Buvo retų SJS ir TEN atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini. Jei atsirastų SJS arba TEN simptomų ar požymių, būtina nutraukti gydymą ipilimumabo ir nivolumabo deriniu bei nusiųsti pacientą į specializuotą įstaigą ištyrimui ir gydymui. Jei ipilimumabo ir nivolumabo derinį vartojančiam pacientui pasireiškė SJS arba TEN, rekomenduojama visam laikui nutraukti šį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijusios neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Ipilimumabo monoterapija

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkių su imunitetu susijusių neurologinių nepageidaujamų reakcijų. Klinikinių tyrimų metu užfiksuota mirties dėl Guillain-Barré sindromo atvejų. Gauta pranešimų apie panašią su sunkiosios miastenijos simptomų pasireiškimą (žr. 4.8 skyrių). Be to, gali pasireikšti raumenų silpnumas, sensorinė neuropatija.

Be aiškos priežasties pasireiškusių motorinę neuropatiją, raumenų silpnumą ar sensorinę neuropatiją, kurie trunka ilgiau kaip 4 dienas, būtina ištirti ir atmesti neuždegiminių priežasčių (pvz., ligos progresavimo, infekcijų, metabolinių sindromų, kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikio) galimybę. Jeigu pasireiškė vidutinio sunkumo (2 laipsnio) neuropatija (motorinė su sensorine arba be jos), tikėtina susijusi su ipilimumabu, reikia atidėti kitą jo dozę. Jeigu neurologiniai simptomai pasidaro tokie kaip iki gydymo, ipilimumabo vartojimą galima tęsti (žr. 4.2 skyrių).

Pasireiškus sunkiai (3 ar 4 laipsnio) sensorinei neuropatijai ir įtarus, kad ji susijusi su ipilimumabu, reikia visam laikui nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Tokiu atveju reikia gydyti pagal institucijos sensorinės neuropatijos gydymo rekomendacijas ir nedelsiant skirti kortikosteroidų didelėmis dozėmis (pvz., 2 mg/kg per parą metilprednizolono) į veną.

Progresuojančius motorinės neuropatijos požymius reikia laikyti susijusiais su imunitetu ir atitinkamai gydyti. Pasireiškus sunkiai (3 ar 4 laipsnio) motorinei neuropatijai (nepriklausomai nuo priežasties), reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų disfunkcija

Ipilimumabas kartu su nivolumabu

Pastebėta sunkaus nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo atvejų vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų nefrito ar inkstų funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Daugumai pacientų būna besimptomis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas. Būtina atmesti su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 4 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 arba 3 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei paskirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą bei visam laikui nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą.

Su imunitetu susijusi endokrinopatija

Ipilimumabo monoterapija

Ipilimumabas gali sukelti endokrininės sistemos organų uždegimą, pasireiškiantį hipofizitu, hipopituitarizmu, antinksčių nepakankamumu, hipotiroze, 1 tipo cukriniu diabetu ir diabetine ketoacidoze (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius) bei galintį sukelti nespecifinių simptomų, kurie gali būti panašūs į atsiradusius dėl kitų priežasčių, pvz., metastazių kepenyse ar pagrindinės ligos. Dažniausi klinikiniai reiškiniai yra galvos skausmas ir nuovargis. Kiti galimi simptomai yra regos laukų defektai, elgesio pokyčiai, elektrolitų koncentracijos sutrikimai ir hipotenzija. Būtina ištirti, ar pasireiškusių simptomų priežastis nėra antinksčių krizė. Su ipilimumabu susijusios endokrinopatijos klinikinės patirties yra nedaug.

Pacientams, MDX010-20 tyrimo metu vartojusiems 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai, laikotarpio iki nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios (2-4 laipsnio) su imunitetu susijusios endokrinopatijos pasireišimo diapazonas buvo nuo 7 iki beveik 20 savaičių nuo gydymo pradžios. Klinikinių tyrimų metu stebėtai su imunitetu susijusiai endokrinopatijai gydyti paprastai būdavo veiksmingas gydymas imunosupresantais ir pakeičiamasis gydymas hormonais.

Jeigu yra antinksčių krizės požymių, pvz., sunki dehidracija, hipotenzija arba šokas, rekomenduojama nedelsiant leisti į veną kortikosteroidų, turinčių mineralokortikoidinio aktyvumo. Be to, reikia ištirti, ar nėra sepsio arba infekcijos. Jei yra antinksčių nepakankamumo požymių, tačiau antinksčių krizės nėra, svarstytinas tolesnių tyrimų, įskaitant laboratorinius ir vizualizacijos tyrimus, tikslingumas. Laboratorinių endokrininės funkcijos tyrimų duomenis galima vertinti paėmus mėginius prieš skiriant kortikosteroidų. Jeigu vizualizacijos ar laboratorinių hipofizės endokrininės funkcijos tyrimų duomenys yra nenormalūs, rekomenduojama skirti trumpą didelių kortikosteroidų dozių (pvz., po 4 mg deksametazono kas 6 val. arba atitinkamą kito preparato dozę) kursą pažeistos liaukos uždegimui gydyti. Be to, reikia atidėti kitą ipilimumabo dozę (žr. 4.2 skyrių). Kol kas nežinoma, ar gydymas kortikosteroidais sugrąžina liaukos funkciją. Be to, reikia pradėti tinkamą pakeičiamąjį gydymą hormonais, kurio poreikis gali būti ilgalaikis.

Pasireiškus simptominiam cukriniam diabetui, reikia laikinai sustabdyti ipilimumabo vartojimą ir prirėkus pradėti pakeičiamąjį gydymą insulinu. Būtina toliau reguliariai tirti glikemiją, kad pakeičiamasis gydymas insulinu būtų tinkamas. Jeigu cukrinis diabetas kelia pavojų gyvybei, ipilimumabo vartojimą reikia baigti visam laikui.

Suregulavus simptomus ar laboratorinius pokyčius ir pastebėjus bendros paciento būklės pagerėjimą, ipilimumabo vartojimą galima tęsti nuo kitos numatytos dozės, o sprendimas dėl kortikosteroido dozės

mažinimo priimamas atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Jo dozės mažinimas iki visiško vartojimo nutraukimo turi trukti bent 1 mėn.

Ipilimumabas kartu su nivolumabu

Pastebėta sunkių endokrinopatijų, t.y. hipotirozės, hipertirozės, antinksčių nepakankamumo (įskaitant antrinę antinksčių žievės nepakankamumą), hipofizito (įskaitant hipopituitarizmą), cukrinio diabeto ir diabetinės ketoacidozės atvejų vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį (žr. 4.8 skyrių).

Būtina tirti pacientus dėl galimų endokrinopatijų klinikinių požymių ir simptomų, hiperglikemijos bei skydliaukės funkcijos pokyčių (pradedant gydyti, periodiškai gydymo metu ir, atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pagal poreikį). Gali pasireikšti nuovargis, galvos skausmas, psichikos pokyčių, pilvo skausmas, neįprastas tuštinimasis ir hipotenzija arba nespėcifiinių simptomų, kurie gali būti panašūs į atsiradusius dėl kitos priežasties, pvz., metastazių smegenyse arba pačios ligos. Nenustačius kitos priežasties, endokrinopatijų požymius ir simptomus reikia laikyti susijusiais su imunitetu.

Jeigu pasireikštų simptominė hipotirozė, būtina laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonu. Jeigu pasireikštų simptominė hipertirozė, būtina laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei, jei reikia, skirti skydliaukę slopinančio vaistinio preparato. Įtarus ūminį skydliaukės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą (jei jo reikėjo). Būtina toliau tirti skydliaukės funkciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamojo gydymo hormono dozė. Jei pasireikštų gyvybei pavojinga hipertirozė arba hipotirozė, gydymą ipilimumabo ir nivolumabo deriniu reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu pasireikštų simptominis 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas, būtina laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą bei, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą fiziologine kortikosteroido doze. Jei pasireikštų sunkus (3 laipsnio) arba gyvybei pavojingas (4 laipsnio) antinksčių nepakankamumas, gydymą ipilimumabo ir nivolumabo deriniu reikia nutraukti visam laikui. Būtina toliau tirti antinksčių funkciją ir hormonų koncentracijas, kad pakeičiamajam gydymui būtų vartojama tinkama kortikosteroido dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis 2 arba 3 laipsnio hipofizitas, būtina laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį hormoninį gydymą. Įtarus ūminį hipofizės uždegimą, taip pat reikia apsvarstyti poreikį skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą (jei jo reikėjo). Jei pasireikštų gyvybei pavojingas (4 laipsnio) hipofizitas, gydymą ipilimumabo ir nivolumabo deriniu reikia nutraukti visam laikui. Būtina toliau tirti hipofizės funkciją ir hormonų koncentraciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirto hormono dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis diabetas, būtina laikinai nutraukti ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą insulinu. Būtina toliau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, kad būtų vartojama tinkama insulino dozė. Jei pasireikštų gyvybei pavojingas cukrinis diabetas, gydymą ipilimumabo ir nivolumabo deriniu reikia nutraukti visam laikui.

Su infuzija susijusios reakcijos

Ipilimumabo monoterapija ir derinys su nivolumabu

Ipilimumabo ir jo derinio su nivolumabu klinikinių tyrimų metu nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus sunkiai ar gyvybei pavojingai su infuzija susijusiai reakcijai, reikia nutraukti infuziją (tiek vartojant vien ipilimumabą, tiek jo derinį su nivolumabu) ir atitinkamai gydyti. Pasireiškus lengvai arba vidutinio sunkumo su infuzija susijusiai reakcijai, galima toliau gydyti ipilimumabu ar jo deriniu su nivolumabu atidžiai stebint paciento būklę ir skiriant premedikaciją pagal vietines su infuzija susijusių reakcijų profilaktikos metodikas.

Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Ipilimumabo monoterapija

Vartojant 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai MDX010-20 tyrimo metu, pasireiškė šių nepageidaujamų reakcijų, įtariamai susijusių su imunitetu: uveitas, eozinofilija, padidėjusi lipazės koncentracija ir glomerulonefritas. Be to, MDX010-20 tyrimo metu 3 mg/kg ipilimumabo kartu su gp100 peptido vakcina vartojusiems pacientams pasireiškė iritas, hemolizinė anemija, amilazės koncentracijos padidėjimas, daugelio organų nepakankamumas ir pneumonitas. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie Vogt-Koyanagi-Harada sindromo, sunkios tinklainės atšokos ir neinfekcinio cistito atvejus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Jeigu šios reakcijos yra sunkios (3 ar 4 laipsnio), gali tekti nedelsiant gydyti didelėmis sisteminio poveikio kortikosteroidų dozėmis ir nutraukti ipilimumabo vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus su ipilimumabu susijusiam uveitui, iritui, sunkiai tinklainės atšokai ar episkleritui, esant reikalui svarstytinas kortikosteroidų akių lašų vietinio vartojimo tikslingumas. Buvo pranešta apie laikiną regėjimo praradimą pacientams, kuriems pasireiškė su ipilimumabo vartojimu susijęs akių uždegimas.

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pranešta apie solidinio organo atmetimą ipilimumabu gydomiems pacientams. Gydymas ipilimumabu gali padidinti atmetimo riziką pacientams, kuriems persodinti solidiniai organai. Šiems pacientams reikia atsižvelgti į gydymo ipilimumabu naudą ir galimo organo atmetimo riziką.

Ipilimumabo monoterapija ir deriniai su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais

Hemofagocitinės limfocitocitozės (HLH) atvejų buvo pastebėta vartojant ipilimumabo monoterapiją ir vartojant ipilimumabo derinį su PD-1 arba PD-L1 inhibitoriais (įskaitant nivolumabą). Ipilimumabo monoterapiją arba derinį su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais reikia skirti atsargiai. Jei HLH yra patvirtinta, tai ipilimumabo arba ipilimumabo derinio su PD-1 ar PD-L1 inhibitoriais vartojimas turi būti nutrauktas ir skirtas gydymas nuo HLH.

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys

Mažiau kaip 1 % pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių įvairias ipilimumabo ir nivolumabo derinio dozes įvairiems navikams gydyti, užfiksuota šių imuninių nepageidaujamų reakcijų: pankreatitas, uveitas, demielinizacija, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir atitraukiamojo nervo paralizą), Guillain-Barré sindromas, generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, aseptinis meningitas, encefalitas, gastritas, sarkoidozė, duodenitas, miozitas, miokarditas, rabdomiolizė ir mielitas. Poregistracinio stebėjimo metu pranešta apie Vogt-Koyanagi-Harada sindromo, sunkios tinklainės atšokos ir neinfekcinio cistito atvejus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Buvo pranešta apie laikiną regėjimo praradimą pacientams, kuriems pasireiškė su ipilimumabo vartojimu susijęs akių uždegimas.

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai ištirti pacientą, kad būtų nustatyta jos etiologija ar atmetos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos intensyvumą, prireikus laikinai nutraukiamas ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimas ir skiriama kortikosteroido. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti ipilimumabo ir nivolumabo deriniu, prieš tai palaipsniui nutraukus kortikosteroido vartojimą. Jeigu kuri nors sunki su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą.

Vartojant ipilimumabą kartu su nivolumabu, buvo miotoksinio poveikio (miozito, miokardito ir rabdomiolizės) atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini. Jei pacientui atsiranda miotoksinio poveikio požymių ir simptomų, jį būtina atidžiai stebėti bei nedelsiant nusiųsti specialisto ištyrimui ir gydymui. Atsižvelgiant į miotoksinio poveikio sunkumą, būtina laikinai arba visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti tinkamą gydymą.

Miokardito diagnozei nustatyti reikalingas didelis įtarimo indeksas. Pacientai, kuriems yra širdies ar širdies ir plaučių sutrikimų simptomų, turi būti ištirti dėl galimo miokardito. Jei įtariamasis miokarditas, nedelsiant turi būti skiriama didelė dozė steroidų (nuo 1 iki 2 mg/kg prednizono per parą arba nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą) ir skiriama skubi kardiologo konsultacija atliekant

diagnostinį ištyrimą pagal dabartines klinikines gaires. Kai nustatoma miokardito diagnozė, reikia laikinai arba visam laikui nutraukti ipilimumabo derinio su nivolumabu vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Ligai specifinės atsargumo priemonės

Melanoma

Pacientai, sirgę akių melanoma, pirmine CNS melanoma ar turėję aktyvių metastazių smegenyse, į MDX010-20 tyrimą nebuvo įtraukti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai su akių melanoma nebuvo įtraukti į CA184-169 klinikinį tyrimą. Tačiau pacientai su metastazėmis smegenyse buvo įtraukti į šį tyrimą, jei jiems nebuvo neurologinių simptomų susijusių su metastazavusių smegenų pažeidimais ir jei jiems nereikėjo skirti arba nebuvo skirtas sisteminis gydymas kortikosteroidais 10 dienų iki gydymo ipilimumabu pradžios (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatyta akių melanoma, aktyvių smegenų metastazių ir prieš tai gydyti ipilimumabu, nebuvo įtraukti į CA184070 vaikų tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kuriems nustatyta akių melanoma, aktyvių smegenų metastazių ir prieš tai gydyti vaistiniaisi preparatais veikiančiais į CTLA-4, PD-1, PD-L1 arba CD137, nebuvo įtraukti į CA184070 vaikų tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Į ipilimumabo derinio su nivolumabu klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta pacientų, kurių pradinė fizinė būklė buvo ≥ 2 balų, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse, sergančių autoimuninėmis ligomis ir iki tyrimo vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų. Į melanomos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta akių ar gyslainės melanoma sergančių pacientų. Duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Ilgesnis PFS vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį, palyginus su nivolumabo monoterapija, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai. Pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška didelė (PD L1 $\geq 1\%$), vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį ir vien nivolumabą nustatytas panašiai pailgėjęs OS. Prieš skiriant šį vaistinių preparatų derinį, gydytojai patartina kruopščiai ištirti paciento ir naviko savybes bei palyginti ipilimumabo ir nivolumabo derinio bei nivolumabo monoterapijos naudą ir toksiškumą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimas greitai progresuojančia melanoma sergantiems pacientams.

Prieš pradėdami gydyti greitai progresuojančią ligą gydytojai turi įvertinti, kad ipilimumabo derinio su nivolumabu poveikis pasireiškia ne iš karto (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų ląstelių karcinoma

Į ipilimumabo derinio su nivolumabu klinikinius tyrimus neįtraukta pacientų, tuo metu ar anksčiau turėjusių metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių teko vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šioms pacientų populiacijoms ipilimumabo kartu su nivolumabu skiriama atsargiai, kruopščiai ir individualiai įvertinus potencialių naudos ir rizikos santykį.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

Į pagrindinį pirmaeilį NSLPV gydymo tyrimą neįtraukta pacientų, sergančių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga, medicininės būklės, kurioms reikalinga sisteminė imunosupresija, turinčių aktyvių (negydytų) metastazių smegenyse, kuriems anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas dėl išplitusios ligos ir turinčių jautrumą didinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams duomenų yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Jiems ipilimumabas derinyje su nivolumabu ir chemoterapija skiriamas atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Piktybinė pleuros mezotelioma

Į pirmaeilio PPM gydymo pagrindinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurie sirgo pirmine pilvaplėvės, perikardo, sėklidžių arba tunica vaginalis mezotelioma, intersticine plaučių liga, aktyvia autoimunine liga, sisteminio poveikio imunosupresantais gydyta liga arba turėjo metastazių galvos smegenyse (išskyrus atvejį, kai atlikta chirurginė rezekcija arba taikyta stereotaksinė radioterapija ir nebuvo progresavimo per paskutinius 3 mėn. iki įtraukimo į tyrimą) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šioms pacientų populiacijoms ipilimumabo kartu su nivolumabu skiriama atsargiai, kruopščiai ir individualiai įvertinus potencialių naudos ir rizikos santykį.

dMMR ar MSI-H storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

Į dMMR ar MSI-H metastazavusio STŽV klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė fizinė būklė įvertinta ≥ 2 , turėjusių aktyvių metastazių galvos smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo ir ipilimumabo derinio skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma

Į SPLK klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė fizinė būklė įvertinta ≥ 2 , jei tuo metu ar anksčiau nustatyta metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ar tokiomis ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio imuniteto slopinimo, arba esant didelei kraujavimo ar fistulės rizikai dėl akivaizdžios stemplės naviko invazijos į šalia esančius organus (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo ir ipilimumabo derinio skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

Tiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinio poveikį taikant pirmaeilį SPLK gydymą, per 4 mėn. ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientų mirė daugiau negu chemoterapijos. Prieš pradėdami gydyti pacientus, kurių prognozė prastesnė ir (arba) liga agresyvi, gydytojai turi įvertinti tai, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinio poveikis pasireiškia lėtai (žr. 5.1 skyrių).

Hepatoceliulinė karcinoma

Į HCK klinikinį tyrimą neįtraukti pacientai, kurių pradinė funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta ≥ 2 balais, kuriems anksčiau atlikta kepenų transplantacija, kuriems buvo kepenų liga (C klasės pagal *Child-Pugh*), kuriems buvo aktyvių metastazių smegenyse, hepatinė encefalopatija (per 12 mėnesių nuo randomizacijos), kliniškai reikšmingas ascitas, ŽIV infekcija arba aktyvi hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) arba HBV ir hepatito D viruso (HDV) infekcija, kurie sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis ar kurių būklė buvo tokia, kad reikėjo vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). HCK sergančių pacientų, kuriems yra B klasės pagal *Child-Pugh* kepenų liga, duomenų yra nedaug. Nesant duomenų ipilimumabo derinys su nivolumabu, paskui tik nivolumabas šioms populiacijoms skiriamas atsargiai, tik kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

Per pirmus 6 mėn. iš HCK sergančių pacientų ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientų mirė daugiau negu lenvatinibo arba sorafenibo grupės pacientų. Su prasta prognoze gali būti susijusi didesnė mirties rizika. Gydytojai turi atsižvelgti į šią riziką prieš skirdami ipilimumabo ir nivolumabo derinį pacientams, kurių prognozė prastesnė.

Pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis

Pacientai, kurių anamnezėje yra autoimuninė liga (išskyrus vitiligą ir tinkamai kontroliuojamus endokrininius nepakankamumus, pvz., hipotirozę), įskaitant tuos, kuriems dėl aktyvios autoimuninės ligos arba transplantuotam organui apsaugoti reikia gydymo sisteminio veikimo imunosupresantais, klinikinių tyrimų metu nebuvo tirti. Ipilimumabas stiprina T ląstelių veiklą, sudaro sąlygas imuniniam atsakui (žr. 5.1 skyrių) ir gali trikdyti imunosupresantų poveikį, todėl gali paūmėti liga ar padidėti transplantato atmetimo rizika. Ipilimumabo negalima skirti sunkiomis aktyviomis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams, jeigu papildomas imuninės sistemos aktyvinimas gali sukelti pavojų

gyvybei. Kitiems pacientams, kurių anamnezėje yra autoimuninė liga, ipilimumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų galimos rizikos ir naudos santykį.

Pacientams, kurių dietoje kontroliuojamas natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 23 mg, o 40 ml flakone – 92 mg natrio, tai atitinka 1,15 % ir 4,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis dietoje.

Vartojimas kartu su vemurafenibu

I fazės tyrimo metu 3 mg/kg ipilimumabo vartojus kartu su 960 mg arba 720 mg vemurafenibo 2 kartus per parą, nustatytas nesimptominis 3 laipsnio transaminazių (ALT/AST > 5×VNR) ir bilirubino (bendrojo bilirubino > 3×VNR) koncentracijos padidėjimas. Remiantis šiais preliminariais duomenimis, ipilimumabo ir vemurafenibo kartu vartoti nerekomenduojama.

Nuoseklus vartojimas su vemurafenibu

2 fazės tyrime, nuoseklaus gydymo vemurafenibu metu, po to skiriant 10 mg/kg ipilimumabo, pacientams su BRAF mutuota metastazavusia melanoma, padaugėjo 3+ laipsnio odos nepageidaujamų reakcijų lyginant su gydymu vienu ipilimumabu. Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant ipilimumabo po vemurafenibo.

Vaikų populiacija

Nedaug, bet trumpalaikių saugumo duomenų yra ipilimumabą vartojant 12 metų ir vyresniems paaugliams.

Tik labai mažai duomenų yra jaunesniems kaip 12 metų vaikams. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams YERVOY vartoti negalima.

Prieš skiriant gydymą vienu ipilimumabu 12 metų ir vyresniems paaugliams, gydytojui patariama labai įdėmiai įvertinti kiekvieną pacientą atsižvelgiant į tai, kad duomenų yra nedaug ir į nustatytą ipilimumabo monoterapijos naudą ir toksiškumą vaikų populiacijai (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ipilimumabas – tai žmoginiai monokloniniai antikūnai, kurių nemetabolizuoja nei citochromo P450 fermentai (CYP), nei kiti vaistus metabolizuojantys fermentai.

Atliktas su CYP izofermentais (ypač CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ir CYP3A4) susijusios sąveikos progresavusia anksčiau negydyta melanoma sergančių pacientų organizme tyrimas (ipilimumabas buvo vartojamas atskirai arba kartu su chemoterapiniais vaistiniais preparatais – dakarbazinu ar paklitakselio ir karboplatinės deriniu). Klinikai reikšmingos farmakokinetinės ipilimumabo sąveikos su paklitakselio ir karboplatinės deriniu, dakarbazinu ar jo metabolitu (5-aminoimidazol, 4-karboksamidu) nenustatyta.

Kitokia sąveika

Kortikosteroidai

Prieš ipilimumabo vartojimą nereikėtų skirti sisteminio veikimo kortikosteroidų, kadangi jie gali trikdyti ipilimumabo farmakodinaminį poveikį ir mažinti jo veiksmingumą. Vis dėlto pradėjus ipilimumabo vartojimą galima skirti sisteminio veikimo kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų su imunitetu susijusiems nepageidaujamoms reakcijoms gydyti. Nėra nustatyta, kad sisteminio veikimo kortikosteroidai, pradėti vartoti po ipilimumabo, mažintų pastarojo veiksmingumą.

Antikoagulantai

Antikoagulantai didina kraujavimo virškinimo trakte riziką. Kraujavimas virškinimo trakte yra ipilimumabo nepageidaujama reakcija (žr. 4.8 skyrių), todėl pacientus, kuriems tenka kartu vartoti antikoagulantus, reikia atidžiai stebėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ipilimumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Žmogaus IgG1 praeina placentos barjerą. Galimas pavojus besivystančiam vaisiui nežinomas. YERVOY nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja veiksmingų kontracepcijos priemonių, išskyrus atvejus, kai laukiama klinikinė nauda yra didesnė už galimą pavojų.

Žindymas

Rasta labai maža ipilimumabo koncentracija *cynomolgus* beždžionių piene leidžiant joms šio vaistinio preparato nėštumo laikotarpiu. Nežinoma, ar ipilimumabo išsiskiria į motinos pieną. IgG į moters pieną paprastai išskiriama nedaug, jo biologinis prieinamumas yra mažas. Reikšmingos žindomo naujagimio ar kūdikio sisteminės ekspozicijos ir poveikio jam nereikėtų tikėtis. Vis dėlto dėl žindomam kūdikiui galimų nepageidaujamų reakcijų reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar YERVOY vartojimą atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Ipilimumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta, todėl ipilimumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

YERVOY gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargio (žr. 4.8 skyrių) pacientams reikia patarti, jog atsargiai vairuotų ir valdytų mechanizmus, kol įsitikins, kad ipilimumabas netrukdo to daryti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ipilimumabo monoterapija (žr. 4.2 skyrių)

a. Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų programos metu tiriant įvairių dozių vartojimą įvairiems navikams gydyti, ipilimumabą vartojo maždaug 10 000 pacientų. Jei kitaip nenurodyta, tai žemiau pateikiami duomenys gauti vartojant ipilimumabo 3 mg/kg dozę melanomos klinikinių tyrimų metu. 3 fazės MDX010-20 tyrimo metu dozių skaičiaus mediana buvo 4 (nuo 1 iki 4) (žr. 5.1 skyrių).

Vartojant ipilimumabą dažniausiai nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dėl sustiprėjusio ar per stipraus imuninės sistemos aktyvumo. Dauguma tokių reakcijų, įskaitant sunkias, praeidavo pradėjus atitinkamą gydymą ar nutraukus ipilimumabo vartojimą (kaip gydyti su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.4 skyriuje).

Pacientams, vartojusiems 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai MDX010-20 tyrimo metu, dažniausiai (≥ 10 % pacientų) pasireiškiosios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, išbėrimas, niežulys, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas ir pilvo skausmas. Dauguma jų buvo lengvos ar vidutinės (1 arba 2 laipsnio). Dėl nepageidaujamų reakcijų ipilimumabo vartojimą nutraukė 10 % pacientų.

b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, klinikinių tyrimų ir stebėjimų vaistui patekus į rinką metu nustatytos progresavusia melanoma sergantiems pacientams (n = 767) vartojant 3 mg/kg ipilimumabo dozes, pateikiamos 6 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemas ir dažnį. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis vaistiniam preparatui esant rinkoje). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis HLA-A2*0201 teigiamiems pacientams, vartojusiems ipilimumabą MDX010-20 tyrimo metu, buvo panašus kaip visos klinikinių tyrimų programos metu.

Išnagrinėjus bendrus anksčiau chemoterapiniais vaistiniais preparatais negydytų pacientų 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų (jų metu ipilimumabo vartojo 75 pacientai) duomenis, dviejų retrospektyvinių anksčiau negydytų pacientų stebėjimo tyrimų duomenis (N = 273 ir N = 157) ir CA184-169 (N = 362) tyrimo duomenis, nustatytas panašus ipilimumabo 3 mg/kg saugumas kaip anksčiau gydyta progresavusia melanoma sergantiems pacientams.

Pacientų, sergančių neoperuojama ar metastazavusia melanoma, kurie buvo gydomi ipilimumabu (3 mg/kg, stebint ne mažiau kaip 3 metus) ir įtraukti į tarptautinį, prospektyvinių, stebėjimo tyrimą CA184143 (N = 1151), saugumo duomenys buvo panašūs į praneštus atliekant ipilimumabo klinikinius progresavusios melanomos tyrimus.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos progresavusia melanoma sirgusiems pacientams, vartojusiems 3 mg/kg ipilimumabo^a

Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	sepsis ^b , šlapimo takų infekcija, kvėpavimo takų infekcija
Nedažnas	sepsinis šokas ^b , pneumonija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas	naviko skausmas
Nedažnas	paraneoplazinis sindromas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	anemija, limfopenija, trombocitopenija, neutropenija
Nedažnas	hemolizinė anemija ^b , eozinofilija
Nežinomas	hemofagocitinė limfohistiocitozė ^e
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	padidėjęs jautrumas
Labai retas	anafilaksinė reakcija
Nežinomas	persodinto solidinio organo atmetimas ^e
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas	hipopituitarizmas (įskaitant hipofizitą) ^c , hipotirozė ^c
Nedažnas	antinksčių nepakankamumas ^c , antrinis antinksčių nepakankamumas ^d , hipertirozė ^c , hipogonadizmas
Retas	autoimuninis tiroiditas ^d , tiroiditas ^d
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas
Dažnas	dehidratacija, hipokalemija, svorio netekimas, hiponatremija
Nedažnas	alkalozė, hipofosfatemija, naviko irimo sindromas, hipokalcemija ^d
Retas	1 tipo cukrinis diabetas (įskaitant diabetinę ketoacidozę) ^h

Psichikos sutrikimai	
Dažnas	konfūzinė būklė, depresija
Nedažnas	pakitusi psichinė būklė, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	periferinė sensorinė neuropatija, svaigulys, galvos skausmas, letargija, galvos nervų neuropatija, smegenų edema, periferinė neuropatija
Nedažnas	Guillain-Barré sindromas ^{b,c} , meningitas (aseptinis), autoimuninė centrinė neuropatija (encefalitas) ^d , sinkopė, ataksija, drebulys, mioklonija, dizartrija
Retas	generalizuota miastenija ^d
Nežinomas	mielitas
Akių sutrikimai	
Dažnas	neryškus matymas, akies skausmas
Nedažnas	uveitas ^c , kraujavimas į stiklakūnį, iritas ^c , akies edema ^d , blefaritas ^d , sumažėjęs regos aštrumas, svetimkūnio akyse pojūtis, konjunktyvitas
Retas	Vogt-Koyanagi-Harada sindromas ^e , sunki tinklainės atšoka
Širdies sutrikimai	
Dažnas	aritmija, prieširdžių virpėjimas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	hipotenzija, paraudimas priplūdus kraujo, karščio pylimas
Nedažnas	vaskulitas, angiopatija ^b , periferinė išemija, ortostatinė hipotenzija
Retas	temporalinis arteritas ^d
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	dusulys, kosulys, alerginė sloga
Nedažnas	kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo distreso sindromas ^b , plaučių infiltracija, plaučių edema, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas ^c , vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas
Dažnas	kraujavimas virškinimo trakte, kolitas ^{b,c} , reflukso iš skrandžio į stemplę liga, gleivinės uždegimas ^d , gastroenteritas, stomatitas
Nedažnas	virškinimo trakto perforacija ^{b,c} , storosios žarnos perforacija ^{b,c} , žarnų perforacija ^{b,c} , peritonitas ^b , divertikulitas, pankreatitas, enterokolitas, skrandžio opa, storosios žarnos opa, ezofagitas, žarnų nepraeinamumas ^d , proktitas ^d
Retas	egzokrininis kasos nepakankamumas, celiakija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	sutrikusi kepenų funkcija
Nedažnas	kepenų nepakankamumas ^{b,c} , hepatitas, hepatomegalija, gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	išbėrimas ^c , niežulys ^c
Dažnas	dermatitas, eritema, vitiligas, dilgėlinė, egzema ^d , alopecija, prakaitavimas naktį, sausa oda
Nedažnas	toksinė epidermio nekrolizė ^{b,c} , leukocitoklastinis vaskulitas, odos eksfoliacija, pakitusi plaukų spalva ^d
Retas	daugiaformė eritema ^d , psoriazė ^d , reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) ^d
Nežinomas	pemfigoidas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	skeleto ir raumenų skausmas ^f
Dažnas	artralgija, mialgija, raumenų spazmai, artritas
Nedažnas	reumatinė polimialgija, miozitas ^d , raumenų silpnumas ^d
Retas	polimiozitas ^d

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	inkstų nepakankamumas ^b
Nedažnas	glomerulonefritas ^c , autoimuninis nefritas ^d , inkstų kanalėlių acidozė, hematurija ^d , neinfekcinis cistitas ^g , proteinurija ^d
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	amenorėja
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, reakcija injekcijos vietoje, karščiavimas, edema, skausmas
Dažnas	šaltkrėtis, astenija, panašus į gripą negalavimas ^d
Nedažnas	daugelio organų nepakankamumas ^{b,c} , sisteminės uždegiminės reakcijos sindromas ^d , su infuzija susijusi reakcija
Tyrimai	
Dažnas	padidėjusi alanino aminotransferazės koncentracija ^c , padidėjusi aspartato aminotransferazės koncentracija ^c , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ^d , padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, padidėjusi lipazės koncentracija ^c
Nedažnas	padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas kraujyje ^d , padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi skydliaukės stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje, sumažėjusi kortizolio koncentracija kraujyje, sumažėjusi kortikotropino koncentracija kraujyje, padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje ^c , teigiama antikūnų prieš branduolius reakcija ^d , sumažėjusi testosterono koncentracija kraujyje
Retas	sumažėjusi skydliaukės stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje ^d , sumažėjusi tiroksino koncentracija ^d , nenormali prolaktino koncentracija kraujyje ^d

6 lentelėje nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažniui įtakos galėjo turėti ne vien ipilimumabas, bet ir gretutinės ligos.

- ^a Dažniai apskaičiuoti remiantis bendrais 9 klinikinių tyrimų, kurių metu tirtas 3 mg/kg ipilimumabo dozės vartojimas melanomai gydyti, duomenimis.
- ^b Buvo mirties atvejų.
- ^c Daugiau informacijos apie šias galimai uždegimines nepageidaujamias reakcijas pateikiama skyrelyje „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyriuje. Ten daugiausia pateikiami duomenys, gauti 3 fazės tyrimo MDX010-20 metu.
- ^d Nustatant dažnį, atsižvelgta ne vien į 9 baigtų melanomos klinikinių tyrimų, bet ir kitus duomenis.
- ^e Reiškiny, apie kurį duomenų gauta po vaistinio preparato pateikimo į rinką (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- ^f Skeleto ir raumenų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų diskomfortą, mialgiją, kaklo skausmą, galūnės skausmą ir stuburo skausmą.
- ^g Pranešta klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką.
- ^h 1 tipo cukrinis diabetas, kuris gali būti susijęs su diabetine ketoacidoze.

Melanomos klinikinių tyrimų metu kitokias ipilimumabo dozes (mažesnes ar didesnes kaip 3 mg/kg) vartojusiems pacientams užfiksuota ir kitų, 6 lentelėje nenurodytų nepageidaujamų reakcijų. Šios papildomos reakcijos pasireiškė mažiau kaip < 1 % pacientų nebent būtų nurodyta kitaip: meningizmas, miokarditas, perikardo efuzija, kardiomiopatija, autoimuninis hepatitas, mazginė eritema, autoimuninis pankreatitas, hiperpituitarizmas, hipoparatirozė, infekcinis peritonitas, episkleritas, skleritas, Raynaud fenomenas, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, citokinių išsiskyrimo sindromas, sarkoidozė, sumažėjęs gonadotropino kiekis kraujyje, leukopenija, policitemija, limfocitozė, akių miozitas ir neurosensorinis dalinis klausos netekimas.

CA184-169 (N = 362) klinikiniame tyrime bendras 3 mg/kg ipilimumabo saugumo profilis atitiko nustatytą ipilimumabui, kuris yra skiriamas pacientams gydyti progresavusią melanomą.

Ipilimumabo ir nivolumabo derinys (su chemoterapija arba be jos) (žr. 4.2 skyrių)

a. Saugumo duomenų santrauka

Prieš pradėdant gydyti ipilimumabo deriniu su kitais vaistiniais preparatais, reikia susipažinti ir su kito (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) preparato charakteristikų santrauka (PCS). Norėdami gauti daugiau informacijos apie kitų vaistinių preparatų, vartojamų kartu su ipilimumabu, saugumo duomenis, žr. atitinkamą PCS.

Įvairių tipų navikų (n = 2626), gydytų nivolumabo ir ipilimumabo deriniu (su chemoterapija arba be jos) ir kurių minimalus stebėjimo laikotarpis svyravo nuo 6 iki 47 mėnesių, jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotos dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo nuovargis (47 %), viduriavimas (35 %), išbėrimas (37 %), pykinimas (27 %), niežėjimas (29 %), raumenų ir skeleto skausmas (26 %), karščiavimas (23 %), sumažėjęs apetitas (22 %), kosulys (21 %), pilvo skausmas (18 %), vėmimas (18 %), vidurių užkietėjimas (18 %), artralgija (18 %), dusulys (17 %), hipotirozė (16 %), galvos skausmas (15 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (13 %), edema (13 %) ir svaigulys (10 %). 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 66 % ipilimumabo ir nivolumabo derinio (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų; 1,0 % mirtinų nepageidaujamų reakcijų buvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Nuovargio (62 %), išbėrimo (57 %), viduriavimo (52 %), pykinimo (42 %), niežulio (40 %), piroksijos (36 %) ir galvos skausmo (26 %) dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį melanomai gydyti vartojusių pacientų grupėje nei nivolumabo su ipilimumabu derinio (su chemoterapija arba be jos) jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotas dažnis. Pacientams, gydytiems 360 mg nivolumabo, 1 mg/kg ipilimumabo ir chemoterapijos deriniu NSLPV gydyti, anemijos (32 %) ir neutropenijos (15 %) atvejų dažnis buvo $\geq 10\%$ didesnis negu dažniai, užfiksuoti gydymo nivolumabo su ipilimumabu deriniu (su chemoterapija arba be jos) jungtinėje duomenų bazėje.

b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

7 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, remiantis bendrais pacientų, gydytų ipilimumabo ir nivolumabo deriniu (su chemoterapija arba be jos) (n = 2626), duomenimis ir duomenimis po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant ipilimumabo derinį su kitais vaistiniais preparatais

Derinys su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos)	
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnas	pneumonija, bronchitas, konjuktyvitas
Retas	aseptinis meningitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	anemija ^{b,i} , trombocitopenija ^b , leukopenija ^b , limfopenija ^b , neutropenija ^b
Dažnas	eozinofilija
Nedažnas	febrilinė neutropenija
Nežinomas	hemofagocitinė limfohistiocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą), padidėjęs jautrumas
Retas	sarkoidozė
Nežinomas	persodinto solidinio organo atmetimas ^f
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas	hipotirozė
Dažnas	hipertirozė, tiroiditas, antinksčių nepakankamumas, hipofizitas, hipopituitarizmas, cukrinis diabetas
Nedažnas	diabetinė ketoacidozė
Retas	hipoparatirozė

	Derinys su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hiperglikemija ^b , hipoglikemija ^b
Dažnas	dehidratacija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, kūno svorio sumažėjimas
Nedažnas	metabolinė acidozė
Nežinomas	naviko irimo sindromas ^g
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	galvos skausmas
Dažnas	svaigulys, periferinė neuropatija
Nedažnas	polineuropatija, šėivinio nervo paralyžius, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir akies atitraukiamojo nervo paralizę), encefalitas, generalizuota miastenija
Retas	Guillain-Barré sindromas, neuritas, mielitas (įskaitant skersinį mielitą)
Akių sutrikimai	
Dažnas	neiškus matymas, sausos akys
Nedažnas	uveitas, episkleritas
Retas	<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, sunki tinklainės atšoka
Širdies sutrikimai	
Dažnas	tachikardija, prieširdžių virpėjimas
Nedažnas	miokarditas ^a , aritmija (įskaitant skilvelinę) ^a , bradikardija
Nežinomas	perikardo sutrikimai ^h
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	kosulys, dusulys
Dažnas	pneumonitas ^a , plaučių embolija ^a , skystis pleuros ertmėje
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
Dažnas	kolitas ^a , pankreatitas, stomatitas, gastritas, sausa burna
Nedažnas	duodenitas
Retas	žarnų perforacija ^a , egzokrininis kasos nepakankamumas, celiakija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	išbėrimas ^c , niežėjimas
Dažnas	alopecija, vitiligas [baltmė], dilgėlinė, sausa oda, eritema
Nedažnas	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas, daugiaformė eritema, žvynelinė, kiti kerpligės pobūdžio sutrikimai ^j
Retas	toksinė epidermio nekrolizė ^{a,d} , sklerozinė kerpligė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas ^e , artralgija
Dažnas	raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artritas
Nedažnas	reumatinė polimialgija, miopatija, miozitas (įskaitant polimiozită) ^a
Retas	spondiloartropatija, <i>Sjogren</i> sindromas, rabdomiolizė ^a

Derinys su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos)	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį inkstų pažeidimą) ^a
Nedažnas	tubulointerstininis nefritas, nefritas
Retas	neinfekcinis cistitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas, edema (įskaitant periferinę)
Dažnas	krūtinės skausmas, skausmas, drebulys
Tyrimai	
Labai dažnas	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas ^b , padidėjęs AST aktyvumas ^b , padidėjęs ALT aktyvumas ^b , padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ^b , padidėjusi kreatinino koncentracija ^b , padidėjęs amilazės aktyvumas ^b , padidėjęs lipazės aktyvumas ^b , hiponatremija ^b , hiperkalemija ^b , hipokalemija ^b , hiperkalcemija ^b , hipokalcemija ^b
Dažnas	hipernatremija ^b , hipermagnezemia ^b , padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija, padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas

7 lentelėje nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis gali būti susijęs ne vien su ipilimumabu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais, įtakos jam galėjo turėti gretutinės ligos arba kartu vartotas vaistinis preparatas.

^a Baigtų ar tebevykstančių klinikinių tyrimų metu buvo mirties atvejų.

^b Laboratorinių rodmenų sutrikimų dažnis atitinka dalį pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rodmenys pablogėjo, palyginti su pradiniais. Žr. „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas. Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys“ toliau.

^c Išbėrimas – tai sudėtinis terminas, apimantis makulopapulinių išbėrimą (dėmelėmis ir pūslelėmis), eriteminį išbėrimą, niežtinį išbėrimą, folikulinių išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, į tymus panašų išbėrimą, papulinių išbėrimą (pūslelėmis), pustulinių išbėrimą (pūlinėliais), išbėrimą pūslelėmis ir žvynais, vezikulinį išbėrimą, išplitusį išbėrimą, eksfoliacinį išbėrimą, dermatitą, panašų į spuogus dermatitą, alerginį dermatitą, atopinį dermatitą, buliozinį (pūslinį) dermatitą, eksfoliacinį dermatitą, į žvynelinę panašų dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą, mazginį išbėrimą ir pemfigoidą.

^d Taip pat pranešta tyrimų, kurie į apibendrintus duomenis neįtraukti, metu. Dažnis paremtas atsižvelgiant į tyrimų programos metu apskaičiuotą ekspoziciją.

^e Skeleto ir raumenų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų diskomfortą, mialgiją, tarpšonkaulinę mialgiją, kaklo skausmą, galūnės skausmą ir stuburo skausmą.

^f Šis reiškinys pastebėtas poregistracinio stebėjimo metu (taip pat žr. 4.4 skyrių).

^g Užfiksuota klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką.

^h Perikardito sutrikimas yra sudėtinis terminas į kurį įeina perikarditas, perikardo efuzija, širdies tamponada ir Dreslerio (Dressler) sindromas.

ⁱ Anemija yra sudėtinis terminas, į kurį, greta kitų, įeina hemolizinė anemija, autoimuninė anemija, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, geležies stokos anemija ir eritrocitų kiekio sumažėjimas.

^j Kerpligės pobūdžio sutrikimai – tai sudėtinis terminas, apimantis keratozinę kerpligę ir plokščiąją kerpligę (*lichen planus*).

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išskyrus nurodytus atvejus, ipilimumabo monoterapijos atvejui pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vartojant 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai (n = 131) arba 3 mg/kg ipilimumabo derinį su gp100 (n = 380) 3 fazės progresavusios (neoperuojamos arba metastazavusios) melanomos tyrimo MDX010-20 metu (žr. 5.1 skyrių).

Vartojant ipilimumabą, gali pasireikšti su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Dauguma atveju su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos praėjo tinkamai gydant. Apskritai ipilimumabo ir nivolumabo derinio vartojimą teko nutraukti visam laikui didesnei daliai pacientų negu vien nivolumabo. 8 lentelėje nurodytas procentas pacientų, patyrusių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų ir visam laikui nutraukusių gydymą. Be to, minėtų reiškinų patyrusiems pacientams, 8 lentelėje nurodytas procentas pacientų, kuriuos buvo būtina gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (dozėmis, atitinkančiomis mažiausiai 40 mg prednizolono paros dozę). Šių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

8 lentelė. Pasireiškusios su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko visam laikui nutraukti gydymą arba prirėikė didelių kortikosteroidų dozių

	Ipilimumabo derinys su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos) (%)
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko visam laikui nutraukti gydymą	
Pneumonitas	2,1
Kolitas	6
Hepatitas	5
Nefritas ir inkstų disfunkcija	1,1
Endokrinopatijos	2,2
Odos reakcijos	1,0
Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos	0,3
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prirėikė didelių kortikosteroidų dozių ^{a,b}	
Pneumonitas	59
Kolitas	32
Hepatitas	39
Nefritas ir inkstų disfunkcija	27
Endokrinopatijos	18
Odos reakcijos	8
Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos	18

^a Bent 40 mg prednizolono per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido

^b Dažnis apskaičiuotas pagal skaičių pacientų, patyrusių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų.

Su imunitetu susijusios virškinimo trakto reakcijos

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkių su imunitetu susijusių virškinimo trakto reakcijų. Mažiau kaip 1 % 3 mg/kg ipilimumabo kartu su gp100 vakcina vartojusių pacientų mirė dėl virškinimo trakto perforacijos.

Viduriavimas ir įvairaus sunkumo kolitas pasireiškė atitinkamai 27 % ir 8 % ipilimumabo 3 mg/kg monoterapijos grupės pacientų. Sunkus (3 ar 4 laipsnio) viduriavimas ir sunkus (3 ar 4 laipsnio) kolitas pasireiškė po 5 % pacientų. Laikotarpio iki sunkių ar mirtinų (3-5 laipsnio) su imunitetu susijusių virškinimo trakto reakcijų pasireiškimo mediana buvo 8 savaitės (diapazonas 5-13 savačių) nuo gydymo pradžios. Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, dauguma (90 %) atvejų šie sutrikimai praėjo (t.y. palengvėjo iki lengvo [1] laipsnio arba pasidarė tokie kaip iki gydymo ar lengvesni), o laikotarpio nuo jų pasireiškimo iki praėjimo mediana buvo 4 savaitės (diapazonas – 0,6-22 savaitės). Klinikinių tyrimų metu su imunitetu susijęs kolitas pasireiškė gleivinės uždegimo (su opomis ar be jų) reiškiniais bei limfocitų ir neutrofilų infiltracija.

Su imunitetu susijęs kolitas

Viduriavimas arba kolitas pasireiškė 26,0 % (682 iš 2626) ipilimumabo ir nivolumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų pasireiškė atitinkamai 8,1 % (212 iš 2626), 6,4 % (167 iš 2626) ir 0,2 % (4 iš 2626) pacientų. Dviem pacientams (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 1,4 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 48,9). Šie sutrikimai praėjo 618 pacientų (91 %), laikotarpio iki išnykimo mediana buvo 2,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 170,0⁺). Viduriavimas arba kolitas pasireiškė 46,7 % 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinį melanomai gydyti vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (13,6 %), 3 laipsnio (15,8 %) ir 4 laipsnio (0,4 %).

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą, pasireiškė 6,0 % (157 iš 2626) ipilimumabo ir nivolumabo derinį vartojusių pacientų (su chemoterapija ar be jos). 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų pasireiškė atitinkamai 3,0 % (78 iš 2626), 1,0 % (27 iš 2626) ir 0,3 % (8 iš 2626) pacientų. Keturiems pacientams (0,2 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 2,7 mėn.

(diapazonas – nuo 0,1 iki 56,8). Šie sutrikimai praėjo 129 pacientams (82,2 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 6,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,1⁺ iki 149,3⁺).

Su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkus su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis. Mažiau kaip 1 % 3 mg/kg ipilimumabo monoterapijai vartojusių pacientų mirė dėl kepenų nepakankamumo.

Įvairaus sunkumo AST ir ALT koncentracijos padidėjimas nustatytas atitinkamai 1 % ir 2 % pacientų. Pranešimų apie sunkų (3 ar 4 laipsnio) AST ar ALT koncentracijos padidėjimą negauta. Laikotarpio iki vidutinio, sunkaus ar mirtino (2-5 laipsnio) su imunitetu susijusio hepatotoksinio poveikio pasireiškimo diapazonas buvo 3-9 savaitės nuo gydymo pradžios. Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, šie sutrikimai praeidavo per 0,7-2 savaites. Klinikinių tyrimų metu atlikus pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis, kepenų biopsijas, rasta ūminio uždegimo požymių (neutrofilų, limfocitų ir makrofagų).

Vartojant didesnę negu rekomenduojama ipilimumabo dozę kartu su dakarbazinu, su imunitetu susijęs hepatotoksinis poveikis pasireiškė dažniau, negu taikant monoterapiją 3 mg/kg ipilimumabo doze.

Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 21,2 % (556 iš 2626) ipilimumabo ir nivolumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 5,0 % (132 iš 2626), 8,3 % (218 iš 2626) ir 1,3 % (34 iš 2626) pacientų. Septyniems pacientams (0,3 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 1,5 mėnesio (diapazonas – nuo 0,0 iki 36,6). Šie sutrikimai praėjo 482 pacientams (87,0 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 5,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 175,9⁺). Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 30,1 % 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinį melanomai gydyti vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (6,9 %), 3 laipsnio (15,8 %) ir 4 laipsnio (1,8 %). Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 34,3 % 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinį HCK gydyti vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (8,4 %), 3 laipsnio (14,2 %) ir 4 laipsnio (2,7 %).

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkių odos nepageidaujamų reakcijų, galimai susijusių su imunitetu. Mažiau kaip 1 % ipilimumabą kartu su gp100 vakcina vartojusių pacientų mirė dėl toksinės epidermio nekrolizės (įskaitant Stivenso ir Džonsono [Stevens-Johnson] sindromą) (žr. 5.1 skyrių). Vartojant ipilimumabą klinikinių tyrimų metu ir jį pateikus į rinką, gauta retų pranešimų apie reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS). Vartojant į rinką pateiktus vaistinius preparatus, užfiksuota pavienių pemfigoido atvejų.

Įvairaus sunkumo išbėrimas ir niežulys pasireiškė 26 % ipilimumabo 3 mg/kg monoterapijos grupės pacientų. Ipilimumabo sukeltas išbėrimas ir niežulys paprastai būdavo lengvas (1 laipsnio) ar vidutinis (2 laipsnio) ir palengvėdavo nuo simptominio gydymo. Laikotarpio iki vidutinių, sunkių ar mirtinų (2-5 laipsnio) odos nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo mediana buvo 3 savaitės nuo gydymo pradžios (diapazonas – 0,9-16 savačių). Gydant pagal tyrimo protokolo rekomendacijas, dauguma (87 %) atvejų šie sutrikimai praeidavo, o laikotarpio nuo jų pasireiškimo iki praėjimo mediana buvo 5 savaitės (diapazonas – 0,6-29 savaitės).

Išbėrimų pasireiškė 46,1 % (1210 iš 2626) ipilimumabo derinį su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 14,3 % (375 iš 2626), 4,6 % (120 iš 2626) ir 0,1 % (3 iš 2626) pacientų. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 0,7 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 33,8). Šie sutrikimai praėjo 843 pacientams (70 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 12,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 268,7⁺). Išbėrimas pasireiškė 65,2 % pacientų, vartojusių 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinį melanomai gydyti, įskaitant 2 laipsnio (20,3 %) ir 3 laipsnio (7,8 %).

Su imunitetu susijusios neurologinės reakcijos

Vartojant ipilimumabą pasireiškė sunkių su imunitetu susijusių neurologinių reakcijų. Mažiau kaip 1 % 3 mg/kg ipilimumabo kartu su gp100 vakcina vartojusių pacientų mirė dėl Guillain-Barré

sindromo. Be to, mažiau kaip 1 % pacientų, klinikinių tyrimų metu vartojusių didesnes ipilimumabo dozes, pasireiškė panašią į sunkiosios miastenijos simptomų.

Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų disfunkcija

Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimų pasireiškė 5,4 % (141 iš 2626) ipilimumabo ir nivolumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2,0 % (52 iš 2626), 0,8 % (21 iš 2626) ir 0,4 % (11 iš 2626) pacientų. Dviem pacientams (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 2,6 mėnesio (diapazonas – nuo 0,0 iki 34,8). Šie sutrikimai praėjo 110 pacientų (78,0 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 5,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 172,1⁺).

Su imunitetu susijusi endokrinopatija

Įvairaus sunkumo hipopituitarizmas pasireiškė 4 % ipilimumabo 3 mg/kg monoterapijos grupės pacientų. Įvairaus sunkumo antinksčių nepakankamumas, hipertirozė ir hipotirozė pasireiškė po 2 % pacientų. Sunkus (3 ar 4 laipsnio) hipopituitarizmas pasireiškė 3 % pacientų. Laikotarpio iki nuo vidutinės iki labai sunkios (2-4 laipsnio) su imunitetu susijusios endokrinopatijos pasireiškimo diapazonas buvo nuo 7 iki beveik 20 savaičių nuo gydymo pradžios. Klinikinių tyrimų metu stebėtai su imunitetu susijusiai endokrinopatijai gydyti paprastai būdavo veiksmingas pakeičiamasis gydymas hormonais.

Skydliaukės sutrikimų pasireiškė 23,2 % (608 iš 2626) ipilimumabo derinį su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2 ir 3 laipsnio skydliaukės sutrikimų pasireiškė atitinkamai 12,7 % (333 iš 2626) ir 1,0 % (27 iš 2626) pacientų. 2 ir 3 laipsnio hipofizitas (įskaitant limfocitinį) pasireiškė atitinkamai 1,9 % (49 iš 2626) ir 1,5 % (40 iš 2626) pacientų. 2 ir 3 laipsnio hipopituitarizmas pasireiškė atitinkamai 0,6 % (16 iš 2626) ir 0,5 % (13 iš 2626) pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnių antinksčių nepakankamumas (įskaitant antrinį antinksčių žievės, ūminį antinksčių žievės nepakankamumą, sumažėjusią kortikotropino koncentraciją kraujyje ir su imunitetu susijusį antinksčių nepakankamumą) pasireiškė atitinkamai 2,7 % (72 iš 2626), 1,6 % (43 iš 2626) ir 0,2 % (4 iš 2626) pacientų. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio cukrinis diabetas (įskaitant 1 tipo cukrinį diabetą ir diabetinę ketoacidozę) pasireiškė atitinkamai < 0,1 % (1 iš 2626), 0,3 % (8 iš 2626), 0,3 % (7 iš 2626) ir 0,2 % (6 iš 2626) pacientų. Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 2,1 mėnesio (diapazonas – nuo 0,0 iki 28,1). Šie sutrikimai praėjo 297 pacientams (40,0 %) per 0,3–257,1⁺ savaitės.

Su infuzija susijusios reakcijos

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 4,5 % (118 iš 2626) ipilimumabo derinį su nivolumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 1,9 % (49 iš 2626), 2,4 % (62 iš 2626), 0,2 % (6 iš 2626) ir < 0,1 % (1 iš 2626) pacientų. Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 12 % 1 mg/kg ipilimumabo ir 3 mg/kg nivolumabo derinį vartojusių PPM sergančių pacientų.

Imunogeniškumas

Mažiau kaip 2 % progresavusia melanoma sirgusių pacientų, vartojusių ipilimumabo 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu, susidarė antikūnų prieš ipilimumabą. Nė vienas nepasireiškė nei su infuzija susijusių ar padidėjusio jautrumo reakcijų jos metu ar po jos, nei anafilaksinių reakcijų. Ipilimumabą neutralizuojančių antikūnų nerasta. Bendrai paėmus, ryšio tarp antikūnų susidarymo ir nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Pacientai, kurie vartojo ipilimumabo ir nivolumabo derinį, ir kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš ipilimumabą buvimą, antikūnų prieš ipilimumabą paplitimo ribos buvo nuo 6,3 iki 13,7 %. Neutralizuojančių antikūnų prieš ipilimumabą buvo nuo 0 iki 0,4 %. Antikūnų prieš ipilimumabą rasta 7,5 %, o neutralizuojančių antikūnų prieš jį – 1,6 % ipilimumabo derinį su nivolumabu ir chemoterapija vartojusių pacientų, kuriems buvo galima įvertinti antikūnų ir neutralizuojančių antikūnų prieš ipilimumabą buvimą. Antikūnų prieš nivolumabą rasta 26 % pacientų, vartojusių 3 mg/kg nivolumabo derinį su 1 mg/kg ipilimumabo kas 3 savaites, 24,9 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites, 37,8 % vartojusių 1 mg/kg nivolumabo derinyje su 3 mg/kg ipilimumabo kas 3 savaites bei 33,8 % vartojusių 360 mg nivolumabo

derinį su 1 mg/kg ipilimumabo ir chemoterapija (įskaičiuoti pacientai, kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš nivolumabą buvimą). Neutralizuojančių antikūnų prieš nivolumabą rasta 0,8 % pacientų, vartojusių 3 mg/kg nivolumabo ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 3 savaites, 1,5 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites, 4,6 % vartojusių 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo kas 3 savaites bei 2,6 % vartojusių 360 mg nivolumabo derinyje su 1 mg/kg ipilimumabo ir chemoterapija.

Ipilimumabo vartojant su nivolumabu ir esant antikūnų prieš ipilimumabą, ipilimumabo klirensas nepakito, pakitusį toksiškumą rodančių duomenų negauta.

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Laboratoriniai rodikliai, palyginus su pradiniais, pablogėjo iki 3 ar 4 laipsnio tokiai ipilimumabo ir nivolumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų daliai: pasireiškė anemija – 4,8 %, trombocitopenija – 1,8 %, leukopenija – 2,2 %, limfopenija – 6,9 %, neutropenija – 3,3 %, padidėjo šarminės fosfatazės aktyvumas – 2,7 %, padidėjo AST aktyvumas – 9,8 %, padidėjo ALT aktyvumas – 9,3 %, padidėjo bendrojo bilirubino kiekis – 2,3 %, padidėjo kreatinino kiekis – 1,8 %, pasireiškė hypoalbuminemija – 1,4 %, pasireiškė hiperglikemija – 7,1 %, pasireiškė hipoglikemija – 0,7 %, padidėjo amilazės aktyvumas – 7,8 %, padidėjo lipazės aktyvumas – 16,3 %, pasireiškė hipokalcemija – 0,8 %, hipernatremija – 0,2 %, hiperkalcemija – 0,8 %, hiperkalemija – 2,0 %, hipermagnezemia – 0,8 %, hipomagnezemia – 0,4 %, hipokalemija – 3,0 % ir hiponatremija – 8,7 %.

Pablogėjimas, susijęs su iki 3 ar 4 laipsnio padidėjusiu ALT aktyvumu, palyginus su pradiniu, pasireiškė didesnei daliai 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinį melanomai gydyti vartojusių pacientų (15,3 %).

Vaikų populiacija

Monoterapija ipilimumabu

Naujų nepageidaujamų reakcijų nebuvo pranešta 12 metų ir vyresniems paaugliams.

CA184070 tyrimo metu nebuvo jokių pranešimų apie ≥ 3 laipsnio su imunitetu susijusiomis nepageidaujamomis reakcijomis atskiriems 12 metų ir vyresniems pacientams, kurie buvo gydomi 3 mg/kg ipilimumabu. Buvo pranešta, kad 2 (25,0%) iš 8 pacientų gydytų 5 mg/kg ir 1 (11,1%) iš 9 pacientų gydytų 10 mg/kg pasireiškė 3-4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių. Nė vienas iš atvejų nebuvo mirtinas. Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų tipas sutapo su suaugusiųjų patirtimi, dažniausiai pranešta apie su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas visose grupėse: tai buvo virškinimo trakto (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] ir 44,4% [10 mg/kg]), kepenų funkcijos (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) ir odos (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) reiškiniai. Tyrimo metu naujų ar netikėtų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų pranešta nebuvo. Nebuvo akivaizdaus praneštų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų spektro skirtumo tarp suaugusiųjų ir vaikų populiacijos.

CA184178 tyrime naujų ar netikėtų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų nustatyta nebuvo, nustatytos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo tokio paties dažnio, intensyvumo, veikiančios tokius pat organus kaip ir suaugusiųjų tyrimų pranešimuose. Du pacientai 10 mg/kg grupėje patyrė 1 laipsnio ir 3 laipsnio tyrimo metu pasireiškusią hiperglikemijos su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją. Jokių kitų endokrininių sutrikimų pranešta nebuvo.

Nepageidaujamų reiškinių, pasireiškusių 12 metų ir vyresniems paaugliams, taip pat kaip ir suaugusiems, santraukos pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių santrauka po pavartojus iki keturių 3,5 ir 10 mg/kg dozių, visi gydyti pacientai

	Pacientų skaičius (%)						
	Amžius ≥ 12 iki 21 metų			Amžius nuo 12 iki < 18 metų		Suaugusieji	
	Progresavusi melanoma ir ne melanomos solidinis navikas			Progresavusi melanoma		Progresavusi melanoma	
	CA184070			CA184070		CA184004/022 bendras	CA184004/007/008/022 bendras
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Visos mirtys, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Su gydymu susijusios mirtys, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SNP, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
SNP, susijęs su vaistais, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
NP, dėl kurio nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Su vaistų vartojimu susijęs NP, dėl kurio nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
su isNP, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
NP, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Su vaistų vartojimu susijęs NP, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

CA184070 tyrime naudota MedDRA v.17.0, CA184178 tyrime naudota v.19.0 ir suaugusiųjų saugumo apibendrinimui - V.12.1. NA = netirta

Suaugusiesiems apie lentelėje pateiktas mirtis pranešta per 70 dienų nuo paskutinės dozės suvartojimo, nepriklausomai nuo ryšio su vaistu. Vaikų mirtys yra tos, kurios atsitiko tyrimo metu per 30 dienų nuo paskutinės dozės suvartojimo išskyrus "visos mirtys", kur buvo praėję daugiau nei 30 dienų nuo paskutinės dozės suvartojimo. CA184178 tyrime apie mirtis buvo pranešta praėjus bent 90 dienų po paskutinės dozės suvartojimo.

Ryšys su ipilimumabu tyrimo CA184178 ir bendrais suaugusiųjų duomenimis – galimas, tikėtinas, neabejotinas arba nėra, tyrimo CA184070 duomenimis – susijęs arba nėra.

Sutrumpinimai: SNP = sunkus nepageidaujamas poveikis; NP = nepageidaujamas poveikis; isNP = su imunitetu susijęs nepageidaujamas poveikis.

Ipilimumabo derinys su nivolumabu

Ipilimumabo (1 mg/kg kas 3 savaites) derinio su nivolumabu (1 mg/kg arba 3 mg/kg pirmos 4 dozės, paskui nivolumabo monoterapija po 3 mg/kg kas 2 savaites) saugumas buvo vertintas klinikinio tyrimo CA209070 metu 33 vaikams, kurių amžius buvo nuo ≥ 1 metų iki < 18 metų (įskaitant 20 pacientų nuo 12 iki < 18 metų) ir kurie turėjo atsinaujinusią arba refraktorinių solidinių arba hematologinių navikų, įskaitant progresavusią melanomą. Saugumo savybės vaikams iš esmės buvo panašios į saugumo savybes suaugusiesiems, gydytiems ipilimumabo deriniu su nivolumabu. Naujų saugumo signalų nenustatyta.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (kurios pasireiškė mažiausiai 20 % vaikų) gydant ipilimumabo deriniu su nivolumabu buvo nuovargis (33,3 %) ir makulopapulinis išbėrimas (21,2 %). Daugumos nepageidaujamų reakcijų į ipilimumabo derinį su nivolumabu sunkumas buvo 1 arba 2 laipsnio. Dešimt pacientų (30 %) patyrė vieną ar daugiau 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų.

Klinikinio tyrimo CA209908, kuriame dalyvavo 74 aukšto laipsnio pirminiais centrinės nervų sistemos (CNS) piktybiniais navikais sirgę vaikų populiacijos pacientai, metu nenustatyta naujų saugumo signalų (žr. 5.1 skyrių) (palyginus su gautais atliekant suaugusiųjų tyrimus pagal įvairias indikacijas).

Senyviems pacientams

75 metų ir vyresniems PPM sirgusiems pacientams, vartojusiems ipilimumabo ir nivolumabo derinį, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vaistinių preparatų vartojimą dažniau (atitinkamai 68 % ir 35 %) negu visiems pacientams kartu paėmus (atitinkamai 54 % ir 28 %). Duomenų dMMR / MSI H STŽV sirgusiems 75 metų ir vyresniems pacientams yra mažai (žr. 5.1 skyrių). 75 metų ir vyresniems HCK sirgusiems pacientams, vartojusiems ipilimumabo ir nivolumabo derinį, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vartojimą dažniau (atitinkamai 67 % ir 35 %) negu visiems pacientams kartu paėmus (atitinkamai 53 % ir 27 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Didžiausia toleruojama ipilimumabo dozė nenustatyta. Klinikinių tyrimų pacientams vartojant iki 20 mg/kg akivaizdaus toksinio poveikio nepasireiškė.

Perdozavus reikia atidžiai stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistai, monokloniniai antikūnai, bei antikūno ir vaisto junginiai, kiti monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaisto junginiai, ATC kodas – L01FX04.

Veikimo mechanizmas

Citotoksinių T limfocitų antigenas-4 (CTLA-4) yra svarbiausias T ląstelių aktyvumo reguliatorius. Ipilimumabas yra CTLA-4 imuninės kontrolės punkto inhibitorius, kuris blokuoja per CTLA-4 perduodamus T ląsteles slopinančius signalus, todėl padidina reaktyvių T efektorinių ląstelių skaičių – tuomet pastarosios mobilizuojamos tiesioginiam T ląstelių imuniniam atsakui prieš navikines ląsteles. Be to, užblokavus CTLA-4 gali susilpnėti reguliacinių T ląstelių funkcija, o tai gali sustiprinti imuninį atsaką prieš naviką. Ipilimumabas taip pat gali selektyviai sumažinti reguliacinių T ląstelių skaičių navike ir dėl to padidinti T efektorinių bei T reguliacinių ląstelių santykį jame, o tai skatina navikinių ląstelių žuvimą.

Farmakodinaminis poveikis

Melanoma sergančių pacientų, vartojusių ipilimumabą, vidutiniai absoliutūs limfocitų skaičiai (ALC, absolute lymphocyte counts) periferiniame kraujyje indukcijos laikotarpiu didėjo. 2 fazės tyrimų metu nustatyta jų didėjimo priklausomybė nuo dozės. MDX010-20 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 3 mg/kg ipilimumabo, vartotas kartu su gp100 vakcina ar be jos, sukėlė ALC padidėjimą indukcijos metu.

Reikšmingo ALC pokyčio kontrolinės grupės pacientams, vartojusiems gp100 vakciną monoterapijai, nenustatyta.

Melanoma sergančių pacientų, pavartojusių ipilimumabo, periferiniame kraujyje nustatytas padidėjęs vidutinis suaktyvėjusių HLA-DR+ CD4+ ir CD8+ T ląstelių procentas (šie duomenys atitinka veikimo mechanizmą). Centrinų atminties (CCR7+ CD45RA-) CD4+ ir CD8+ T ląstelių kiekio vidutinis padidėjimas buvo mažesnis, bet reikšmingas. Be to, pavartojus ipilimumabo, nustatytas vidutinio efektorinių atminties (CCR7- CD45RA-) CD8+ T ląstelių procento padidėjimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ipilimumabas kartu su nivolumabu

Daugiau informacijos dėl klinikinio veiksmingumo ir saugumo susijusio su nivolumabo dozavimo rekomendacijomis, kai jo monoterapija skiriama po gydymo deriniu su ipilimumabu žiūrėkite nivolumabo PCS.

Ryšio tarp dozės / ekspozicijos bei saugumo ir veiksmingumo modeliavimo duomenimis, 240 mg ir 3 mg/kg nivolumabo dozių, vartojamų kas 2 savaites, saugumas ir veiksmingumas kliniškai reikšmingai nesiskiria. Šie duomenys taip pat rodo, kad 480 mg nivolumabo dozės, vartojamos kas 4 savaites, ir 3 mg/kg nivolumabo dozės, vartojamos kas 2 savaites, poveikis progresavusia melanoma ir ILK sergantiems pacientams kliniškai reikšmingai nesiskiria.

Klinikiniai tyrimai vartojant ipilimumabo monoterapiją

Melanoma

3 fazės tyrimas MDX010-20 parodė ilgesnį bendrą anksčiau nuo progresavusios (neoperuojamos ar metastazavusios) melanomos gydytų pacientų išgyvenamumą vartojant rekomenduojamą 3 mg/kg ipilimumabo dozę. Pacientai, kurie serga akių melanoma, pirmine CNS melanoma, turi aktyvių smegenų metastazių, serga žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B ar hepatito C viruso infekcija į MDX010-20 klinikinį tyrimą nebuvo įtraukti. Be to, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kurių būklė pagal ECOG vertinta > 1, taip pat sirgę gleivinės melanoma. Taip pat nebuvo įtraukiami kepenų metastazių neturėję pacientai, kurių AST daugiau kaip 2,5 karto viršijo VNR; kepenų metastazių turėję pacientai, kurių AST daugiau kaip 5 karto viršijo VNR; pacientai, kuriems nustatyta 3 ar daugiau didesnė už VNR bendro bilirubino koncentracija.

Apie pacientus, kurių anamnezėje yra autoimuninė liga, taip pat žr. 4.4 skyrių.

MDX010-20

Į 3 fazės dvigubos maskuotės tyrimą buvo įtraukti progresavusia (neoperuojama ar metastazavusia) melanoma sirgę pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas, sudarytas iš vieno ar kelių iš šių vaistinių preparatų: IL-2, dakarbazinas, temozolomidas, fotemustinas, karboplatina. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 3:1:1 ipilimumabo 3 mg/kg ir tiriamosios gp100 peptido vakcinos (gp100) deriniui, monoterapijai 3 mg/kg ipilimumabo arba monoterapijai gp100 vakcina. Visi pacientai buvo HLA-A2*0201 tipo, kuris atitinka gp100 vakcinos imuninę prezentaciją. Jų įtraukimas nepriklausė nuo BRAF mutacijos buvimo pradžioje. Pacientai vartojo 4 ipilimumabo dozes kas 3 savaites indukcijai, kiek toleravo. Pacientams, kuriems nustatytas navikinės masės didėjimas iki pasibaigiant indukcijos laikotarpiui, indukcija buvo tęsiama, jei jie toleravo gydymą ir leido jų bendra būklė. Naviko reakcija į ipilimumabą buvo vertinama maždaug po 12 savaičių, baigus indukciją.

Papildomas (pakartotinis) gydymas ipilimumabu buvo siūlomas pacientams, kurių liga pradėjo progresuoti po pradinio klinikinio atsako (PR ar CR) arba ilgiau kaip 3 mėn. po pirmojo naviko vertinimo trukusio stabilizavimosi (pagal modifikuotus PSO kriterijus). Pagrindinis vertinamosios baigties rodiklis buvo bendras išgyvenamumas (*overall survival*, OS) ipilimumabo ir gp100 vakcinos derinio grupėje palyginus su gp100 grupe. Antriniai vertinamosios baigties rodikliai buvo bendras išgyvenamumas ipilimumabo ir gp100 vakcinos derinio grupėje palyginus monoterapijos ipilimumabo grupe bei monoterapijos ipilimumabo grupėje palyginus su gp100 vakcinos grupe.

Iš viso randomizuoti 676 pacientai: 137 – į monoterapijos ipilimumabo grupę, 403 – į ipilimumabo ir gp100 vakcinos derinio grupę ir 136 – į monoterapijos gp100 vakcina grupę. Dauguma jų suvartojo visas 4 indukcijos dozes. 32 pacientai (8 monoterapijos ipilimumabo grupės, 23 ipilimumabo ir gp100 vakcinos derinio grupės ir 1 monoterapijos gp100 vakcina grupės) gydyti dar kartą. Vėlesnis stebėjimas truko iki 55 mėn. Pacientų savybės iki įtraukimo į tyrimą tarp gydymo grupių buvo subalansuotos, jų amžiaus mediana buvo 57 metai. Dauguma (71-73 %) pacientų sirgo M1c stadijos liga, 37-40 % iki tyrimo buvo padidėjusi laktato dehidrogenazės (LDH) koncentracija. Iš viso 77 pacientai anksčiau buvo gydyti nuo metastazių smegenyse.

Nustatyta, kad schemas, kurių sudėtyje yra ipilimumabo, yra statistikai reikšmingai pranašesnės už gp100 vakcinos kontrolinę grupę pagal bendrą išgyvenamumą. Santykinė rizika (HR) lyginant ipilimumabo monoterapijos grupės ir gp100 vakcinos grupės pacientų bendrą išgyvenamumą buvo 0,66 (95 % PI – 0,51, 0,87; $p = 0,0026$).

Pogrūpių analizė parodė panašiai pailgėjusį daugumos pogrūpių pacientų bendrą išgyvenamumą (šie pogrūpiai buvo sudaryti pagal M [metastazių] stadiją, ankstesnį interleukino-2 vartojimą, LDH aktyvumą iki gydymo, amžių, lytį, ankstesnio gydymo pobūdį ir kiek kartų jis taikytas). Vis dėlto duomenų, rodančių palankų ipilimumabo poveikį vyresnių kaip 50 metų moterų bendram išgyvenamumui yra nedaug. Vis dėlto iš šių duomenų negalima daryti galutinių išvadų, kadangi į pogrūpių analizę buvo įtraukta nedaug pacientų.

Bendro išgyvenamumo medianos ir apskaičiuoto bendro išgyvenamumo po 1 metų ir 2 metų duomenys pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. Bendras išgyvenamumas MDX010-20 tyrimo metu

	Ipilimumabas 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediana, mėn. (95 % PI)	10 mėn. (8,0, 13,8)	6 mėn. (5,5, 8,7)
1 metų OS % (95 % PI)	46 % (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
2 metų OS % (95 % PI)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

^a gp100 peptido vakcina yra eksperimentinė kontrolė.

Ipilimumabo 3 mg/kg monoterapijos grupės pacientų, kurių liga stabilizavosi, bendro išgyvenamumo mediana buvo 22 mėn., o kurių liga progresavo – 8 mėn. Analizės dieną bendro išgyvenamumo mediana pacientams, kuriems pasireiškė pilnutinis ar dalinis atsakas, nebuvo pasiekta.

Pacientų, kuriems reikėjo pakartotinio gydymo, BORR ipilimumabo monoterapijos grupėje buvo 38 % (3 iš 8 pacientų), gp100 grupėje – 0 %. Atvejų, kai ligos eiga buvo kontroliuota, dalis (DCR, apibūdinama kaip CR+PR+SD) buvo atitinkamai 75 % (6 iš 8 pacientų) ir 0 %. Vis dėlto į analizę buvo įtraukta nedaug pacientų, todėl negalima daryti galutinių išvadų apie pakartotinio gydymo ipilimumabu veiksmingumą.

Klinikinio aktyvumo pasireiškimas ar išlikimo po gydymo ipilimumabu buvo panašus tiek vartojant sisteminio veikimo kortikosteroidų, tiek jų nevartojant.

CA184-169

Į trečios fazės, dvigubai aklą tyrimą buvo įtraukti pacientai su prieš tai gydyta arba negydyta neoperuojama III arba IV stadijos melanoma. Iš viso 727 pacientai buvo randomizuoti, 362 gavo 3 mg/kg ipilimumabo ir 365 - 10 mg/kg ipilimumabo kas tris savaites po 4 dozes. Ipilimumabo 10 mg/kg grupės pacientų bendro išgyvenamumo mediana (95% PI) buvo 16 mėn. (11,63, 17,84) ir ipilimumabo 3 mg/kg grupės pacientų bendro išgyvenamumo mediana (95% PI) buvo 12 mėn. (9,86, 13,27). Santykinė rizika (HR) lyginant tarp ipilimumabo 10 mg/kg ir 3 mg/kg grupių pacientų bendrą išgyvenamumą buvo 0,84 (95 % PI - 0,70, 0,99; p reikšmė = 0,04). Tarp 10 mg/kg ir 3 mg/kg grupių statistiškai reikšmingo skirtumo išgyvenamumui iki ligos progresavimo nebuvo stebėta. (HR - 0,89 su 95 % PI - 0,76, 1,04 ir *log-rank* testo p reikšmė = 0,1548). BORR buvo toks pat 10 mg/kg ir 3 mg/kg

grupėse. BORR 10 mg/kg grupėje buvo 15,3 % (95 % PI - 11,8, 19,5), ir 3 mg/kg grupėje – 12,2% (95 % PI - 9,0, 16,0). 10 mg/kg ipilimumabo dozė buvo siejama su didesniu šalutinių poveikių pasireiškimų dažniu lyginant su 3 mg/kg doze. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis 10 mg/kg ir 3 mg/kg grupėse buvo 37 % ir 18 %, iš kurių 3 dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (10,7 % ir atitinkamai 5,5 %), kolitas (8,0 % ir atitinkamai 3,0 %) ir hipofizitas (4,4 % ir atitinkamai 1,9 %). Šalutiniai poveikiai dėl kurių tyrimas buvo nutrauktas 10 mg/kg ir 3 mg/kg grupėse atitinkamai pasireiškė 31 % ir 19 % pacientų, šalutiniai poveikiai kurie baigėsi mirtimi 10 mg/kg ir 3 mg/kg grupėse atitinkamai pasireiškė 4 % ir 2 % pacientų.

Vartojant rekomenduojamą 3 mg/kg dozę bendro išgyvenamumo mediana buvo panaši ≥ 50 m. amžiaus moterų pogrupyje lyginant su bendra populiacija (11,40 ir atitinkamai 11,53 mėnesiai). Pogrupio su smegenų metastazėmis gydymo pradžioje, kuriems buvo skirta rekomenduojamą 3 mg/kg dozė, bendro išgyvenamumo mediana buvo 5,67 mėnesio.

Kiti tyrimai vartojant ipilimumabo monoterapiją

Melanoma

CA184332 ir CA184338

Bendras išgyvenamumas, taikant monoterapiją 3 mg/kg ipilimumabo doze chemoterapiniais vaistinėmis preparatais negydytiems pacientams bendrais 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis (randomizuoti 78 pacientai) bei dviejų retrospektyvinių anksčiau negydytų pacientų stebėjimo tyrimų duomenimis (N = 273 ir N = 157), buvo apskritai panašus. Atitinkamai 12,1 % ir 33,1 % dviejuose stebėjimo tyrimuose dalyvavusių pacientų turėjo metastazių smegenyse nustatant progresavusios melanomos diagnozę. Bendro išgyvenamumo mediana ir apskaičiuotas 1 metų, 2 metų, 3 metų ir 4 metų išgyvenamumas nurodytas 11 lentelėje. Apskaičiuotas 1 metų, 2 metų ir 3 metų išgyvenamumas anksčiau chemoterapiniais vaistinėmis preparatais negydytiems pacientams (iš viso randomizuoti 78) bendrais 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis buvo atitinkamai 54,1 % (95 % PI – 42,5-65,6), 31,6 % (95 % PI – 20,7-42,9) ir 23,7 % (95 % PI – 14,3-34,4).

11 lentelė. Bendras išgyvenamumas (OS) stebėjimo tyrimuose

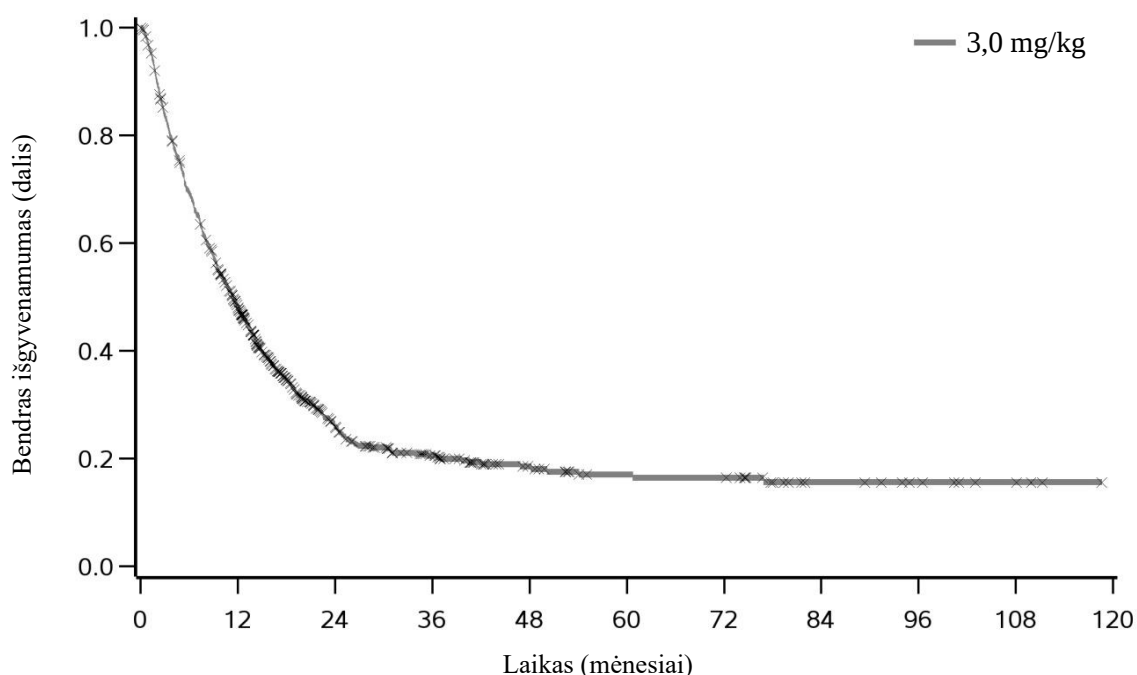
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Bendro išgyvenamumo mediana (95% PI)	14 mėn. (12,8, -18,7)	10 mėn. (7,0; -12,8)
1 metų OS % (95 % PI)	59% (52,5 -64,3)	44% (35,5, 51,4)
2 metų OS % (95 % PI)	39% (33,1 -44,8)	26% (18,9-33,3)
3 metų OS % (95 % PI)	31 % (25,5 -36,7)	22 % (15,5-29,2)
4 metų OS % (95 % PI)	26 % (20,4-31,3)	22 % (15,5-29,2)

CA184332 tyrime pacientų su smegenų metastazėmis bendro išgyvenamumo mediana buvo 7 mėnesiai (95 % PI: 5,06 - 12,81) ir pacientų be smegenų metastazės bendro išgyvenamumo mediana buvo 14,1 mėnėsis (95 % PI: 9,96-nevertinta).

CA184332 tyrime pacientų su smegenų metastazėmis bendro išgyvenamumo mediana buvo 6,3 mėnesiai (95 % PI: 3,2 - 12,0) ir pacientų be smegenų metastazės bendro išgyvenamumo mediana buvo 17,7 mėnėsis (95 % PI: 9,96-12,1).

Ilgalaikis palankus gydymo ipilimumabu (3 mg/kg doze) poveikis išgyvenamumui įrodytas atlikus apibendrintą klinikinių tyrimų OS analizę (vertinti anksčiau gydyti ir negydyti progresavusia melanoma sergantys pacientai) (N = 965). Kaplan-Meier OS kreivė parodė gulsčiosios kreivės dalies (plateau) pradžią maždaug 3-iaisiais metais (OS dažnis = 21% [95% PI: 17-24]), kuri kai kuriems pacientams tęsėsi iki 10 metų (žr 1 paveikslą).

1 paveikslas. Bendras išgyvenamumas vartojant 3 mg/kg ipilimumabo dozę, apibendrinta analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Klinikiniai tyrimai vartojant ipilimumabo ir nivolumabo derinį

Melanoma

Randomizuotas 3 fazės ipilimumabo su derinio nivolumabu ir monoterapijos nivolumabu lyginimo su monoterapija ipilimumabu tyrimas (CA209067)

3 fazės randomizuoto dvigubai koduoto tyrimo CA209067 metu vertintas nivolumabo derinio su ipilimumabu ir monoterapijos nivolumabu saugumas ir veiksmingumas palyginus su monoterapija ipilimumabu progresavusia (neoperuojama arba metastazavusia) melanoma sergantiems pacientams. Skirtumai tarp dviejų nivolumabo grupių įvertinti aprašomuoju būdu. Į šį tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sirgę patvirtinta neoperuojama III ar IV stadijos melanoma. Buvo įtraukiami pacientai, kurių fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1, anksčiau negavę sisteminio priešvėžinio gydymo dėl neoperuojamos arba metastazavusios melanomos. Adjuvantinis ar neoadjuvantinis gydymas, baigtas likus ne mažiau kaip 6 savaitėms iki randomizacijos, nebuvo kliūtis įtraukti į šį tyrimą. Į jį nebuvo įtraukta pacientų, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, akių ar gyslainės melanoma arba turėjusių aktyvių metastazių smegenų minkštuosiuose dangaluose.

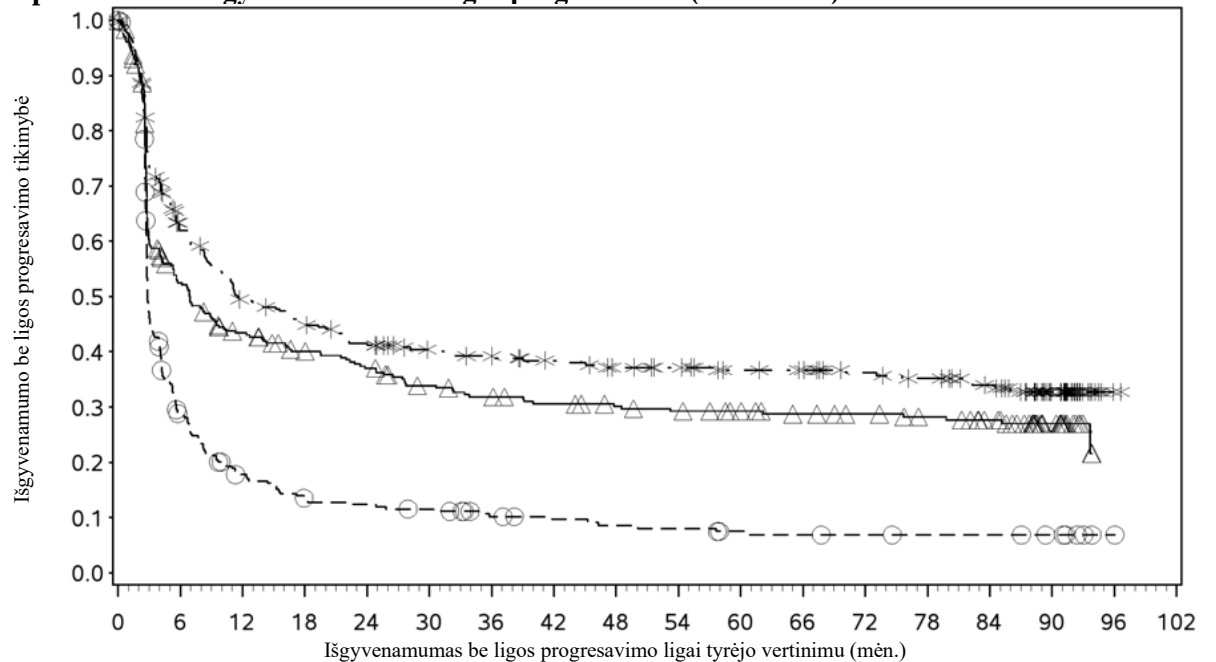
Iš viso 945 pacientai buvo randomizuoti vartoti nivolumabą kartu su ipilimumabu ($n = 314$), vien nivolumabą ($n = 316$) arba vien ipilimumabą ($n = 315$). Sudėtinio gydymo grupės pacientams buvo leidžiama 1 mg/kg nivolumabo per 60 min. ir 3 mg/kg ipilimumabo per 90 min. į veną kas 3 savaites (4 pirmieji kursai), o paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites. Nivolumabo monoterapijos grupės pacientams buvo leidžiama 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites, lyginamosios grupės – 3 mg/kg ipilimumabo ir nivolumabą atitinkančio placebo į veną kas 3 savaites (4 kursai) ir paskui placebo kas 2 savaites. Randomizacija stratifikuota pagal PD-L1 raišką ($\geq 5\%$ ir $< 5\%$ navikinių ląstelių membranose), BRAF būklę ir M stadiją pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) sistemą. Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol būdavo kliniškai naudingas, arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Navikas vertintas 12 savaičių po randomizacijos, vėliau kas 6 savaites pirmus metus ir paskui kas 12 savaičių. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo ir OS, taip pat vertintas bendras atsako dažnis (angl. *overall response rate*, ORR) ir atsako trukmė.

Pradinės visų 3 grupių pacientų savybės buvo subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – 18-90), 65 % buvo vyrai, 97 % – baltaodžiai. Fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 (73 %) arba 1 (27 %). Įtraukiant į tyrimą, dauguma (93 %) pacientų sirgo IV stadijos pagal AJCC liga, 58 % – M1c. 22 % pacientų iki tol taikytas adjuvantinis gydymas. 32 % sirgo melanoma su nustatyta BRAF mutacija, 26,5 % pacientų PD-L1 raiška navikinių ląstelių membranose buvo ≥ 5 %. 4 % pacientų anamnezėje buvo pastebėta metastazių smegenyse, 36 % LDH aktyvumas įtraukiant į tyrimą metu viršijo viršutinę normos ribą (VNR). Pacientų, kuriems buvo galima kiekybiškai įvertinti PD-L1 raišką navike, pasiskirstymas 3 grupėse buvo subalansuotas. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx būdu.

Po bent 9 mėn. trukusio stebėjimo atlikta pagrindinė analizė parodė, kad nivolumabo grupės pacientų PFS mediana buvo 6,9 mėn., o ipilimumabo – 2,9 mėn. (HR = 0,57, 99,5 % PI – nuo 0,43 iki 0,76, $p < 0,0001$). Ipilimumabo derinio su nivolumabu grupės pacientų PFS mediana buvo 11,5 mėn., o vien ipilimumabo – 2,9 mėn. (HR = 0,42, 99,5 % PI – nuo 0,31 iki 0,57, $p < 0,0001$).

Aprašomosios PFS analizės duomenys po bent 90 mėn. stebėjimo pateikiami 2 pav. (visa randomizuota populiacija), 3 pav. (su PD-L1 raiškos navike riba 5 %) ir 4 pav. (su PD-L1 raiškos navike riba 1 %).

2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (CA209067)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Nivolumabas

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

Ipilimumabas

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

--*-- Nivolumabas + ipilimumabas (189 iš 314 atvejų), mediana ir 95 % PI – 11,50 (8,90, 20,04)
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 49 % (44, 55), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 36 % (32, 42), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 33 % (27, 39)

—△— Nivolumabas (208 iš 316 atvejų), mediana ir 95 % PI – 6,93 (5,13, 10,18)
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 42 % (36, 47), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 29 % (24, 35), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 27 % (22, 33)

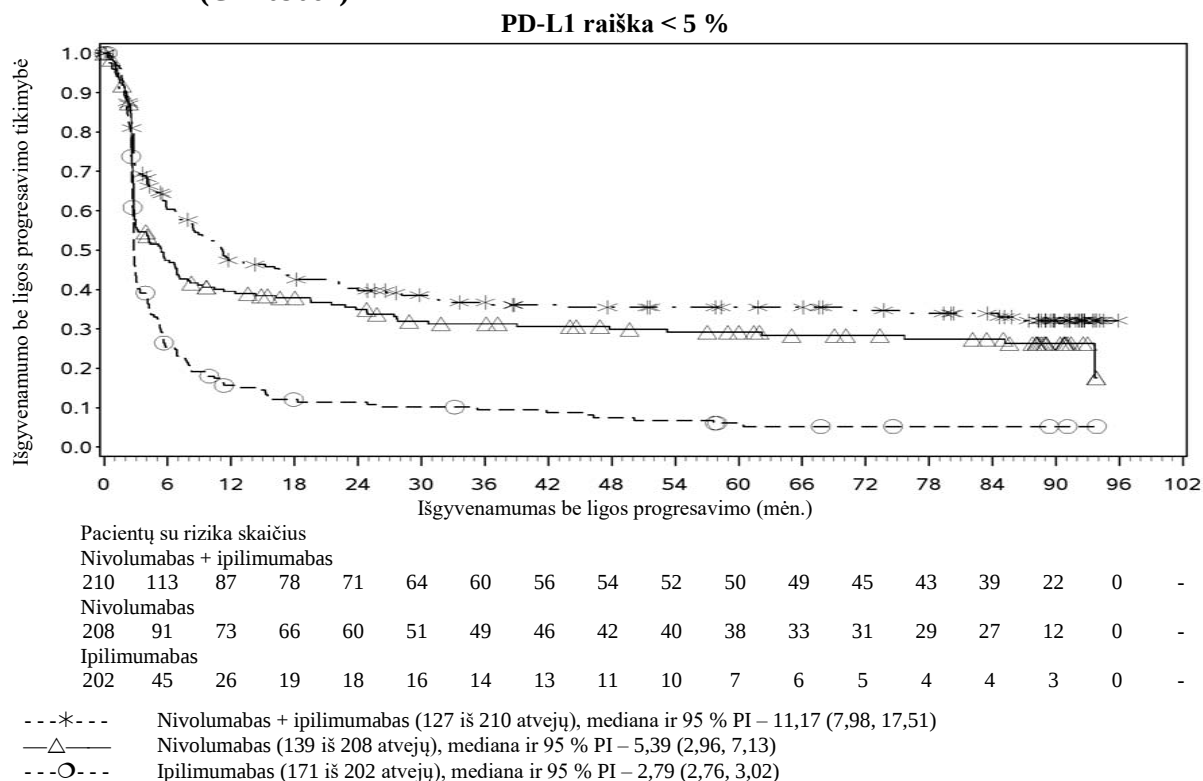
--○-- Ipilimumabas (261 iš 315 atvejų), mediana ir 95 % PI – 2,86 (2,79, 3,09)
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 18 % (14, 23), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 8 % (5, 12), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 7 % (4, 11)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,79 (0,65, 0,97)

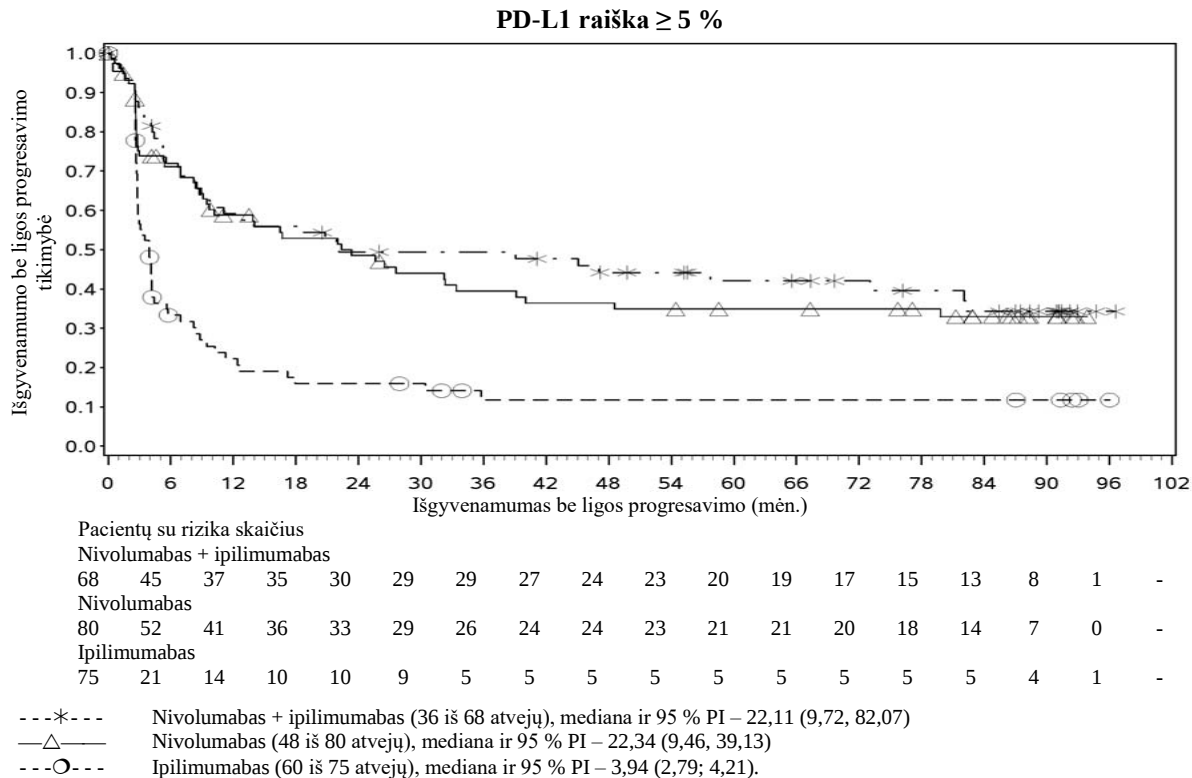
**3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką (5 % riba)
(CA209067)**



Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,77 (0,61, 0,98)

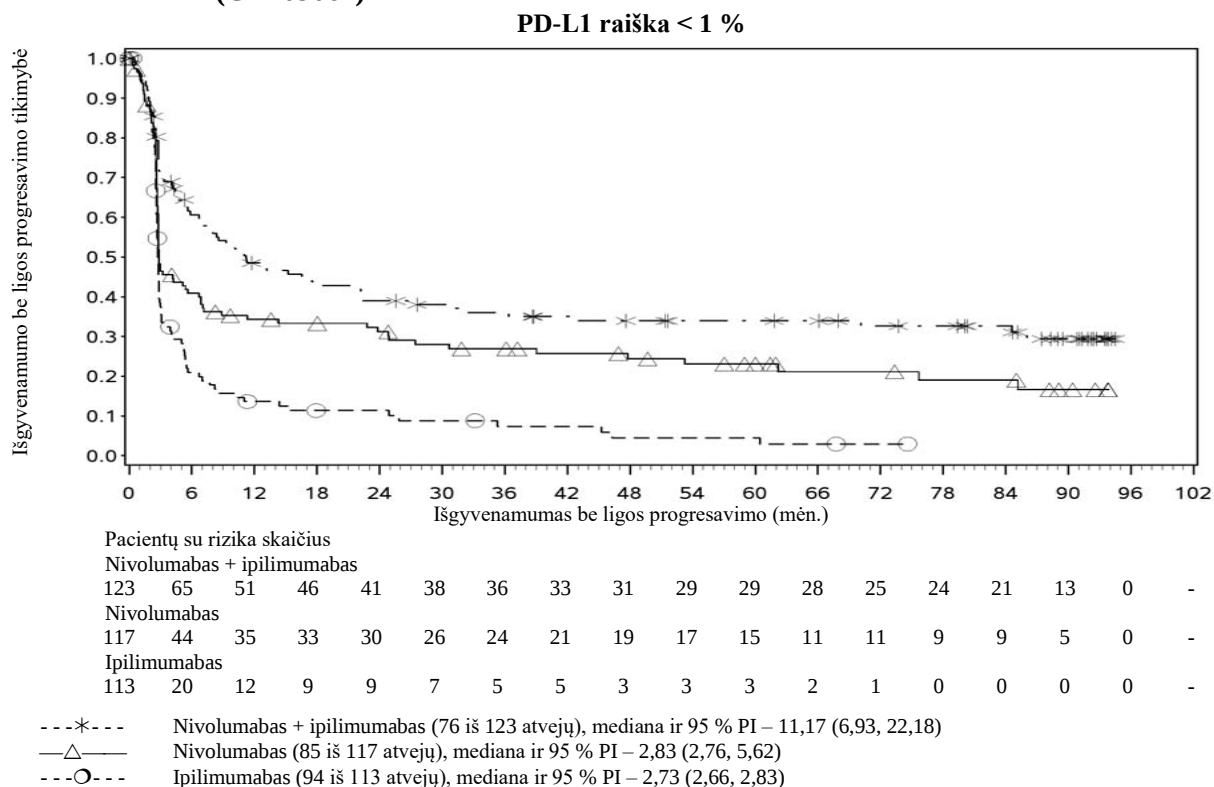


Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,89 (0,58, 1,35)

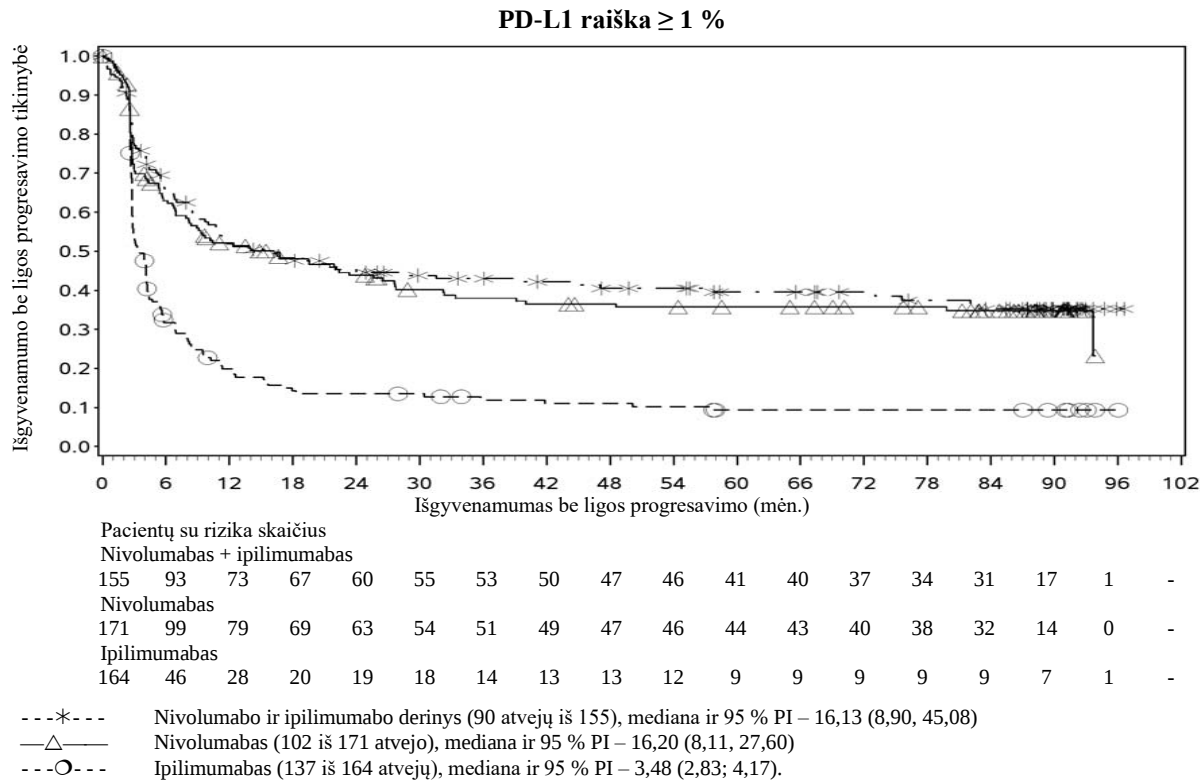
4 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką (1% riba) (CA209067)



Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,66 (0,48, 0,90)



Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,45 (0,35, 0,59)

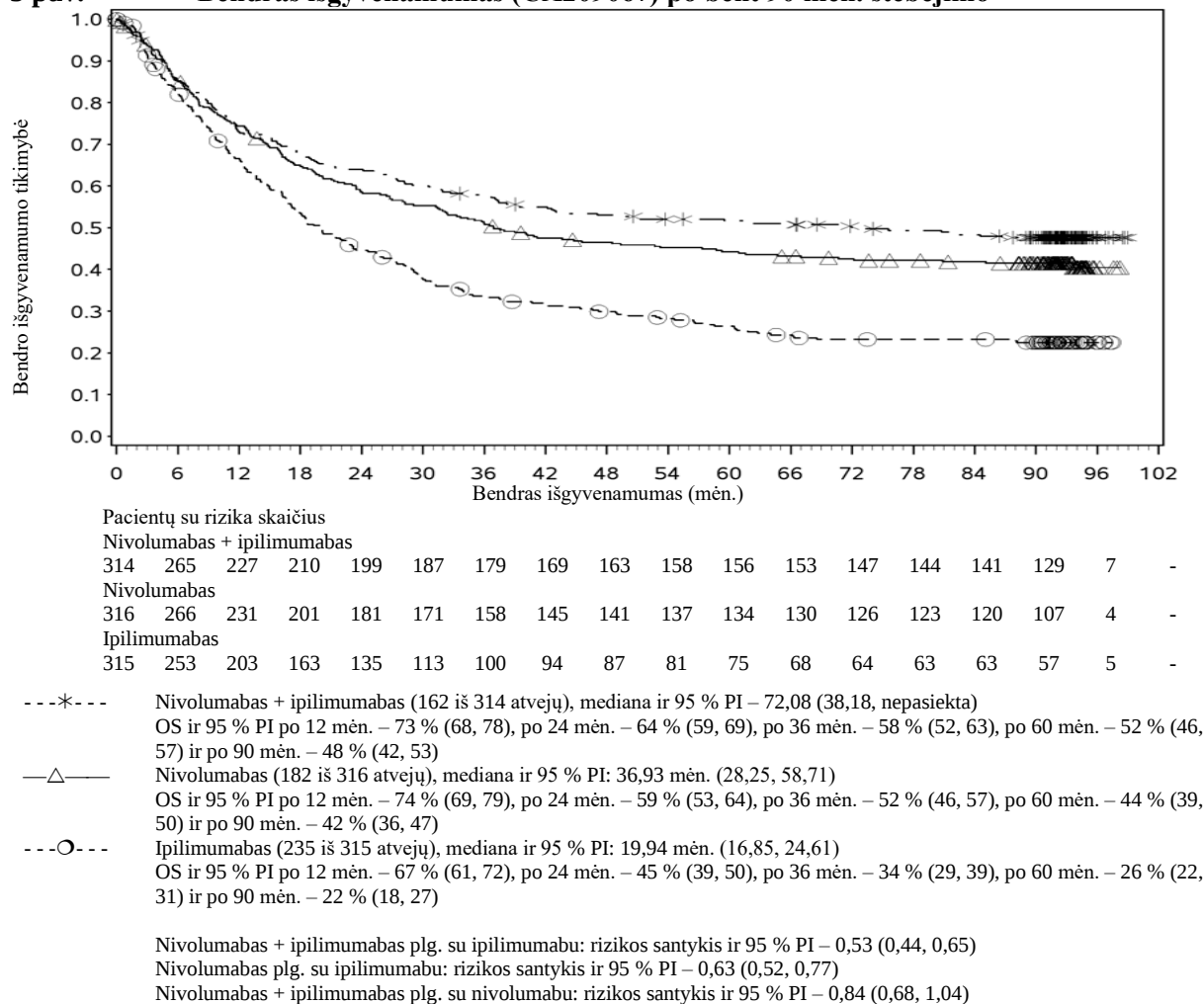
Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,92 (0,69, 1,22)

Pagrindinė OS analizė atlikta visus pacientus stebėjus bent 28 mėn. Po 28 mėn. nivolumabo grupės pacientai nebuvo pasiekę OS medianos, o ipilimumabo grupės pacientų OS mediana buvo 19,98 mėn. (HR = 0,63, 98 % PI - nuo 0,48 iki 0,81; p reikšmė < 0.0001). Ipilimumabo derinyje su nivolumabu grupės pacientai OS medianos nepasiekė, palyginus su ipilimumabo grupės (HR = 0,55, 98 % PI – 0,42, 0,72, p < 0,0001).

OS duomenys, gauti atlikus papildomą aprašomąją analizę po bent 90 mėn. stebėjimo, atitinka gautus pagrindinės analizės metu. Šios vėlesnės OS analizės duomenys pateikiami 5 pav. (visų randomizuotų pacientų), 6 pav. ir 7 pav. (su naviko PD L1 raiškos atitinkamai 5 % ir 1 % ribomis).

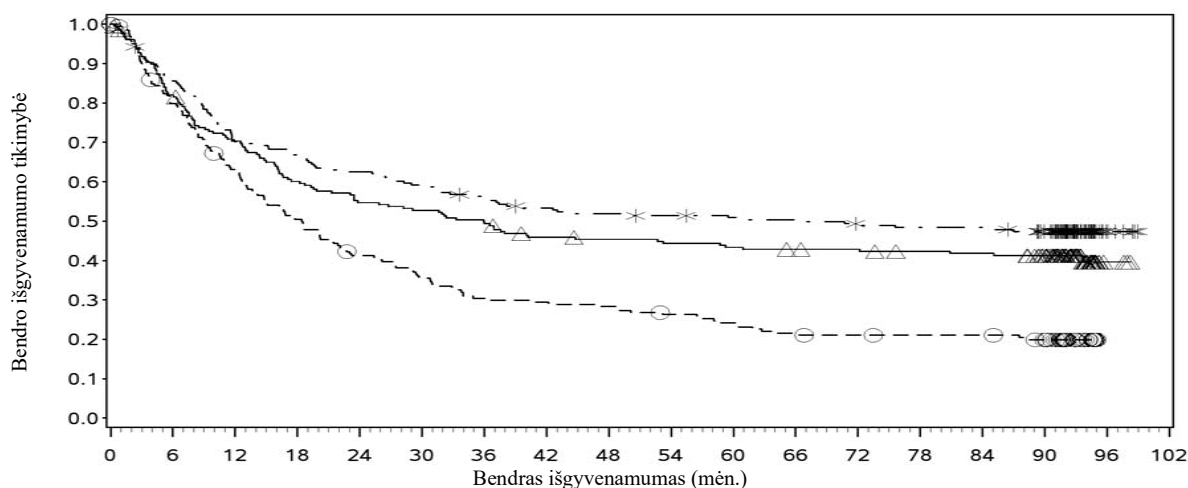
OS analizės duomenys pagal vėliau taikytą gydymą nekoreguoti. Sisteminis gydymas vėliau taikytas 36,0 % derinio, 49,1 % nivolumabo monoterapijos ir 66,3 % ipilimumabo grupės pacientų. Imunoterapija (įskaitant anti-PD1, anti-CTLA-4 antikūnus ir kitokią) taikyta 19,1 % derinio, 34,2 % nivolumabo monoterapijos ir 48,3 % ipilimumabo grupės pacientų.

5 pav. Bendras išgyvenamumas (CA209067) po bent 90 mėn. stebėjimo



6 paveikslas. Bendras išgyvenamumas pagal PD-L1 raišką (riba – 5 %) po bent 90 mėn. stebėjimo (CA209067 duomenys)

PD-L1 raiška < 5%



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Nivolumabas

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

Ipilimumabas

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

---*--- Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (109 iš 210 atvejų), mediana ir 95 % PI – 65,94 (32,72, nepasiekta)

—△— Nivolumabas (121 iš 208 atvejų), mediana ir 95 % PI – 35,94 mėn. (23,06, 60,91)

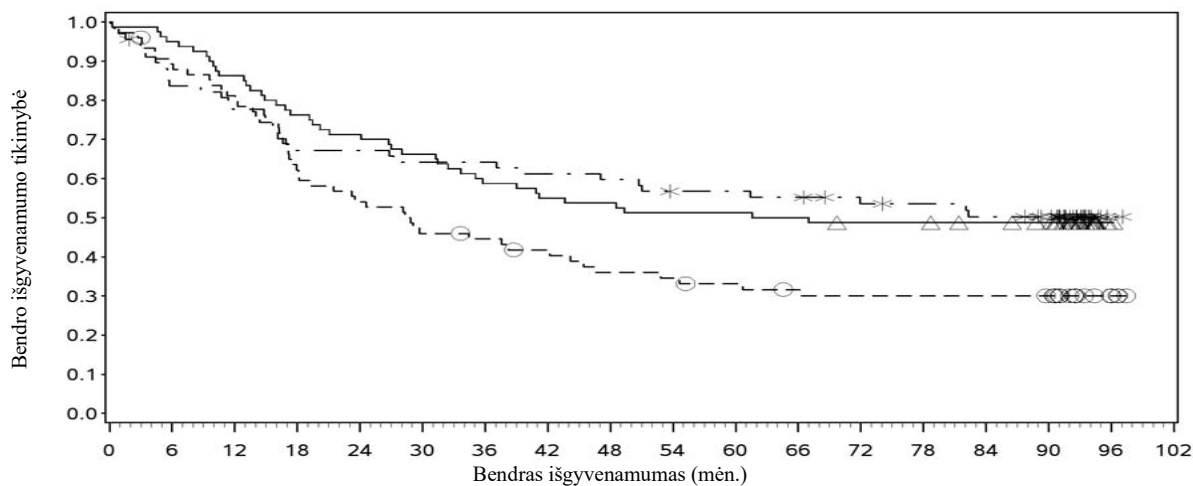
---○--- Ipilimumabas (157 iš 202 atvejų), mediana ir 95 % PI – 18,40 mėn. (13,70, 22,51)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1 raiška ≥ 5



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Nivolumabas

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

Ipilimumabas

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

---*--- Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (33 iš 68 atvejų), mediana ir 95 % PI – nepasiekta (39,06, nepasiekta)

—△— Nivolumabas (41 iš 80 atvejų), mediana ir 95 % PI: 64,28 mėn. (33,64, nepasiekta)

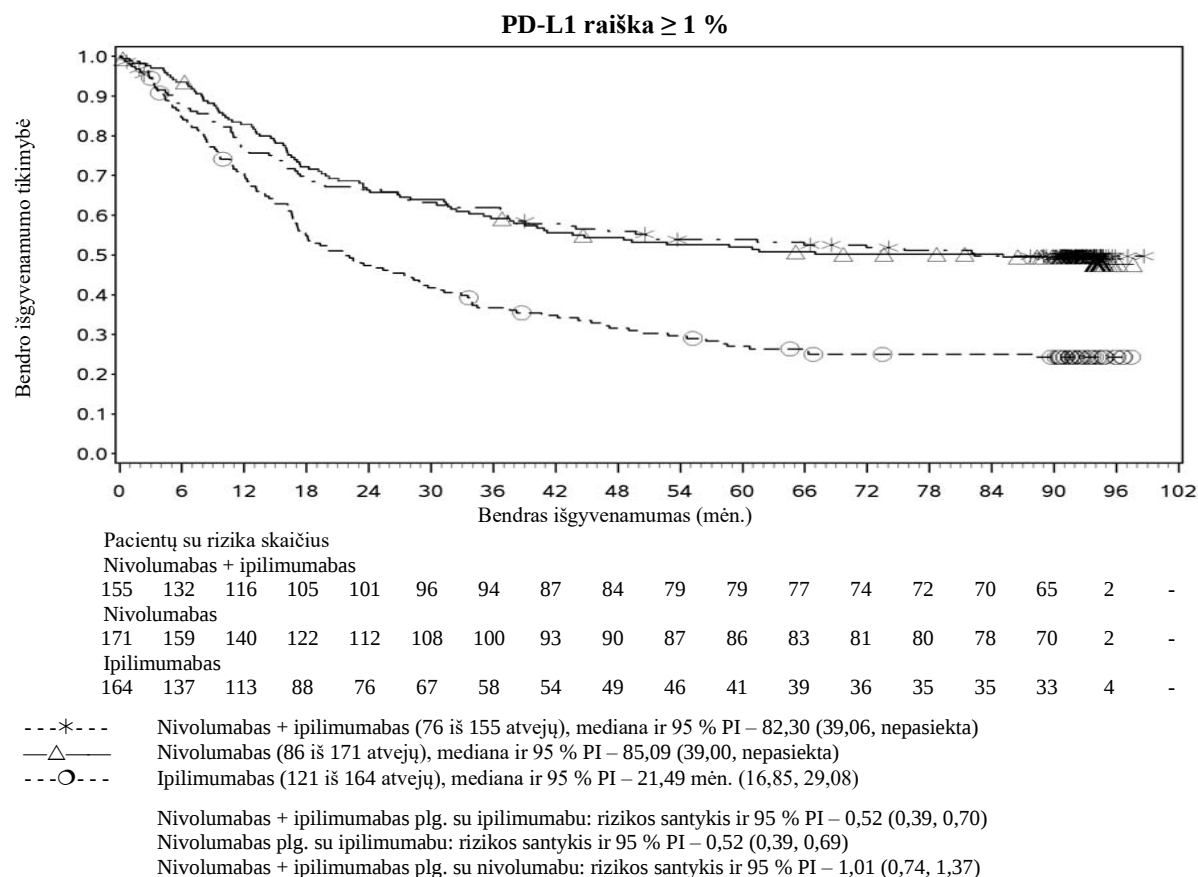
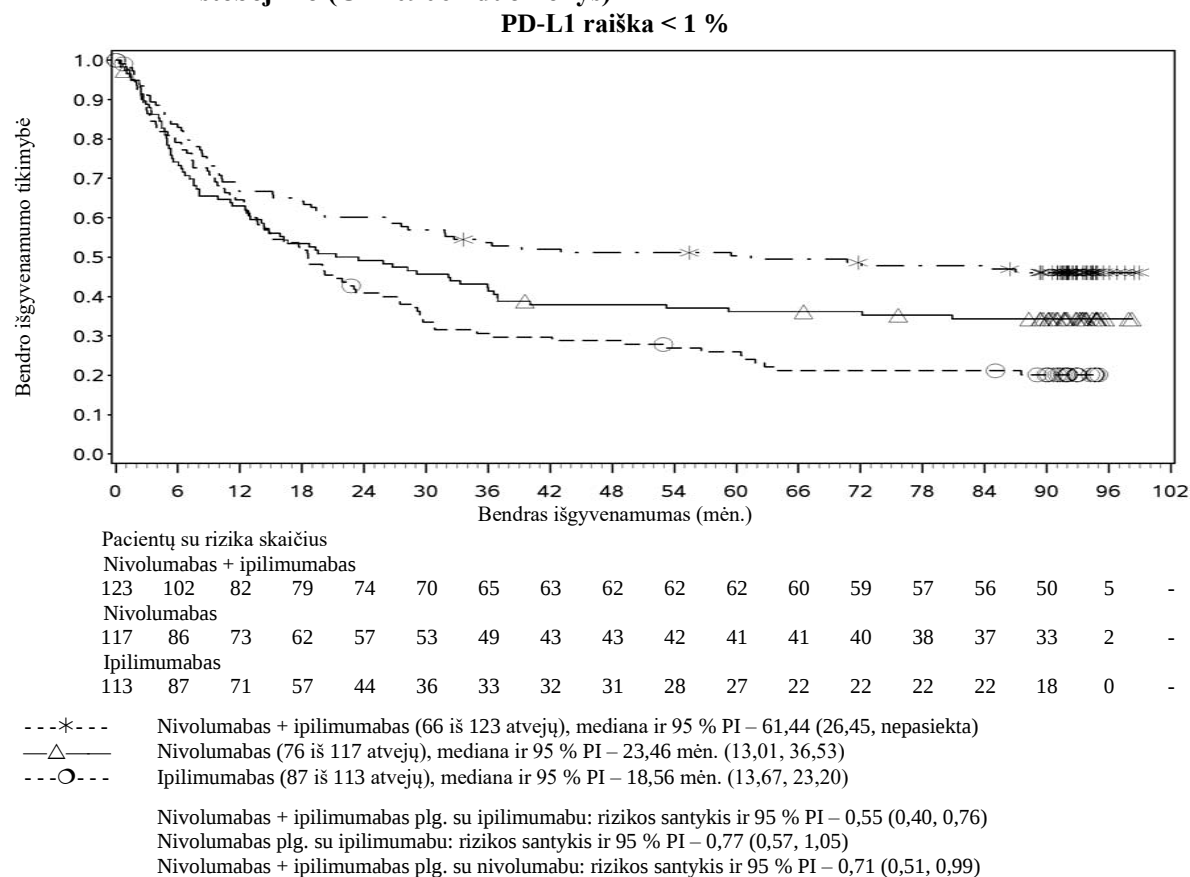
---○--- Ipilimumabas (51 iš 75 atvejų), mediana ir 95 % PI: 28,88 mėn. (18,10, 44,16)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,99 (0,63, 1,57)

7 pav. Bendras išgyvenamumas pagal PD-L1 raišką (riba – 1 %) po bent 90 mėn. stebėjimo (CA209067 duomenys)



ORR analizė atlikta po bent 90 mėn. trukusio stebėjimo. Atsakas apibendrintas 12 lentelėje.

12 lentelė. Objektyvus atsakas (CA209067)

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 314)	Nivolumabas (n = 316)	Ipilimumabas (n = 315)
Objektyvus atsakas	183 (58%)	142 (45 %)	60 (19%)
(95 % PI)	(52,6;63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9, 23,8)
Šansų santykis (angl. <i>Odds ratio</i>) (plg. su ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95 % PI)	(4,38, 9,22)	(2,49; 5,16)	
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabili liga (angl., <i>stable disease</i> , SD)	38 (12%)	29 (9 %)	69 (22%)
Atsako trukmė			
Mediana (diapazonas), mėn.	N.A. (69,1-nepasiekta)	90,8 (45,7-nepasiekta)	19,3 (8,8-47,4)
Dalis, kai trukmė buvo ≥ 12 mėn.	68 %	73 %	44 %
Dalis, kai trukmė buvo ≥ 24 mėn.	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % PI) pagal naviko PD-L1 raišką			
<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

Abiejų grupių, kurių gydymo scheme buvo nivolumabas, pacientų PFS ir OS buvo reikšmingai ilgesni, o ORR didesnis negu vartojusiųjų vien ipilimumabo. Po 18 mėn. gauti PFS bei po 28 mėn. gauti ORR ir OS duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, sudarytuose pagal ECOG fizinę būklę, BRAF būklę, M stadiją, amžių, metastazių smegenyse buvimą anamnezėje ir pradinį LDH aktyvumą kraujyje. Tai išliko ir įvertinus po bent 90 mėn. trukusio stebėjimo gautus OS rezultatus.

131 pacientui, nutraukusiam derinio vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų vėliau kaip po 28 stebėjimo mėn., ORR buvo 71 % (93 iš 131), visiškasis atsakas pasireiškė 20 % (26 iš 131), OS mediana nebuvo pasiekta.

Abiejų grupių, kurių gydymo scheme buvo nivolumabas, ORR buvo didesnis negu vartojusiųjų ipilimumabo nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos lygmens. Vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, ORR po 90 mėn. trukusio stebėjimo buvo didesnis negu vartojant vien nivolumabą esant visiems PD-L1 raiškos lygmenims (12 lentelė), o geriausias bendras atsakas koreliavo su geresniu išgyvenimu.

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo pacientų, kurių PD-L1 raiška navike buvo $\geq 5\%$, atsako trukmės mediana sudėtinio gydymo grupėje buvo 78,19 mėn. (diapazonas – nuo 18,07 iki nepasiektos), nivolumabo monoterapijos grupėje – 77,21 mėn. (diapazonas – nuo 26,25 iki nepasiektos), o ipilimumabo monoterapijos grupėje ji buvo 31,28 mėn. (diapazonas – nuo 6,08 iki nepasiektos). Pacientai, kurių PD-L1 raiškos navike lygmuo buvo $< 5\%$, atsako trukmės medianos sudėtinio gydymo grupėje nepasiekė (diapazonas – nuo 61,93 iki nepasiektos), nivolumabo monoterapijos grupėje ji buvo 90,84 mėn. (diapazonas – nuo 50,43 iki nepasiektos), o ipilimumabo monoterapijos grupėje – 19,25 mėn. (diapazonas – nuo 5,32 iki 47,44).

Aiškių PD-L1 raiškos ribų naviko atsako vertinamųjų baigčių, PFS ir OS prognozavimui patikimai nustatyti negalima. Žvalgomųjų daugiavariacinių analizių duomenys parodė pacientų ir navikų ypatybes (fizinė būklė pagal ECOG, M stadija, pradinis LDH aktyvumas, BRAF mutacijos buvimas, PD-L1 raiška ir lytis), kurios gali turėti įtakos išgyvenamumo duomenims.

Veiksmingumas pagal BRAF būklę.

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų vartoti ipilimumabą kartu su nivolumabu, PFS mediana buvo atitinkamai 16,76 mėn. (95 % PI – nuo 8,28 iki 32,0) ir 11,17 mėn. (95 % PI – nuo 7,0 iki 19,32), nivolumabo monoterapijos grupės – atitinkamai 5,62 mėn. (95 % PI – nuo 2,79 iki 9,46) ir 8,18 mėn. (95 % PI – nuo 5,13 iki 19,55). BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų ipilimumabo monoterapijai, PFS mediana buvo atitinkamai 3,09 mėn. (95 % PI – nuo 2,79 iki 5,19) ir 2,83 mėn. (95 % PI – nuo 2,76 iki 3,06).

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų vartoti ipilimumabą kartu su nivolumabu, ORR buvo atitinkamai 67,0 % (95 % PI – nuo 57,0 iki 75,9, n = 103) ir 54,0 % (95 % PI – nuo 47,1 iki 60,9, n = 211), nivolumabo monoterapijos grupės – atitinkamai 37,87 % (95 % PI – nuo 28,2 iki 48,1, n = 98) ir 48,2 % (95 % PI – nuo 41,4 iki 55,0, n = 218). BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų ipilimumabo monoterapijai, ORR buvo atitinkamai 23,0 % (95 % PI – nuo 15,2 iki 32,5, n = 100) ir 17,2 % (95 % PI – nuo 12,4 iki 22,9, n = 215).

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF[V600] mutacijai teigiami sudėtinio gydymo grupės pacientai OS medianos nebuvo pasiekę, o nivolumabo monoterapijos grupėje ji buvo 45,5 mėn. BRAF[V600] mutacijai teigiamų ipilimumabo monoterapijos grupės pacientų OS mediana buvo 24,6 mėn. Natūralaus tipo BRAF turėjusių sudėtinio gydymo grupės pacientų OS mediana buvo 39,06 mėn., nivolumabo monoterapijos grupės – 34,37 mėn., o ipilimumabo monoterapijos grupės – 18,5 mėn. Ipilimumabo derinio su nivolumabu, plg. su nivolumabo monoterapija, OS HR buvo 0,66 (95 % PI – nuo 0,44 iki 0,98) BRAF[V600] mutacijai teigiamiems ir 0,95 (95 % PI – nuo 0,74 iki 1,22) – natūralaus tipo BRAF turėjusiems pacientams.

Randomizuotas 2 fazės nivolumabo derinio su ipilimumabu lyginimo su vien ipilimumabu tyrimas (CA209069)

CA209069 buvo randomizuotas dvigubai koduotas 2 fazės tyrimas. Jo metu nivolumabo ipilimumabo derinio saugumas ir veiksmingumas lyginti su vien ipilimumabo stebint 142 pacientus, sirgusius progresavusia (neoperuojama arba metastazavusia) melanoma. Įtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip tyrimo CA209067, o pagrindinė analizė atlikta natūralaus BRAF tipo melanoma sirgusiems pacientams (jų buvo 77 %). Sudėtinio gydymo grupės pacientų ORR tyrėjo vertinimu buvo 61 % (95 % PI – nuo 48,9 iki 72,4, n = 72), vien ipilimumabo grupės – 11 % (95 % PI – nuo 3,0 iki 25,4, n = 37). Apskaičiuotas derinio grupės pacientų 2 ir 3 metų OS buvo atitinkamai 68 % (95 % PI – nuo 56 iki 78) ir 61 % (95 % PI – nuo 49 iki 71) (n = 73), o ipilimumabo grupės – atitinkamai 53 % (95 % PI – nuo 36 iki 68) ir 44 % (95 % PI – nuo 28 iki 60) (n = 37).

Inkstų ląstelių karcinoma

Randomizuotas 3 fazės ipilimumabo ir nivolumabo derinio lyginimo su sunitinibu tyrimas (CA209214)

Ipilimumabo 1 mg/kg ir nivolumabo 3 mg/kg derinio saugumas ir veiksmingumas progresavusiai / metastazavusiai ILK gydyti vertinti 3 fazės randomizuoto atviro tyrimo CA209214 metu. Jame

dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę anksčiau negydyta progresavusia arba metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma su skaidriųjų ląstelių komponentu. Pagrindinę veiksmingumo tyrimo populiaciją sudarė pacientai, turėję vidutinę arba didelę riziką ir bent 1 iš 6 prognozinės rizikos faktorių pagal Tarptautinio metastazavusio ILK duomenų bazės konsorciumo (angl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) kriterijus (nuo pradinės inkstų ląstelių karcinomos diagnozės nustatymo iki randomizacijos turėjo būti praėję iki 1 metų, būklė pagal Karnofsky < 80 %, hemoglobino koncentracija mažesnė už apatinę normos ribą, koreguota kalcio koncentracija > 10 mg/dl, trombocitų skaičius didesnis už viršutinę normos ribą ir absoliutus neutrofilų skaičius didesnis už viršutinę normos ribą). Pacientų įtraukimas į šį tyrimą nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės. Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių būklė pagal Karnofsky įvertinta < 70 %, tuo metu ar anksčiau turėjusių metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių teko vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų. Pacientai buvo stratifikuoti pagal IMDC prognozės rodiklį ir regioną.

847 iš 1096 pacientų, randomizuotų į šį tyrimą, sirgo vidutinės arba didelės rizikos ILK. 425 iš jų buvo leidžiama 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. ir nivolumabo į veną per 60 min. kas 3 savaites (4 dozės) ir paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites, o 422 – 50 mg sunitinibo per parą 4 savaitių vartojimo su 2 savaitių pertraukomis ciklais. Gydytas būdavo tęsiamas tol, kol jis būdavo kliniškai naudingas, arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko būklė iš pradžių vertinta praėjus 12 savaitių po randomizacijos, paskui – pirmuosius metus kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių, kol liga pradės progresuoti arba kol gydymas bus nutrauktas (iki vėlesnio iš šių įvykių). Tyrėjui nustatius ligos progresavimą pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, gydymą buvo leidžiama tęsti tada, kai, tyrėjo vertinimu, tai buvo kliniškai naudinga ir pacientas toleravo tiriamąjį vaistinį preparatą. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams buvo OS, ORR ir PFS aklos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) vertinimu.

Pradinės pacientų charakteristikos iš esmės tarp abiejų grupių buvo gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – nuo 21 iki 85), 38 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni ir 8 % – 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo vyrai (73 %), baltaodžiai (87 %), 31 % ir 69 % pacientų pradinis KPS buvo atitinkamai 70 80 % ir 90 100 %. Tiek 1 mg/kg ipilimumabo ir 3 mg/kg nivolumabo derinio, tiek sunitinibo grupės pacientams laikotarpio nuo pradinio diagnozės nustatymo iki randomizacijos mediana buvo 0,4 metų. Gydymo trukmės mediana buvo 7,9 mėn. (diapazonas – nuo 1 dienos iki 21,4⁺ mėn.) ipilimumabo ir nivolumabo derinio bei 7,8 mėn. (diapazonas – nuo 1 dienos iki 20,2⁺ mėn.) – sunitinibo grupės pacientams. 29 % pacientų ligai pradėjus progresuoti toliau vartojo ipilimumabą ir nivolumabą.

Veiksmingumo duomenys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams pateikiami 13 lentelėje (pirminė analizė atlikta po bent 17,5 mėn. stebėjimo ir vėlesnė - po bent 60 mėn. stebėjimo) bei 8 pav. (po bent 60 mėn. stebėjimo).

OS duomenys, gauti atlikus papildomą aprašomąją analizę po bent 60 mėn. stebėjimo atitinka gautus pirminės analizės metus).

13 lentelė. Veiksmingumo duomenys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams (CA209214)

	Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 425)	Sunitinibas (n = 422)
Pirminė analizė (po bent 17,5 mėn. stebėjimo)		
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	140 (33%)	188 (45%)
Rizikos santykis ^a (99,8% PI) p reikšmė ^{b, c}		0,63 (0,44; 0,89) < 0,0001
Mediana (95 % PI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Dažnis (95 % PI)		
Po 6 mėn.	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Po 12 mėn.	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Rizikos santykis ^a (99,1% PI) p reikšmė ^{b, h}		0,82 (0,64; 1,05) 0,0331
Mediana (95 % PI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Patvirtintas objektyvus atsakas (BICR)		
Patvirtintas objektyvus atsakas (95 % PI)	177 (41,6%) (36,9; 46,5)	112 (26,5%) (22,4; 31,0)
ORR skirtumas (95 % PI) ^d p reikšmė ^{e, f}		16,0 (9,8, 22,2) < 0,0001
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabili liga (angl., <i>stable disease</i> , SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Atsako trukmės mediana ^g		
Mėn. (diapazonas)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Laikotarpio iki atsako mediana		
Mėn. (diapazonas)	2,8 (0,9, -11,3)	3,0 (0,6, -15,0)

	Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 425)	Sunitinibas (n = 422)
Atnaujinta analizė * (po bent 60 mėn. stebėjimo)		
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	242 (57%)	282 (67%)
Rizikos santykis ^a		0,68
95 % PI		(0,58, 0,81)
Mediana (95 % PI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Dažnis (95 % PI)		
Po 24 mėn.	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Po 36 mėn.	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Po 48 mėn.	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Po 60 mėn.	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Rizikos santykis ^a		0,73
95 % PI		(0,61, 0,87)
Mediana (95 % PI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Patvirtintas objektyvus atsakas (BICR)		
95 % PI	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
ORR skirtumas (95 % PI) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Visiškas atsakas	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Dalinis atsakas	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabili liga	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Atsako trukmės mediana ^g		
Mėn. (diapazonas)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Laikotarpio iki atsako mediana		
Mėn. (diapazonas)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Pagal stratifikuotos proporcingos rizikos modelį.

^b Pagal stratifikuotą logaritminio rango testą.

^c p reikšmė lyginama su alfa 0,002, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

^d Pagal strata koreguotas skirtumas.

^e Stratifikuotu DerSimonian-Laird metodu.

^f p reikšmė lyginama su alfa 0,001, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

^g Kaplan-Meier metodu.

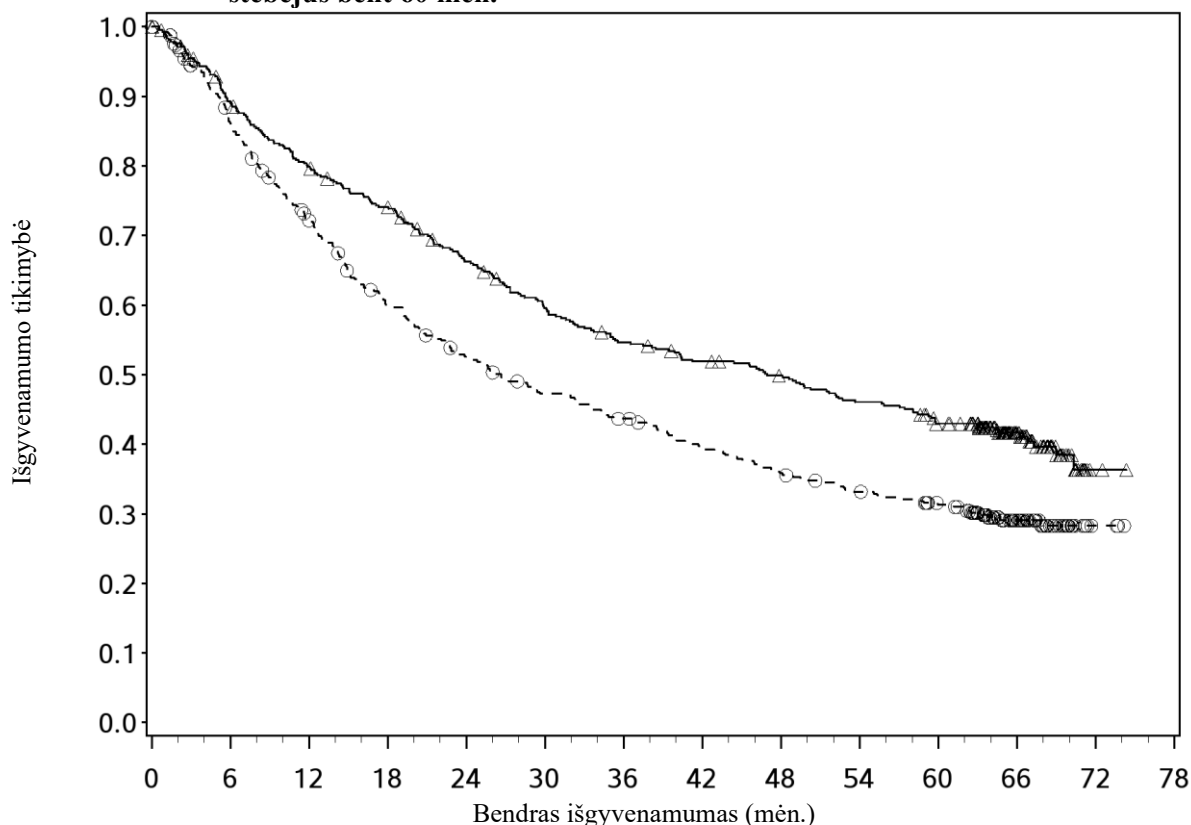
^h p reikšmė lyginama su alfa 0,009, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

^{“+”} rodo cenzūruotus duomenis.

NE – negalima įvertinti.

* Iki 2021 m. vasario 26 d. gautų duomenų aprašomoji analizė.

8 pav. Kaplan-Meier OS kreivės vidutinės ir didelės rizikos pacientams (CA209214) stebėjus bent 60 mėn.



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Sunitinibas

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

—△— Nivolumabas + ipilimumabas (242 iš 425 atvejų), mediana ir 95 % PI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinibas (282 iš 422 atvejų), mediana ir 95 % PI: 26,64 (22,08, 33,54)

Aprašomoji OS analizė atnaujinta visus pacientus stebėjus bent 24 mėn. Atliekant šią analizę, rizikos santykis buvo 0,66 (99,8 % PI 0,48-0,91); sudėtinio gydymo grupėje užfiksuota 166 įvykių 425 tiriamiesiems, o sunitinibo – 209 atvejai 422 tiriamiesiems. Palankus ipilimumabo derinio su nivolumabu (palyginus su sunitinibu) poveikis vidutinę ir didelę riziką turėjusių pacientų OS nustatytas nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos. Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientai, kurių PD-L1 raiška buvo $\geq 1\%$, OS medianos nepasiekė, o sunitinibo grupėje ji buvo 19,61 mėn. (HR = 0,52, 95 % PI – nuo 0,34 iki 0,78). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientams, kuriems PD-L1 raiška $< 1\%$, OS mediana buvo 34,7 mėn., o sunitinibo – 32,2 mėn. (HR = 0,70, 95 % PI – nuo 0,54 iki 0,92).

Be to, į CA209214 tyrimą randomizuoti 249 palankios (pagal IMDC kriterijus) rizikos pacientai, iš kurių 125 vartojo ipilimumabą ir nivolumabą, o 124 – sunitinibą. Jie nebuvo vertinami kaip pagrindinės veiksmingumo populiacijos dalis. Po bent 24 mėn. stebėjimo palankios rizikos pacientams, kartu vartojusiems ipilimumabą ir nivolumabą (palyginus su sunitinibu), OS rizikos santykis buvo 1,13 (95 % PI – nuo 0,64 iki 1,99, $p = 0,6710$). Po bent 60 mėn. stebėjimo OS HR buvo 0,94 (95 % PI: 0,65, 1,37).

Ipilimumabo derinio su nivolumabu pacientų, kurių navikai histologiškai sudaryti tik ne iš skaidriųjų ląstelių, pirmaeiliam ILK gydymui duomenų nėra.

8 % pacientų, dalyvavusių tyrime CA20921475 ir turėjusių vidutinę arba didelę riziką, buvo 75 metų ir vyresni. Po bent 17,5 mėn. stebėjimo ipilimumabo ir nivolumabo derinio poveikis šio pogrupio OS

skaitinė reikšmė buvo mažesnis (RS – 0,97, 95 % PI – nuo 0,48 iki 1,95) negu bendros populiacijos. Vis dėlto šis pogrupis buvo mažas, todėl galutinių išvadų daryti negalima.

Nesmulkialąstelinio plaučių vėžio pirmojo gydymas

Randomizuotas 3 fazės ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais lyginimo su 4 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais lyginimo tyrimas (CA2099LA)

Ipilimumabo 1 mg/kg kas 6 savaites derinyje su nivolumabu 360 mg kas 3 savaites ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą CA2099LA. Į jį įtraukti pacientai nuo 18 metų amžiaus, sirgę histologiškai patvirtintu neplokščialąstelinio arba plokščialąstelinio IV stadijos arba atsinaujinusiu NSLPV (pagal 7-ą Plaučių vėžio klasifikacijos tyrimų tarptautinę asociaciją, angl. *7th International Association for the Study of Lung Cancer classification*), kurių būklė pagal ECOG buvo 0 arba 1, anksčiau nuo vėžio negydyti EAFR ir ALK inhibitoriais. Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės.

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, turėjusių jautrumą didinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, aktyvių (negydytų) metastazių smegenyse, sirgusių karcinomatoziniu meningitu, aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba medicininėmis būklėmis, kurioms reikalinga sisteminė imunosupresija. Gydytų metastazių smegenyse turėjusių pacientus buvo leidžiama įtraukti, jeigu jų neurologinė būklė buvo sugrįžusi į pradinę likus bent 2 savaitėms iki įtraukimo ir jie nevartojo kortikosteroidų arba vartojo tą pačią arba mažinamą dozę, atitinkančią < 10 mg prednizono per parą. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko histologinę struktūrą (plokščialąstelinis ir neplokščialąstelinis), jo PD-L1 raiškos lygmenį ($\geq 1\%$ Ar $< 1\%$) ir paciento lytį.

Iš viso 719 pacientai buvo randomizuoti vartoti ipilimumabą derinyje su nivolumabu ir chemoterapija platinos pagrindu (n = 361) arba chemoterapiją platinos pagrindu (n = 358). Ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija platinos pagrindu grupės pacientai vartojo 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 6 savaites derinyje su nivolumabu 360 mg į veną per 30 min. kas 3 savaites ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais kas 3 savaites. Chemoterapijos grupės pacientams taikyti 4 chemoterapijos platinos pagrindu ciklai kas 3 savaites; neplokščialąstelinio vėžio sirgusiems pacientams buvo leidžiama taip pat taikyti palaikomąjį gydymą pemetreksedu arba jo netaikyti.

Neplokščialąstelinio NSLPV chemoterapiją platinos pagrindu sudarė karboplatina (AUC 5 arba 6) ir 500 mg/m² pemetreksedo arba 75 mg/m² cisplatinos ir 500 mg/m² pemetreksedo, o plokščialąstelinio NSLPV – karboplatina (AUC 6) ir 200 mg/m² paklitakselio.

Gydymas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Ligai pradėjus progresuoti, gydymą buvo galima tęsti, jeigu paciento klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo nuomone, gydymas toliau teikė klinikinę naudą. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu siejamo nepageidaujamo reiškinių, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Naviko vertinimas kartotas kas 6 savaites pirmuosius 12 mėn. po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės ir paskui kas 12 savaitių, kol liga pradės progresuoti arba kol bus nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas.

Į tyrimą CA2099LA įtrauktų tiriamųjų pradinės savybės tarp grupių buvo iš esmės subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 65 metai (diapazonas – 26-86), 51 % buvo 65 metų ir vyresni, 10 % buvo 75 metų ir vyresni. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (89 %) ir vyrai (70 %). Pradinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 (31 %) arba 1 (68 %), 57 % pacientų PD-L1 buvo $\geq 1\%$, 37 % PD-L1 buvo $< 1\%$, 31 % naviko histologinė struktūra buvo plokščialąstelinė, 69 % – neplokščialąstelinė, 17 % turėjo metastazių smegenyse, 86 % rūkė anksčiau arba tyrimo metu. Imunoterapija anksčiau netaikyta nė vienam pacientui.

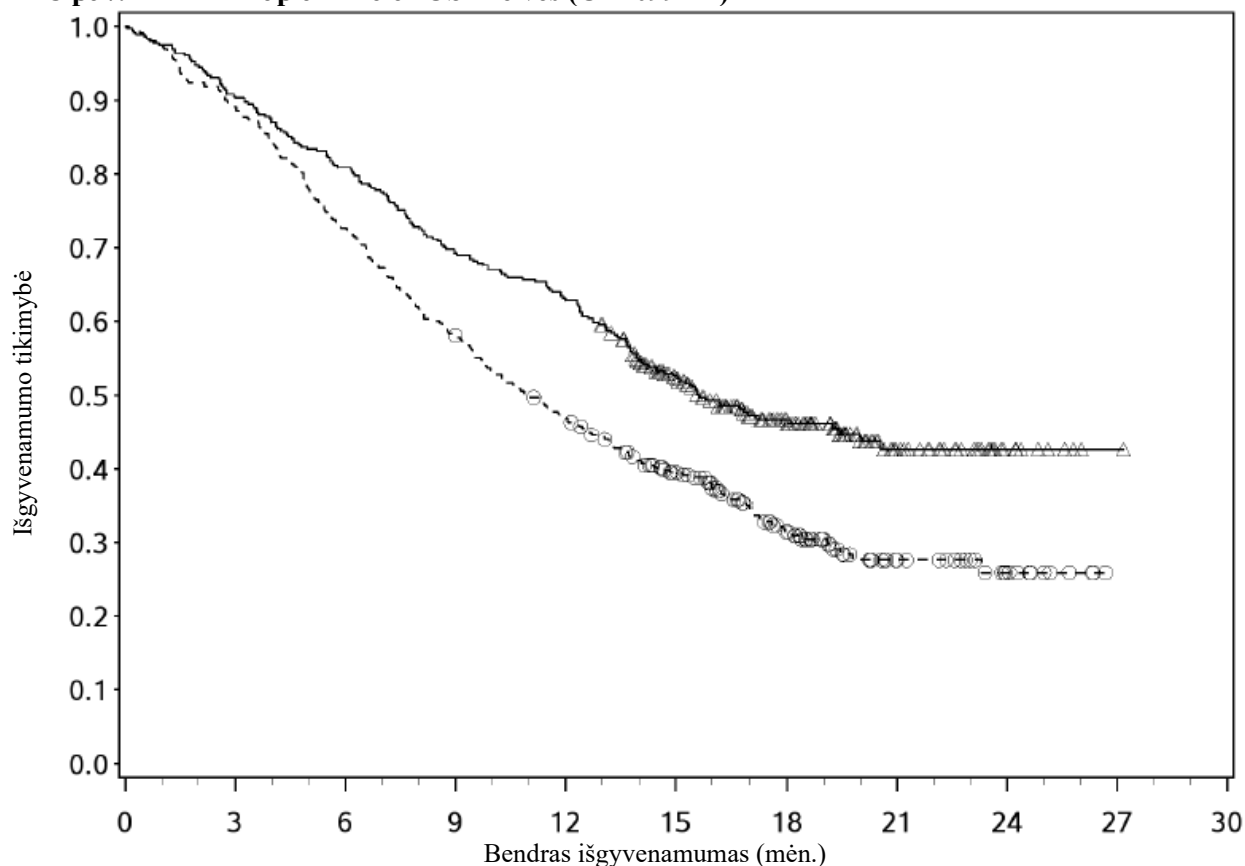
Pagrindinė CA2099LA veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo PFS, ORR ir atsako trukmė pagal BICR.

Iš anksto numatyta tarpinė analizė, atlikta po 351 įvykio, sudariusio 87% galutinei analizei numatyto skaičiaus, parodė statistiškai reikšmingą palankų poveikį OS, PFS ir ORR vartojant ipilimumabo

derinį su nivolumabu ir chemoterapija platinos pagrindu palyginus su vien chemoterapija platinos pagrindu. Minimali OS stebėjimo trukmė buvo 8,1 mėn. Minimali OS stebėjimo trukmė buvo 8,1 mėn.

Veiksmingumo rezultatai parodyti 9 pav. (atnaujinta OS analizė atliekant minimalų stebėjimą 12,7 mėn.) ir 14 lentelėje (pirminė analizė atliekant minimalų stebėjimą 8,1 mėn.). Atnaujinta veiksmingumo analizė atlikta visus pacientus stebėjus bent 12,7 mėn. (žr. 9 pav.). Atliekant šią analizę, OS rizikos santykis buvo 0,66 (95 % PI: 0,55, 0,80), o PFS rizikos santykis – 0,68 (95 % PI: 0,57, 0,82).

9 pav. Kaplan-Meier OS kreivės (CA2099LA)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas + chemoterapija										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemoterapija										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumabas + ipilimumabas + chemoterapija (190 iš 361 atvejų), mediana ir 95 % PI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Chemoterapija (242 iš 358 atvejų), mediana ir 95 % PI: 10,91 (9,46, 12,55)

14 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA2099LA)

	Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija (n = 361)	Chemoterapija (n = 358)
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Rizikos santykis (96,71 % PI) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė ^b	0,0006	
Mediana (mėn.) (95 % PI)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Rizikos santykis (97,48% PI) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė ^c	0,0001	
Mediana (mėn.) ^d (95 % PI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Bendras atsako dažnis^e		
(95 % PI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratifikuota CMH testo p reikšmė ^f	0,0003	
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Atsako trukmė		
Mediana (mėn.) (95 % PI) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% kai trukmė ≥ 6 mėn. ^g	74	41

^a Apskaičiuota naudojant stratifikuotą Cox proporcingos rizikos modelį.

^b p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,0329.

^c p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,0252.

^d Kaplan-Meier įvertis.

^e Dalis pacientų, turėjusių visišką arba dalinį atsaką, PI apskaičiuotas Clopper ir Pearson metodu.

^f p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,025.

^g Remiantis Kaplan-Meier atsako trukmės įverčiu.

CMH – Cochran-Mantel-Haenszel

Sisteminis gydymas vėliau taikytas 28,8 % sudėtinio gydymo ir 41,1 % chemoterapijos grupės pacientų. Imunoterapija (įskaitant anti-PD-1, anti-PD-L1 ir anti-CTLA4) vėliau taikyta atitinkamai 3,9 % sudėtinio gydymo ir 27,9 % chemoterapijos grupės pacientų.

Tyrimo CA2099LA pogrupių aprašomoji analizė parodė palankesnę ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija poveikį OS (palyginus su vien chemoterapija) plokščialąstelinės (HR [95 % PI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) ir neplokščialąstelinės histologinės struktūros navikais (HR [95 % PI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492) sirgusiems pacientams.

15 lentelėje apibendrinti veiksmingumo analizės (OS, PFS ir ORR) iš anksto numatytiems pogrupiams duomenys pagal naviko PD-L1raišką.

15 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal naviko PD-L1 raišką (CA2099LA)

	Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija	Chemo- terapija	Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija	Chemo- terapija	Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija	Chemo- terapija	Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija	Chemo- terapija
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% to 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS rizikos santykis (95 % CI)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
PFS rizikos santykis (95 % CI)^a	0,77 (0,57, 1,03)		0,67 (0,53, 0,85)		0,71 (0,52, 0,97)		0,59 (0,40, 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Rizikos santykis apskaičiuotas naudojant nestratifikuatą Cox proporcingos rizikos modelį.

Iš viso į tyrimą įtraukta 70 NSLPV sirgusių pacientų nuo 75 metų amžiaus (37 pacientai į ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija grupę ir 33 – chemoterapijos grupę). Palyginus ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija grupę su chemoterapijos grupe, šios tiriamųjų dalies OS HR buvo 1,36 (95 % PI: 0,74, 2,52), o PFS HR – 1,12 (95 % PI: 0,64, 1,96). Ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija grupės pacientų ORR buvo 27,0 %, chemoterapijos – 15,2 %. Ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija vartojimą nutraukė 43 % 75 metų ir vyresnių pacientų. Ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija veiksmingumo ir saugumo duomenų šiai pacientų populiacijai nepakanka.

Pogrūpių analizė parodė, kad ipilimumabo derinyje su nivolumabu ir chemoterapija palankus poveikis niekada nerūkusių pacientų išgyvenamumui yra prastesnis negu chemoterapijos. Vis tik dėl mažo pacientų skaičiaus negalima daryti galutinių išvadų iš šių duomenų.

Piktybinė pleuros mezotelioma

Randomizuotas 3 fazės ipilimumabo ir nivolumabo derinio lyginimo su chemoterapija tyrimas (CA209743)

1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites ir 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites derinio saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą (CA209743). Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę histologiškai patvirtinta anksčiau negydyta epitelioidinės arba kitokios histologinės struktūros piktybine pleuros mezotelioma, kurių fizinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu ir kuriems netaikyta paliatyvi radioterapija per paskutines 14 dienų iki pirmojo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Tiriamieji buvo įtraukiami nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės.

Į tyrimą neįtraukta pacientų, kurie sirgo pirmine pilvaplėvės, perikardo, sėklidžių arba tunica vaginalis mezotelioma, intersticine plaučių liga, aktyvia autoimunine liga, sisteminio poveikio imunosupresantais gydyta liga arba turėjo metastazių galvos smegenyse (išskyrus atvejį, kai atlikta chirurginė rezekcija arba taikyta stereotaksinė radioterapija ir nebuvo progresavimo per paskutinius 3 mėn. iki įtraukimo į tyrimą). Randomizacija buvo stratifikuota pagal histologinę struktūrą (epitelioidinė plg. su sarkomatoidine arba mišraus potipio) ir lytį (vyriška plg. su moteriška).

Iš viso 605 pacientai buvo randomizuoti į ipilimumabo ir nivolumabo derinio (n = 303) bei chemoterapijos (n = 302) grupes. Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientams buvo infuzuojama 1 mg/kg ipilimumabo per 30 min. į veną kas 6 savaites ir 3 mg/kg nivolumabo per 30 min. į veną kas 2 savaites iki 2 metų. Chemoterapijos grupės pacientams taikyta iki 6 chemoterapijos ciklų (kiekvienas truko po 21 dieną). Chemoterapiją sudarė 75 mg/m² cisplatinos ir 500 mg/m² pemetreksedo arba 5 AUC karboplatinos ir 500 mg/m² pemetreksedo.

Gydymas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Ligai pradėjus progresuoti, gydymą buvo galima tęsti, jeigu paciento klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo nuomone, gydymas toliau teikė klinikinę naudą. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu siejamos nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Naviko vertinimas kartotas kas 6 savaites pirmuosius 12 mėn. po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo ir paskui kas 12 savaičių, kol liga pradės progresuoti arba kol bus nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas.

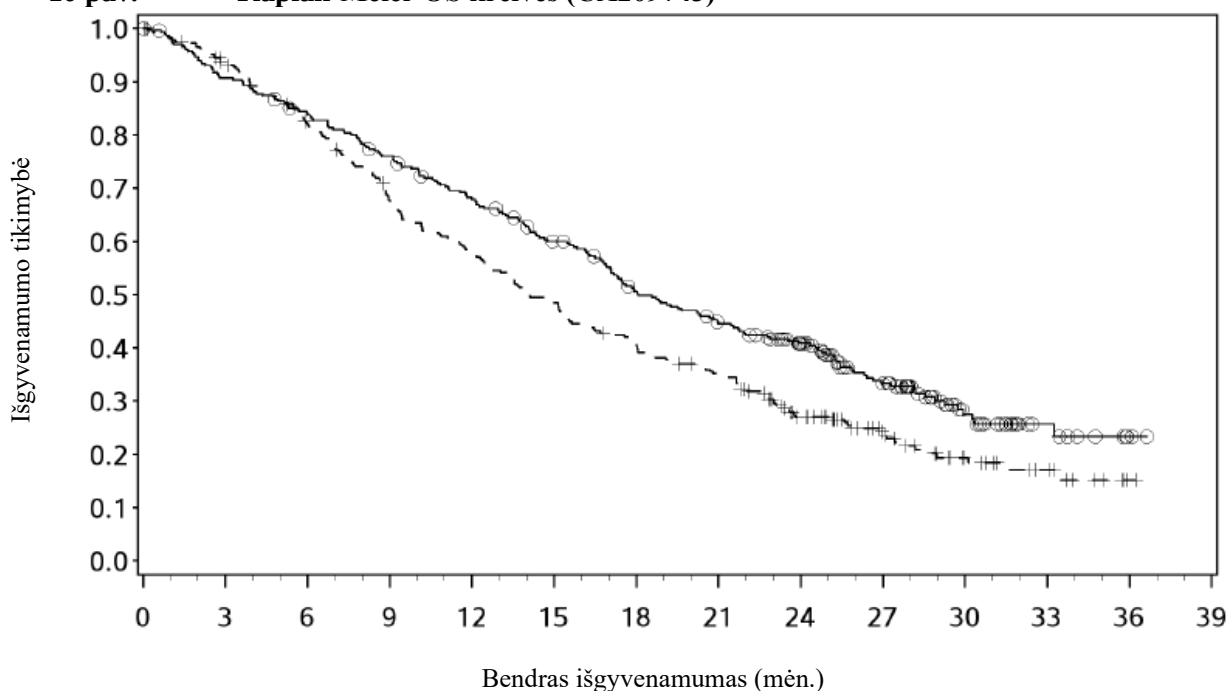
Pradinės į tyrimo CA209743 grupes įtrauktų pacientų savybės buvo gerai subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 69 metai (diapazonas – 25-89), 72 % buvo ≥ 65 metų ir 26 % ≥ 75 metų. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (85 %) ir vyriškos lyties (77 %). Tiriamųjų pradinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 (40 %) ar 1 (60 %) balu, 80 % pacientų PD-L1 raiška buvo ≥ 1 %, 20 % – PD-L1 raiška buvo < 1 %. 75 % pacientų navikas turėjo epitelioidinę ir 25 % kitokią histologinę struktūrą.

Pagrindinė CA209743 veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS. Svariausios antrinės vertinamosios baigtys – PFS, ORR ir atsako trukmė BICR vertinimu pagal modifikuotus RECIST kriterijus pleuros mezoteliomai. Šių antrinių vertinamųjų baigčių aprašomosios analizės pateikiamos 16 lentelėje.

Iš anksto numatyta šio tyrimo duomenų tarpinė analizė, atlikta užfiksavus 419 (t.y. 89 % numatytų galutinei analizei) įvykių parodė, kad vartoti nivolumabo ir ipilimumabo derinį randomizuotų pacientų OS yra statistiškai reikšmingai ilgesnis negu chemoterapijos grupės. OS stebėtas bent 22 mėn.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 10 pav. ir 16 lentelėje.

10 pav. Kaplan-Meier OS kreivės (CA209743)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemoterapija													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumabas + ipilimumabas (200 iš 303 įvykių), mediana – 18,07 (95 % PI – nuo 16,82 iki 21,45)
 ---+--- Chemoterapija (219 iš 302 įvykių), mediana – 14,09 (95 % PI – nuo 12,45 iki 16,23)

16 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209743)

	Ipilimumabas + nivolumabas (n = 303)	Chemoterapija (n = 302)
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	200 (66 %)	219 (73%)
Rizikos santykis (HR) (96,6 % PI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė ^b	0,002	
Mediana (mėn.) ^c (95 % PI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn. ^c	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius	218 (72%)	209 (69%)
Rizikos santykis (HR) (95% PI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (mėn.) ^c (95 % PI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
Bendras atsako dažnis		
(95 % PI)	40 % (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	1,7%	0
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	38%	43%
Atsako trukmė		
Mediana (mėn.) ^c (95 % PI)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (5,3, 7,1)

^a Apskaičiuota naudojant stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.

^b Šios tarpinės analizės metu p reikšmė palyginta su priskirta alfa reikšme (0,0345).

^c Įvertis pagal Kaplan-Meier.

Vėliau sisteminis gydymas taikytas atitinkamai 44,2 % ir 40,7 % sudėtinio gydymo ir chemoterapijos grupės pacientų. Imunoterapija, įskaitant anti-PD-1, anti-PD-L1 ir anti CTLA-4 vėliau taikyta atitinkamai 3,3 % ir 20,2 % sudėtinio gydymo ir chemoterapijos grupės pacientų.

17 lentelėje apibendrinti veiksmingumo (OS, PFS ir ORR) analizių duomenys iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal histologinę struktūrą.

17 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal histologinį pogrupį (CA209743)

	Epitelioidinis (n = 471)		Neepitelioidinis (n = 134)	
	ipilimumabas + nivolumabas (n = 236)	Chemoterapija (n = 235)	ipilimumabas + nivolumabas (n = 67)	Chemoterapija (n = 67)
Bendras išgyvenamumas				
Atvejų skaičius	157	164	43	55
Rizikos santykis (HR) (95% PI) ^a		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo				
Rizikos santykis (HR) (95 % PI) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Bendras atsako dažnis (95 % PI) ^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)
Atsako trukmė	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (mėn.) (95 % PI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31, nenustatyta)	(2,79; 7,03)

^a Rizikos santykis (HR) apskaičiuotas naudojant nestratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.

^b Pasikliautinas intervalas apskaičiuotas Clopper ir Pearson metodu

^c Mediana apskaičiuota Kaplan-Meier metodu

18 lentelėje apibendrinti veiksmingumo (OS, PFS ir ORR) analizių duomenys iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal pradinę naviko PD-L1 raišką.

18 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal naviko PD-L1 raišką (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumabas + nivolumabas (n = 57)	Chemoterapija (n = 78)	ipilimumabas + nivolumabas (n = 232)	Chemoterapija (n = 219)
Bendras išgyvenamumas				
Atvejų skaičius	40	58	150	157
Rizikos santykis (HR) (95% PI) ^a		0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)
Mediana (mėn.) (95 % PI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumabas + nivolumabas (n = 57)	Chemoterapija (n = 78)	ipilimumabas + nivolumabas (n = 232)	Chemoterapija (n = 219)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo				
Rizikos santykis (HR) (95% PI) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Mediana (mėn.) (95 % PI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Bendras atsako dažnis (95 % PI) ^c	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Rizikos santykis (HR) apskaičiuotas naudojant nestratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.

^b Mediana apskaičiuota Kaplan-Meier metodu.

^c Pasikliautinas intervalas apskaičiuotas Clopper ir Pearson metodu.

Iš viso į tyrimą CA209743 įtraukti 157 PPM sirgę 75 metų ir vyresni pacientai (78 vartojo ipilimumabo ir nivolumabo derinį, 79 taikyta chemoterapija). OS HR ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientams, palyginus su chemoterapijos grupe, buvo 1,02 (95 % PI – nuo 0,70 iki 1,48). Nustatyta, kad 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems ipilimumabo ir nivolumabo derinį, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vaistinio preparato vartojimą dažniau negu visiems taip gydytiems kartu paėmus (žr. 4.8 skyrių). Vis tik dėl žvalgomojo šio pogrupio analizės pobūdžio galutinių išvadų daryti negalima.

dMMR / MSI-H storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

Atviras nivolumabo ir ipilimumabo derinio lyginimo su chemoterapija dMMR ar MSI-H STŽV sergantiems pacientams, kuriems netaikytas metastazavusio vėžio gydymas, tyrimas

Nerezekuotino ar metastazavusio STŽV su žinoma naviko MSI-H ar dMMR būkle pirmojo gydymo saugumas ir veiksmingumas, skiriant 1 mg/kg ipilimumabo derinį su 240 mg nivolumabo, vartojamą kas 3 savaites ne daugiau 4 dozių, vėliau gydymą tęsiant nivolumabo monoterapija, vartojant 480 mg kas 4 savaites, buvo vertintas atsitiktinių imčių, kelių grupių, 3 fazės, atviraime tyrime (CA2098HW). Tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo grupės buvo sudarytos iš vien tik nivolumabą, nivolumabą kartu su ipilimumabu ar tyrėjo parinktą chemoterapiją gavusių pacientų. MSI-H ar dMMR naviko būklė buvo nustatyta pagal vietinį praktikos standartą atliekant polimerazės grandininės reakcijos (PGR), naujos kartos sekoskaitos (NKS) ar imunohistocheminį (IHC) tyrimus. MSI-H būklė retrospektyviai ir centralizuotai įvertinta atlikus PGR (*Idylla MSI*) tyrimą, o dMMR būklė įvertinta atlikus IHC (*Omnis MMR*) tyrimą iš paciento naviko mėginių vietinei MSI-H ir (ar) dMMR būklei nustatyti. Pirminio veiksmingumo populiaciją sudarė pacientai, kuriems atlikus bet kurį iš centralizuotų tyrimų patvirtinta MSI-H ir (ar) dMMR būklė. Pacientai, kuriems buvo smegenų metastazių su simptomais, kurie sirgo aktyvia autoimunine liga, vartojo sisteminius kortikosteroidus ar imunosupresantus arba buvo gydomi kontrolinių taškų inhibitoriais, į tyrimą įtraukti nebuvo. Atsitiktinės imtys sudarytos stratifikuojant pagal naviko vietą (dešinėje ar kairėje). Į chemoterapijos grupę randomizuoti pacientai, BICR nustatius ligos progresavimą, galėjo gauti ipilimumabo ir nivolumabo derinį.

Tyrime buvo randomizuoti iš viso 303 anksčiau negydyti pacientai, sergantys metastazavusiu vėžiu: 202 pacientai pateko į nivolumabo su ipilimumabu derinio grupę, 101 pacientas – į chemoterapijos grupę. Iš jų 255 buvo centralizuotai patvirtinta MSI-H ir (ar) dMMR būklė: 171 ipilimumabo derinio su nivolumabu grupėje ir 84 chemoterapijos grupėje. Pacientai ipilimumabo ir nivolumabo grupėje gavo ipilimumabo, vartojamo 1 mg/kg dozėmis kas 3 savaites kartu su nivolumabu po 240 mg kas 3 savaites ne daugiau 4 dozių, po to gydymą tęsiant tik nivolumabu, vartojant po 480 mg kas 4 savaites. Chemoterapijos grupės pacientai gavo: mFOLFOX6 (oksaliplatinos, leukovorino ir fluorouracilo) su bevacizumabu ar cetuksimabu arba be jų: po oksaliplatinos 85 mg/m², leukovorino 400 mg/m² ir fluorouracilo 400 mg/m² boliuso buvo leidžiama fluorouracilo 2400 mg/m² per 46 val.

kas 2 savaites. Bevacizumabo 5 mg/kg arba cetuksimabo 500 mg/m² leidžiama prieš mFOLFOX6 kas 2 savaites; arba FOLFIRI (irinotekanas, leukovorinas ir fluorouracilas) su bevacizumabu ar cetuksimabu arba be jų: irinotekano 180 mg/m², leukovorino 400 mg/m² ir fluorouracilo 400 mg/m² boliusas ir fluorouracilo 2400 mg/m² suleidžiama per 46 val. kas 2 savaites. Bevacizumabo 5 mg/kg arba cetuksimabo 500 mg/m² suleidžiama prieš FOLFIRI kas 2 savaites. Gydytas tęstas tol, kol liga pradėjo progresuoti, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. (ipilimumabu su nivolumabu). Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu siejamos nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Naviko vertinimai pagal RECIST v1.1 buvo atliekami kas 6 savaites pirmąsias 24 savaites, vėliau kas 8 savaites iki 96 savaitės, tada kas 16 savaičių iki 146 savaitės, vėliau – kas 24 savaites.

Pradinės visų randomizuotų anksčiau nuo metastazavusios ligos negydytų pacientų charakteristikos: amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – nuo 21 iki 87 metų), 46 % buvo ≥ 65 metų, o 18 % – ≥ 75 metų; 46 % buvo vyrai, o 86 % – baltųjų rasės. Pradinė fizinė būklė pagal ECOG buvo 0 (54 %) ir ≥ 1 (46 %); navikas 68 % pacientų buvo dešinėje ir 32 % – kairėje; iš 223 pacientų, kurių būklė žinoma, 39 pacientams buvo patvirtintas Linčo (Lynch) sindromas. Pradinės anksčiau negydytų metastazavusia liga sergančių pacientų, kuriems centralizuotai patvirtinta MSI-H ir (ar) dMMR būklė, charakteristikos buvo tokios pačios kaip visų randomizuotų anksčiau negydytų pacientų. Iš 101 paciento, randomizuotų į chemoterapijos grupę, 88 chemoterapija skirta pagal protokolą, įskaitant oksaliplatinos vartojimą (58 %) ir irinotekano vartojimą (42 %). Be to, 66 pacientai gavo tikslinių vaistinių preparatų – bevacizumabo (64 %) arba cetuksimabo (11 %).

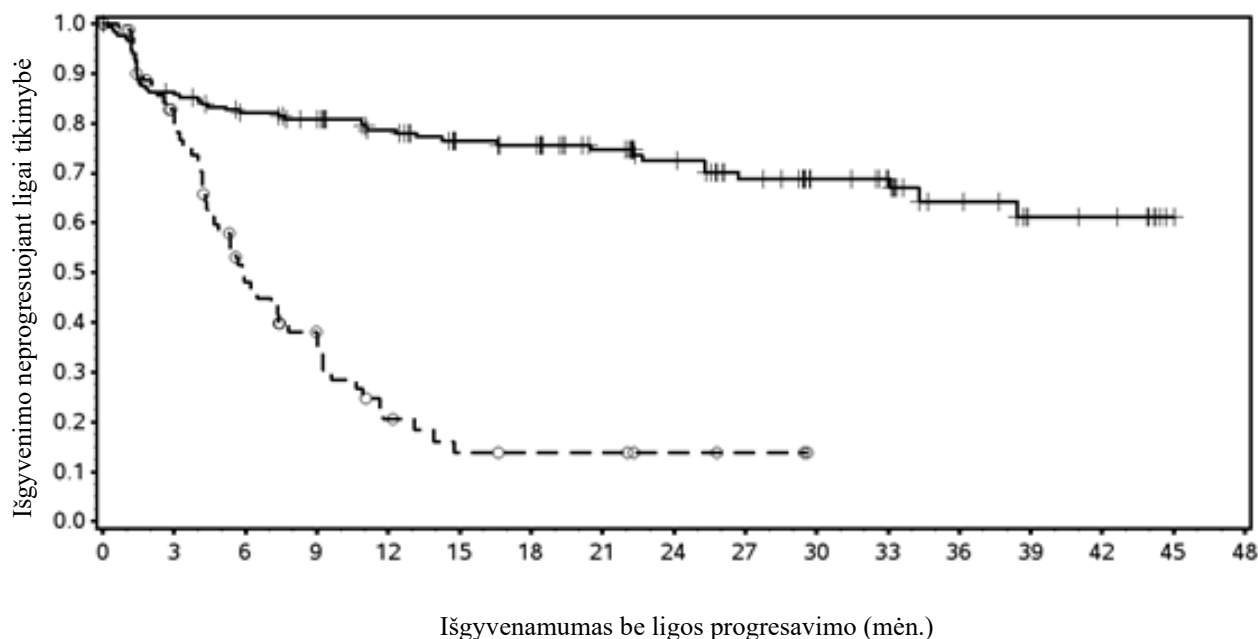
Pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties rodiklis buvo BICR įvertintas PFS pagal RECIST 1.1. Papildomi veiksmingumo rodikliai buvo ORR BICR vertinimu, OS ir atsako trukmė.

Tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį, suplanuota tarpinė analizė parodė statistškai reikšmingą pagerėjimą pagal BICR įvertintą PFS pacientams, kuriems centralizuotai patvirtinta MSI-H ir (arba) dMMR, ipilimumabo su nivolumabu grupėje, palyginti su chemoterapijos grupe. BICR įvertinti PFS rezultatai pateikiami 19 lentelėje ir 11 pav. Šios tarpinės analizės laikotarpiu kitos vertinamosios baigtys, įskaitant nivolumabo monoterapijos grupės duomenis, dėl tyrimų hierarchijos tirtos nebuvo.

19 lentelė. MSI-H ir (ar) dMMR centralizuotai patvirtinto STŽV pirmaeilio gydymo veiksmingumo rezultatai (CA2098HW)^a

	Ipilimumabas + nivolumabas (n = 171)	Chemoterapija (n = 84)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejai	48 (28 %)	52 (62 %)
Rizikos santykis	0,21	
95 % PI	(0,14; 0,32)	
P reikšmė ^b	< 0,0001	
Mediana (95 % PI) (mėn.)	NP (38,4, NP)	5,9 (4,4; 7,8)
^a	Stebėjimo trukmės mediana 31,5 mėn. (diapazonas – nuo 6,1 iki 48,4 mėn.).	
^b	Pagal stratifikuotą dvipusį logaritminio rango testą.	

11 pav. Kaplan--Meier PFS kreivė pacientų, kuriems buvo taikytas MSI H ir (ar) dMMR centralizuotai patvirtinto STŽV pirmaeilis gydymas (CA2098HW)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chemoterapija

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (48 atvejai iš 171), mediana ir 95 % PI: nenustatyta (38,44, nenustatyta)
 ---O--- Chemoterapija (52 atvejai iš 84), mediana ir 95 % PI: 5,85 (4,37; 7,79)

Atviras nivolumabo ir ipilimumabo derinio dMMR ar MSI-H STŽV sergantiems pacientams, anksčiau gydytiems sudėtine chemoterapija fluoropirimidino pagrindu, tyrimas

Ipilimumabo 1 mg/kg derinio su nivolumabu 3 mg/kg saugumas ir veiksmingumas metastazavusiam dMMR / MSI-H STŽV gydyti vertintas 2 fazės daugelyje centrų atlikto atviro vienos grupės tyrimo CA209142 metu.

Šiame tyrime dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai vietoje nustačius dMMR ar MSI-H būklę, jeigu liga progresavo gydant fluoropirimidinu ir oksaliplatina ar irinotekanu arba po šio gydymo, arba jei pasireiškė tokio gydymo netoleravimas. Jeigu paskutinis iki tol taikytas gydymas buvo adjuvantinė chemoterapija, tai liga turėjo būti progresavusi jos metu arba per 6 mėn. po jos. Įtraukti pacientai, kurių fizinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 arba 1 balu, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, turėjusių aktyvių metastazių galvos smegenyse, sirgusių autoimuninėmis ligomis ar ligomis, dėl kurių reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais.

Iš viso 119 pacientų vartojo 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 90 min. ir 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 min. kas 3 savaites (4 dozes), o paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites. Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol buvo palankus klinikinis poveikis arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko būklė vertinta pagal RECIST 1.1 versiją kas 6 savaites pirmąsias 24 savaites ir kas 12 savaičių vėliau. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjų nustatytas ORR. Antrinės vertinamosios baigtys buvo BICR nustatytas ORR ir atvejų, kai buvo pasiekta ligos kontrolė, dalis. Į ORR analizę įtraukta atsako trukmė ir laikas iki jo pasireiškimo. Žvalgomieji baigčių rodikliai buvo PFS ir OS.

Amžiaus mediana buvo 58 metai (diapazonas – nuo 21 iki 88), 32 % tirtų pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 9 % – 75 metų ir vyresni, 59 % – vyrai, 92 % – baltodžiai. 45 % tiriamųjų pradinė būklė pagal ECOG įvertinta 0, ir 55 % – 1; 25 % pacientų turėjo BRAF mutacijų, 37 % – KRAS mutacijų ir 12 % mutacijų būklė buvo nežinoma. 109 iš 119 gydytų pacientų anksčiau taikyta metastazavusio

vėžio chemoterapija fluoropirimidino pagrindu ir 9 – adjuvantinė. 118 iš 119 pacientų (99 %) prieš įtraukiant į tyrimą buvo vartoję fluorouracilą, 111 (93 %) – oksaliplatiną, 87 (73 %) – irinotekaną; 82 pacientai (69 %) – fluoropirimidiną, oksaliplatiną ir irinotekaną. 23 %, 36 %, 24 % ir 16 % pacientų anksčiau taikyti atitinkamai 1, 2, 3 ar 4 ir daugiau gydymai, o 29 % pacientų buvo vartoję EAFR inhibitorių.

Veiksmingumo duomenys (minimali stebėjimo trukmė – 46,9 mėn.; stebėjimo trukmės mediana – 51,1 mėn.) pateikiami 20 lentelėje.

20 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209142 tyrimas) dMMR / MSI-H STŽV pacientams*

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 119)
Patvirtintas objektyvus atsakas, n (%)	77 (64,7)
(95 % PI)	(55,4; 73,2)
Visiškas atsakas (CR), n (%)	15 (12,6)
Dalinis atsakas (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabili liga (SD), n (%)	25 (21,0)
Atsako trukmė	
Mediana (diapazonas), mėn.	NP (1,4, 58,0+)
Atsako trukmės mediana	
Mėn. (diapazonas)	2,8 (1,1, 37,1)

* tyrėjo vertinimu.

„+“ rodo koreguotus duomenis.

NP – nepasiekta.

BICR nustatytas ORR buvo 61,3 % (95 % PI – 52,0, 70,1). Jį sudarė CR 20,2 % pacientų (95 % PI – 13,4, 28,5) ir PR 41,2 % pacientų (95 % PI – 32,2, 50,6); stabili liga užfiksuota 22,7 % pacientų. BICR vertinimų duomenys iš esmės atitiko tyrėjų. Patvirtintas atsakas pasireiškė nepriklausomai nuo BRAF ir KRAS mutacijų būklės ir naviko PD L1 raiškos lygmens.

11 iš 119 pacientų (9,2 %) buvo 75 metų ir vyresni. 75 metų ir vyresniems pacientams tyrėjų nustatytas ORR buvo 45,5 % (95 % PI – 16,7, 76,6).

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma

Randomizuotas 3 fazės ipilimumabo ir nivolumabo derinio palyginimo su chemoterapija pirmaeilio gydymo tyrimas (CA209648)

Ipilimumabo ir nivolumabo derinio saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus randomizuotą kontroliuotą veikliąją medžiagą atvirą 3 fazės tyrimą (CA209648). Į jį įtraukti suaugę (18 metų ir vyresni) pacientai, sirgę anksčiau negydyta, neoperuotina, išplitusia, atsinaujinusia arba metastazavusia stemplės plokščialąsteline karcinoma (SPLK). Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės, o PD-L1 raiška naviko ląstelėse buvo nustatoma PD-L1 IHC 28-8 pharmDx mėginiu. Įtraukti atsparia chemoterapijos ir radioterapijos deriniui ir (arba) operaciniam gydymui stemplės plokščialąsteline arba adenoskvamozine karcinoma sirgę pacientai. Pacientus, kuriems anksčiau taikyta adjuvantinė, neoadjuvantinė ar galutinio pasirinkimo chemoterapija, radioterapija arba chemoterapija kartu su radioterapija buvo galima įtraukti, jei tai buvo iki įtraukimo į tyrimą taikyto gydymo, skirto išgydyti ligą, dalis. Į tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė fizinė būklė pagal ECOG įvertinta ≥ 2 balais, turėjusių simptominių metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, vartojusių sisteminių kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų arba turėjusių didelę kraujavimo ar fistulės riziką dėl akivaizdžios naviko invazijos į organus greta stemplės naviko. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko ląstelių PD-L1 būklę (≥ 1 %, < 1 % arba nenustatyta), regioną (Rytų Azija, likusi Azijos dalis, likusi Pasaulio dalis), fizinę būklę pagal ECOG (0 ir 1) bei metastazių pažeistų organų skaičių (≤ 1 ir ≥ 2).

Iš viso 649 pacientai randomizuoti į ipilimumabo ir nivolumabo derinio (n = 325) ir chemoterapijos (n = 324) grupes. 315 įtrauktų pacientų naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo $\geq 1\%$ (158 ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje ir 157 – chemoterapijos grupėje). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientai vartojo 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites ir 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites. Chemoterapijos grupės pacientams buvo leidžiama 800 mg/m² fluorouracilo per parą į veną 1-5 dienomis (5 dienas) ir 80 mg/m² cisplatinos į veną pirmąją 4 savaitių kurso parą. Gydytas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu susijusios nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu.

Pradinės skirtingų gydymo grupių pacientų savybės iš esmės buvo panašios. Pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo $\geq 1\%$, amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 26-85), 8,2 % buvo ≥ 75 metų amžiaus, 81,8 % – vyriškos lyties, 73,1 % – azijiečiai ir 23,3 % – baltaodžiai. Pacientams buvo histologiškai patvirtinta stemplės plokščiakūstelinė (98,9 %) arba adenoskvamozinė karcinoma (1,1 %). Pradinė fizinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 (45,2 %) arba 1 balu (54,8 %).

Pirminės (pagrindinė) veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo PFS (BICR vertinimu) ir OS pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška $\geq 1\%$. Antrinės vertinamosios baigtys pagal iš anksto nustatytą hierarchiją buvo OS, PFS (BICR vertinimu) ir ORR (BICR vertinimu) visiems randomizuotiems pacientams. Naviko būklė vertinta pagal RECIST v1.1 kriterijus iš pradžių kas 6 savaites iki 48-os savaitės imtinai, o vėliau – kas 12 savaitių.

Iš anksto numatyta pradinė analizė, atlikta po bent 13,1 mėnesio stebėjimo, parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį OS pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo $\geq 1\%$. Veiksmingumo duomenys pateikiami 21 lentelėje.

21 lentelė. Veiksmingumo duomenys pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška $\geq 1\%$ (CA209648)

	Ipilimumabas + nivolumabas (n = 158)	Chemoterapija^a (n = 157)
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	106 (67,1%)	121 (77,1 %)
Rizikos santykis (98,6 % PI) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p reikšmė ^c		0,0010
Mediana (95 % PI) (mėn.) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^e		
Atvejų skaičius	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Rizikos santykis (98,6 % PI) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p reikšmė ^c		0,8958
Mediana (95 % PI) (mėn.) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Bendras atsako dažnis, n (%)^e		
	56 (35,4)	31 (19,7)
(95 % PI)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)
Visiškas atsakas (CR), n (%)	28 (17,7)	8 (5,1)
Dalinis atsakas (PR), n (%)	28 (17,7)	23 (14,6)
Atsako trukmė^e		
Mediana (95 % PI) (mėn.) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazonas	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracilas ir cisplatina.

^b Pagal stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.

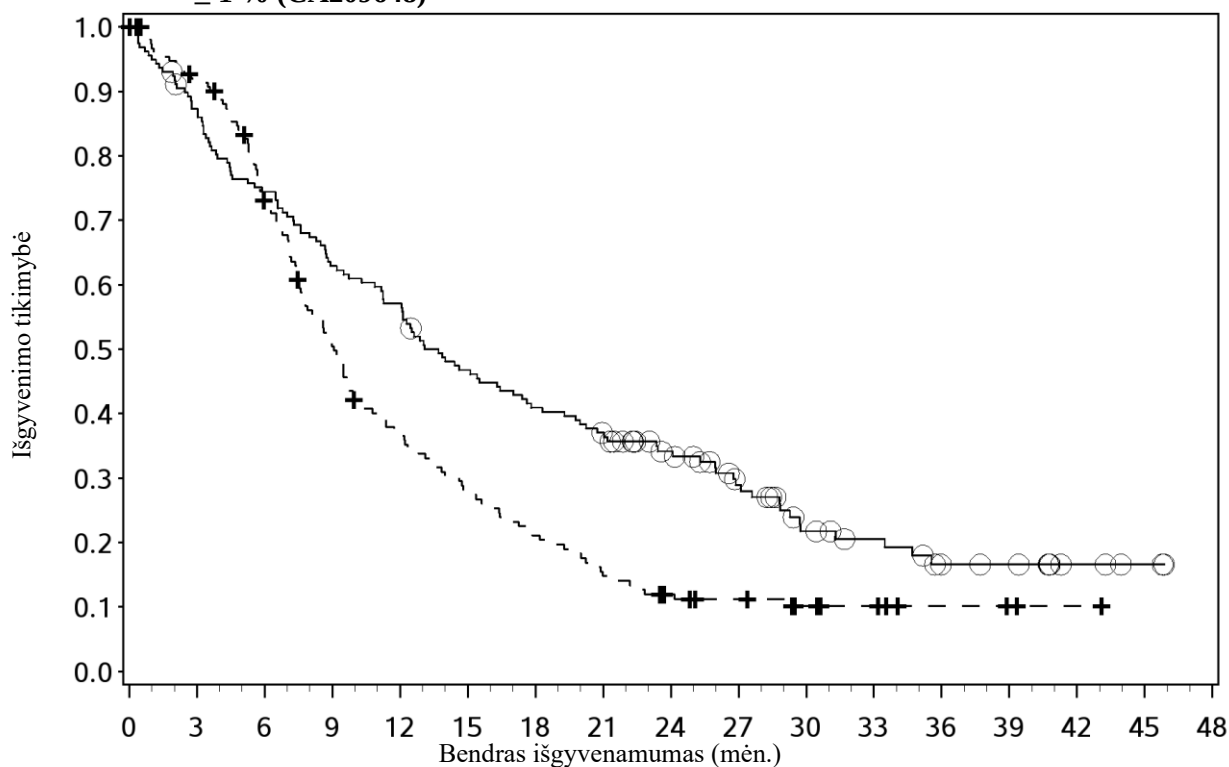
^c Pagal stratifikuotą dvipusį logaritminio rango testą.

^d Pagal Kaplan-Meier įverčius.
^e BICR vertinimu.

Po bent 20 mėn. stebėjimo atnaujinta aprašomoji analizė parodė panašų OS pailgėjimą kaip pirminė analizė. Ipilimumabo ir nivolumabo derinio OS mediana buvo 13,7 mėn. (95 % PI: 11,24, 17,41), o chemoterapijos grupės pacientų – 9,07 mėn. (95 % PI: 7,69, 10,02) – (HR = 0,63; 95 % PI: 0,49, 0,82). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje PFS mediana buvo 4,04 mėn. (95 % PI: 2,40, 4,93), chemoterapijos grupėje – 4,44 mėn. (95 % PI: 2,89, 5,82) – (HR = 1,02; 95 % PI: 0,77, 1,34). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje ORR buvo 35,4 % (95 % PI: 28,0, 43,4), o chemoterapijos grupėje – 19,7 % (95 % PI: 13,8, 26,8).

Kaplan-Meier OS kreivės po bent 20 mėn. stebėjimo pateikiamos 12 pav.

12 pav. Kaplan-Meier OS kreivės pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška $\geq 1\%$ (CA209648)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Chemoterapija

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

—○— Nivolumabas + ipilimumabas (119 iš 158 atvejų), mediana ir 95 % PI: 13,7 (11,24, 17,41)

---+--- Chemoterapija (130 iš 157 atvejų), mediana ir 95 % PI: 9,07 (7,69, 10,02)

Remiantis 2021 m. rugpjūčio 23 d. (po bent 20 stebėjimo mėn.) gautais duomenimis.

Hepatoceliulinė karcinoma

Nerezekuotinos ar išplitusios hepatoceliulinės karcinomos (HCK) pirmaeilio gydymo saugumas ir veiksmingumas, skiriant 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo derinio dozę, vartojamą kas 3 savaites iki 4 dozių, vėliau gydymą tęsiant nivolumabo monoterapija, vartojant 480 mg kas 4 savaites, buvo vertintas 3 fazės, atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamame, atvirame tyrime (CA2099DW). Tyrime dalyvavo suaugę pacientai (18 metų ir vyresni), sirgę histologiškai patvirtinta HCK, A klasės pagal *Child-Pugh* kepenų liga, kurių pradinė funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta kaip 0 arba 1 ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminis išplitusios ligos gydymas. Prieš įtraukiant į tyrimą ezofagogastroduodenoskopijos atlikti nebuvo privaloma. Į tyrimą įtraukti

suaugusieji, kurių liga neišgydoma arba progresavusi po chirurginio ir (arba) tikslinės srities gydymo. Buvo galima įtraukti pacientus, kuriems anksčiau taikytas neoadjuvantinis ar adjuvantinis sisteminis gydymas. Į tyrimą neįtraukti pacientai, sirgę aktyviomis autoimuninėmis ligomis, turėję aktyvių metastazių smegenyse ar jų minkštuosiuose dangaluose, kuriems anksčiau atlikta kepenų transplantacija, kuriems buvo hepatinė encefalopatija (per 12 mėnesių nuo randomizacijos), kliniškai reikšmingas ascitas, kurių būklė buvo tokia, kad reikėjo vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų, kuriems buvo ŽIV infekcija arba aktyvi hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) arba HBV ir hepatito D viruso (HDV) infekcija. Randomizacija buvo stratifikuota pagal etiologiją (HBV, palyginti su HCV, palyginti su nevirusine liga), makrovaskulinę invaziją ir (arba) išplitimą ne kepenyse (esamą ar buvusį) bei alfa fetoproteino (AFP) kiekį (≥ 400 arba < 400 ng/ml).

Iš viso 668 pacientai buvo randomizuoti į ipilimumabo ir nivolumabo derinio ($n = 335$) arba tyrėjo parinkto gydymo lenvatinibu arba sorafenibu ($n = 333$) grupes. Tyrėjo parinkto gydymo grupėje 85 % gydytų pacientų gavo lenvatinibo, o 15 % – sorafenibo. Pacientai ipilimumabo ir nivolumabo grupėje gavo ipilimumabo, vartojamo po 3 mg/kg kas 3 savaites, kartu su nivolumabu, vartojamu po 1 mg/kg kas 3 savaites, iki 4 dozių, po to gydymą tęsiant tik nivolumabu, vartojant po 480 mg kas 4 savaites. Pacientai tyrėjo parinkto gydymo grupėje gavo lenvatinibo, geriamo po 8 mg kartą per parą (jei kūno svoris < 60 kg) arba 12 mg kartą per parą (jei kūno svoris ≥ 60 kg), arba sorafenibo, geriamo po 400 mg du kartus per parą. Gydymas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis, arba iki 24 mėn. Pacientams, kuriems sudėtinis gydymas buvo nutrauktas dėl su ipilimumabu siejamos nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Navikas vertintas prieš pradedant gydymą, po randomizacijos 9-ąją ir 16-ąją savaitę, tada kas 8 savaites iki 48 savaičių, vėliau – kas 12 savaičių, kol liga progresuoja, nutraukiamas gydymas arba pradedamas tolesnis gydymas.

Pradinės skirtingų gydymo grupių pacientų savybės iš esmės buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 66 metai (diapazonas – 20-89 metai), 53 % tirtų pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 16 % – 75 metų ir vyresni, 53 % – baltaodžiai, 44 % – azijiečiai, 2,2 % – juodaodžiai ir 82 % – vyrai. Jų pradinė būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 (71 %) arba 1 (29 %). Trisdešimt keturiems procentams (34 %) pacientų buvo HBV infekcija, 28 % – HCV infekcija, o 36 % nebuvo patvirtinta nei HBV, nei HCV infekcija. Devyniolikai procentų (19 %) pacientų buvo alkoholinė kepenų liga, o 11 % – nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga. Daugumai pacientų prieš pradedant gydymą liga pagal Barselonos klinikos kepenų vėžio (BCLC) stadijavimo kriterijus buvo C stadijos (73 %), 19 % – B stadijos, 6 % – A stadijos. Pacientai, kurių balai pagal *Child-Pugh* buvo 5, 6 ir ≥ 7 , sudarė atitinkamai 77 %, 20 % ir 3 %. Iš viso 54 % pacientų liga buvo išplitusi ne kepenyse; 25 % buvo atlikta makrovaskulinė invazija; 33 % AFP kiekis buvo ≥ 400 μ g/l.

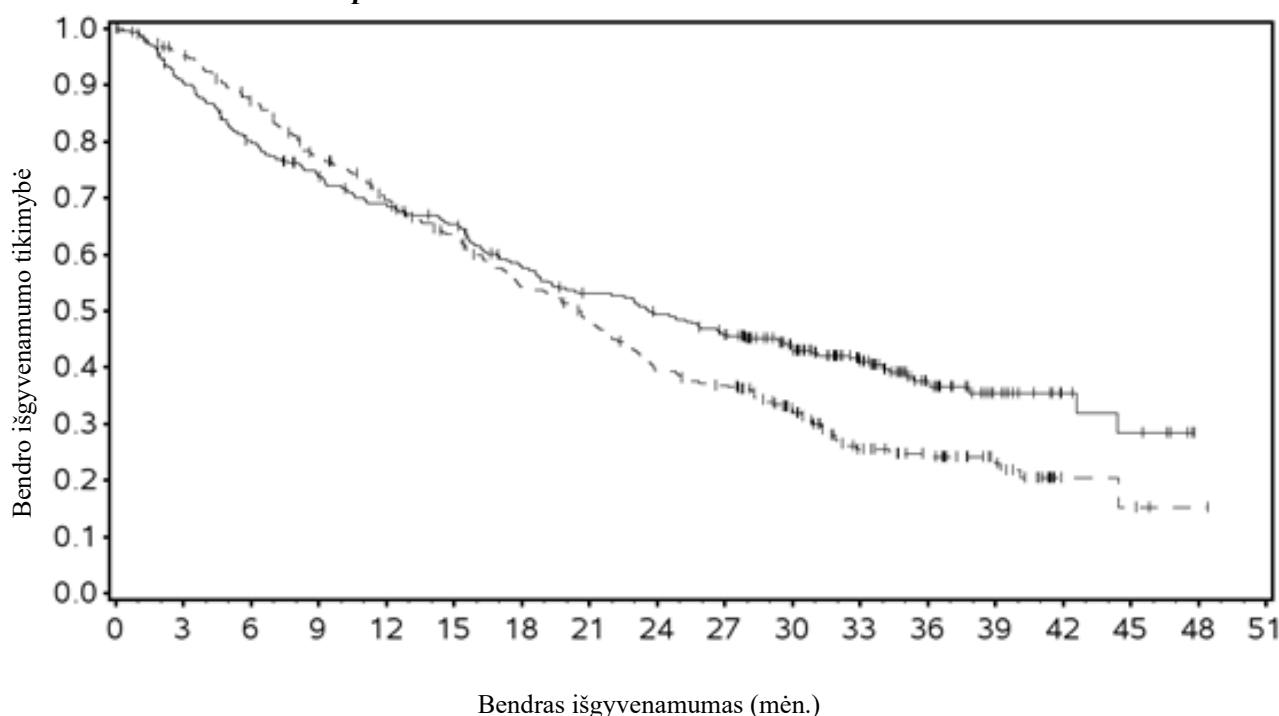
Šis tyrimas parodė, kad ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientų OS ir ORR statistiškai reikšmingai geresnis nei tyrėjo parinktų lenvatinibo arba sorafenibo gydymo grupių. Veiksmingumo duomenys pateikiami 22 lentelėje ir 13 pav.

22 lentelė. HCK pirmaeilio gydymo veiksmingumo rezultatai (CA2099DW)^a

	Ipilimumabas + nivolumabas (n = 335)	Lenvatinibas arba sorafenibas (n = 333)
Bendras išgyvenamumas		
Atvejų skaičius	194 (58 %)	228 (68 %)
Mediana (mėn.)	23,7	20,6
(95 % PI)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
p reikšmė ^c	0,0180	
Bendras atsako dažnis, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95 % PI)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
p reikšmė ^e	< 0,0001	
Visiškas atsakas (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Dalinis atsakas (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	Ipilimumabas + nivolumabas (n = 335)	Lenvatinibas arba sorafenibas (n = 333)
Atsako trukmė (mėn.)^d		
Mediana (95 % PI)	30,4 (21,2, nenustatyta)	12,9 (10,2, 31,2)
a	Minimali stebėjimo trukmė – 26,8 mėn. Stebėjimo trukmės mediana – 35,2 mėn.	
b	Pagal stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.	
c	Remiantis dvipusiu stratifikuotu logaritminio rango testu. p reikšmės statistinio reikšmingumo riba yra $\leq 0,0257$.	
d	BICR vertinimu pagal RECIST 1.1.	
e	Remiantis dvipusiu stratifikuotu <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testu. p reikšmės statistinio reikšmingumo riba yra $\leq 0,025$.	

13 pav. Pacientų, kuriems buvo taikytas HCK pirmaeilis gydymas (CA2099DW), OS kreivė Kaplan-Meier metodu



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Tyrėjo parinktas gydymas

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumabas + ipilimumabas (194 atvejai iš 335), mediana ir 95 % PI: 23,66 (18,33, 29,44)

--+-- Lenvatinibas arba sorafenibas (228 atvejai iš 333), mediana ir 95 % PI: 20,63 (17,48, 22,54)

Vaikų populiacija

Monoterapija ipilimumabu

CA184070 buvo daugiacentris, 1-os fazės, atviras ipilimumabo dozės didinimo tyrimas su vaikais nuo ≥ 1 metų iki ≤ 21 metų amžiaus su išmatuojamais/ įvertinamais, negydomais, recidyvuojančiais arba atspariais solidiniais piktybiniais navikais be gydymo standartine terapija galimybės. Į tyrimą buvo įtraukta 13 jaunesnių kaip 12 metų pacientų ir 20 pacientų ≥ 12 metų amžiaus. Kas tris savaites buvo suleistos 4 ipilimumabo dozės ir po to tuomet kas 12 savaičių nesant dozę ribojančiam toksiniam poveikiui ir ligos progresavimui. Pirminės baigtys buvo saugumas ir farmakokinetika. Iš 12 metų ir vyresnių pacientų sergančių progresuojančia melanoma, trims buvo skiriama 5 mg/kg ipilimumabo ir dviem pacientams - 10 mg/kg ipilimumabo dozės. Stabili liga buvo pasiekta dviem pacientams, vartojusiems 5 mg/kg ipilimumabo dozę, vienam iš jų ji tęsėsi daugiau kaip 22 mėnesius.

CA184178 buvo ne randomizuotas, daugiacentris, atviras 2 fazės tyrimas su paaugliais nuo 12 iki < 18 metų amžiaus su prieš tai gydyta arba negydyta, neoperuojama III arba IV stadijos piktybine melanoma. Ipilimumabo buvo leidžiama kas 3 savaites po keturias dozes. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 1 metų išgyvenamumo rodiklis. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys - geriausias bendrojo atsako dažnis (*best overall response rate*, BORR), stabili liga (*stable disease*, SD), ligos kontrolės dažnis (*disease control rate*, DCR), išgyvenamumas be ligos progresavimo (*progression free survival*, PFS) buvo paremti modifikuotais PSO kriterijais ir nustatyti tyrėjų vertinimu. Bendras išgyvenamumas (*Overall survival*, OS) taip pat buvo tirtas. Naviko vertinimas buvo atliktas 12 savaitę. Visi pacientai buvo stebimi mažiausiai 1 metus. 3 mg/kg ipilimumabo buvo skirta keturiems pacientams ir 10 mg/kg ipilimumabo buvo skirta aštuoniems pacientams. Dauguma pacientų buvo vyrai (58%) ir baltodžiai (92%). Amžiaus mediana buvo 15 metų. Vienam pacientui skiriant 3 mg/kg ipilimumabo liga stabilizuota 260 dienų ir apytiksliai 14 mėn. vienam pacientui skiriant 10 mg/kg ipilimumabo. Du pacientai gydyti 10 mg/kg ipilimumabu gavo dalinį atsaką, kurių vienas gavo ilgalaikį atsaką daugiau kaip 1 metams. Papildomi veiksmingumo rezultatai yra nurodyti 23 lentelėje.

23 lentelė. Veiksmingumo rezultatai CA184178 tyrime

	Ipilimumabas 3 mg/kg N = 4	Ipilimumabas 10 mg/kg N = 8
1 metų OS (%) (95% PI)	75% (12,8, 96,1)	62,5% (22,9, 86,1)
BORR (%) (95% PI)	0% (0, 60,2)	25% (3,2, 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95% PI)	25% (0,6, 80,6)	37,5% (8,5, 75,5)
PFS mediana (mėnesiai) (95% PI)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
OS mediana (mėnesiai) (95% PI)	18,2 (8,9, 18,2)	Nepasiekta (5,2, NE)

^a NE = nevertinta

Ipilimumabo derinys su nivolumabu

Tyrimas CA209070 buvo atviras, vienos grupės, dozės patvirtinimo ir dozės išplėtimo, 1/2 fazės tyrimas, kuriame nivolumabas buvo tiriamas kaip atskiras vaistinis preparatas arba deriniu su ipilimumabu, skiriant vaikams ir jauniems suaugusiems, turintiems atsinaujinusį arba refrakterinių solidinių arba hematologinių navikų, įskaitant neuroblastomą, osteosarkomą, raištelio sarkomą, Evingo (Ewing) sarkomą, progresavusią melanomą, kHL (klasikinę Hodžkino limfomą) ir ne Hodžkino limfomą (NHL). Iš 126 gydytų pacientų 97 buvo vaikai nuo 12 mėnesių iki < 18 metų. Iš 97 vaikų 64 buvo gydomi nivolumabo monoterapija (3 mg/kg į veną per 60 minučių kas 2 savaites) ir 33 buvo gydomi ipilimumabo deriniu su nivolumabu (1 mg/kg arba 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių ir 1 mg/kg ipilimumabo į veną 90 minučių kas 3 savaites pirmosioms 4 dozėms, o paskui nivolumabo 3 mg/kg monoterapija kas 2 savaites). Pacientai gavo arba nivolumabo monoterapiją, kurios dozių mediana buvo 2 dozės (diapazonas – nuo 1 iki 89), arba ipilimumabo derinį su nivolumabu, kurio dozių mediana buvo 2 dozės (diapazonas – nuo 1 iki 24). Pagrindinės pirminės vertinamosios baigtys buvo saugumas, toleravimas ir poveikis navikui, įvertintos pagal aprašomąjį ORR ir OS.

Iš 64 vaikų, kurie buvo gydomi nivolumabo monoterapija, 60 buvo tokie pacientai, kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti (melanoma n = 1, solidiniai navikai n = 47 ir hematologiniai navikai n = 12). Tarp 48 vaikų, kurie sirgo melanoma arba solidiniais navikais ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti, objektyvaus atsako atvejų nenustatyta. Tarp 12 vaikų, kurie sirgo hematologiniais navikais ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti, ORR buvo 25,0 % (95 % PI: 5,5, 57,2), įskaitant 1 visišką atsaką kHL atveju ir 2 dalinius atsakus – vieną kHL ir vieną NHL atveju. Atlikus 64 vaikų, gydytų nivolumabo monoterapija, aprašomąsias analizes, OS mediana buvo 6,67 mėnesio (95 % PI: 5,98, NA); 6,14 mėnesio (95 % PI: 5,39, 24,67) melanoma arba solidiniais navikais sirgusiems pacientams, o hematologiniais navikais sirgusiems pacientams rodiklis nebuvo pasiektas.

Tarp 30 vaikų, gydytų ipilimumabo deriniu su nivolumabu ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti (tik solidiniai navikai, kitokie nei melanoma), objektyvaus atsako atvejų nenustatyta. 33 vaikų, gydytų ipilimumabo deriniu su nivolumabu, OS mediana aprašomojoje analizėje buvo 8,25 mėnesio (95 % PI: 5,45, 16,95).

Klinikinis tyrimas CA209908 buvo atviras, nuoseklių grupių 1b/2 fazės nivolumabo monoterapijos ir jo derinio su ipilimumabu tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai ir jauni suaugusieji, sirgę didelio laipsnio pirminiais CNS piktybiniais navikais, įskaitant difuzinę vidinę smegenų tilto gliomą (angl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), didelio laipsnio gliomą, meduloblastomą, ependimomą ir kitus atsinaujinančių didelio laipsnio CNS piktybinių navikų potipius (pvz., pineoblastomą, netipinį teratoidinį/rabdoidinį naviką ir embrioninius CNS navikus). 77 iš 151 tyrime dalyvavusio vaiko (nuo ≥ 6 mėnesių iki < 18 metų amžiaus) taikyta monoterapija nivolumabu (3 mg/kg kas 2 savaites), o 74 vartojo 1 mg/kg ipilimumabo ir 3 mg/kg nivolumabo – kas 3 savaites po 4 dozes bei vėliau – vien nivolumabą (3 mg/kg kas 2 savaites). Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai visais kitais navikais sirgusiems pacientams buvo DIPG kohortos OS ir tyrėjų nustatytas PFS pagal RANO kriterijus. DIPG kohortos pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu, OS mediana buvo 10,97 mėn. (80 % PI: 9,92, 12,16), o gydytų ipilimumabu ir nivolumabu – 10,5 mėn. (80 % PI: 9,10, 12,32). Visais kitais tirtais vaikų CNS navikais sirgusių pacientų PFS mediana svyravo nuo 1,23 iki 2,35 mėn. nivolumabo monoterapijos grupėje bei nuo 1,45 iki 3,09 mėn. – ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje. Objektyvaus atsako atvejų šio tyrimo metu nenustatyta, išskyrus vieną dalinio atsako atvejį ependimoma sirgusiam pacientui, kuriam taikyta monoterapija nivolumabu. Tyrimo CA209908 metu gauti OS, PFS ir ORR duomenys nerodo kliniškai reikšmingos naudos, kurios būtų galima tikėtis šiose pacientų populiacijose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ipilimumabo farmakokinetika tirta 785 pacientų, sirgusių progresavusia melanoma, organizme. Šiems pacientams buvo suleistos 4 indukcijos dozės po 0,3-10 mg/kg kas 3 savaites. Nustatyta, kad tirto ipilimumabo dozių diapazono C_{max} , C_{min} ir AUC yra proporcingi dozei, o kartotinai kas 3 savaites vartojamo ipilimumabo klirensas nepriklauso nuo laiko. Be to, pastebėta minimali sisteminė ipilimumabo akumuliacija (jos rodiklis buvo 1,5 karto ar mažesnis). Ipilimumabo pusiausvyrinė koncentracija susidarė suleidus 3 dozes. Atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę, gauti tokie vidutiniai (skliausteliuose nurodomas variacijos koeficientas) ipilimumabo rodikliai: terminalinis pusinis laikas – 15,4 dienų (34,4 %), sisteminis klirensas – 16,8 ml/val. (38,1 %), pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai – 7,47 litro (10,1 %). Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė ipilimumabo C_{min} vartojant 3 mg/kg indukcijos dozę buvo 19,4 µg/ml (variacijos koeficientas – 74,6 %).

Ipilimumabo klirensas buvo didesnis iki tyrimo buvus didesniai kūno svoriui ir didesnei LDH koncentracijai. Vis dėlto dėl padidėjusios LDH koncentracijos ar didesnio kūno svorio dozės, apskaičiuotos mg/kg, koreguoti nereikia. Amžius (tirtas 23-88 metų diapazonas), lytis, kartu vartojamas budesonidas ar dakarbazinas, bendra būklė, HLAA2*0201 būklė, lengvai sutrikusi kepenų funkcija, sutrikusi inkstų funkcija, imunogeniškumas ir ankstesnis vėžio gydymas įtakos klirensui neturėjo. Rasės poveikis netirtas, kadangi nepakako kitų negu kaukaziečių etninių grupių duomenų. Kontroliuojamų ipilimumabo farmakokinetikos vaikų, taip pat inkstų ar kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme tyrimų neatlikta.

Išanalizavus 497 progresavusia melanoma sirgusių pacientų ryšio tarp ekspozicijos ir reakcijos duomenis nustatyta, kad bendras išgyvenamumas nepriklauso nuo anksčiau taikyto vėžio gydymo, tačiau būna ilgesnis esant didesnei minimaliai pusiausvyrinei ipilimumabo koncentracijai plazmoje.

YERVOY ir nivolumabo derinys. Kartu vartojant 1 mg/kg ipilimumabo ir 3 mg/kg nivolumabo, ipilimumabo klirensas buvo 1,5 % mažesnis, o nivolumabo klirensas – 1 % didesnis. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Kartu vartojant 3 mg/kg ipilimumabo ir 1 mg/kg nivolumabo, ipilimumabo klirensas buvo 9 % didesnis, o nivolumabo klirensas – 29 % didesnis. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Kartu vartojant nivolumabą ir esant antikūnų prieš ipilimumabą, ipilimumabo klirensas buvo 5,7 % didesnis, o esant antikūnų prieš nivolumabą jo klirensas buvo 20 % didesnis. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

YERVOY kartu su nivolumabu ir chemoterapija. Vartojant 1 mg/kg ipilimumabo derinyje su 360 mg nivolumabo ir dviem chemoterapijos ciklais, ipilimumabo klirensas padidėjo maždaug 22 %, o nivolumabo klirensas sumažėjo maždaug 10 % (šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, sergančių metastazavusia melanoma, klinikinių tyrimų duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad iš anksčiau esantis lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas ipilimumabo klirensu neveikia. Pacientams, kuriems iš anksčiau yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, klinikinių ir farmakokinetikos duomenų yra nedaug, galimo poreikio koreguoti dozę įvertinti negalima.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių metastazavusia melanoma, klinikinių tyrimų duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad iš anksčiau esantis lengvas kepenų funkcijos sutrikimas ipilimumabo klirensu neveikia. Pacientams, kuriems iš anksčiau yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, klinikinių ir farmakokinetikos duomenų yra nedaug, galimo poreikio koreguoti dozę įvertinti negalima. Pacientai, kuriems iš anksčiau yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, klinikiniuose tyrimuose nenustatyti.

Vaikų populiacija

Ipilimumabo monoterapijos atveju, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize naudojantis esamais bendrais duomenimis, gautais iš 565 pacientų iš 4 fazės 2 tyrimų su suaugusiais (N = 521) ir 2 tyrimų su vaikais (N = 44), ipilimumabo klirensas padidėjo su pradinio kūno svorio padidėjimu. 2-87 metų amžius neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ipilimumabo klirensui. Apskaičiuotas klirensu geometrinis vidurkis paaugliams nuo ≥ 12 iki < 18 metų amžiaus yra 8,72 ml/val. Ekspozicija paaugliams yra panaši į suaugusiųjų, gavusių tokią pat mg/kg dozę. Remiantis suaugusiųjų ir vaikų modeliavimu, vartojant rekomenduojamą 3mg/kg dozę kas 3 savaites suaugusiųjų ir vaikų organizmuose būna panaši ekspozicija.

Tikėtina, kad ipilimumabo derinio su nivolumabu atveju ipilimumabo ir nivolumabo ekspozicija 12 metų ir vyresniems vaikams bus panaši į suaugusiųjų, vartojančių rekomenduojamą dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartojamų intraveninių dozių toksikologinių tyrimų metu beždžionės dažniausiai gerai toleruodavo ipilimumabą. Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų pastebėta nedažnai (apie 3 %) – tai buvo kolitas (vienu atveju mirtinas), dermatitas ir su infuzija susijusi reakcija (galbūt dėl ūminio citokinų išsiskyrimo, kurį sukėlė greita injekcija). Vieno tyrimo metu nustatytas sumažėjęs skydliaukės ir sėklidžių svoris, tačiau histologinių pataloginių pokyčių nerasta, o klinikinė reikšmė nežinoma.

Atliktas ipilimumabo poveikio cynomolgus beždžionių prenataliniam ir ponataliniam vystymuisi tyrimas. Vaikingoms beždžionėms nuo organogenezės pradžios pirmąjį trimestrą iki atsivedimo kas 3 savaites buvo leidžiama ipilimumabo, kurio ekspozicija (AUC) buvo panaši į susidarančią vartojant klinikinę 3 mg/kg ipilimumabo dozę ar didesnė. Per pirmuosius 2 vaikingumo trimestrus su vaistiniu preparatu susijusio nepageidaujamo poveikio reprodukcijai nenustatyta. Pradedant trečiuoju trimestru abiejose ipilimumabo grupėse, palyginus su kontroline, padaugėjo persileidimų, negyvagimių, priešlaikinių atsivedimų (jaunikliai atitinkamai buvo mažesnio svorio), daugiau atsivestų jauniklių nudvėsė; šie pokyčiai priklausė nuo dozės. Be to, rasta dviejų ipilimumabo *in utero* paveiktų jauniklių išorinių ar vidinių urogenitalinės sistemos vystymosi anomalijų: kairiojo inksto ir šlapimtakio (vienpusė) agenezė vienai patelei bei šlaplės angos atrezija su susijusia šlapimo takų obstrukcija ir

poodine kapšelio edema vienam patinėliui. Šių apsigimimų ryšys su vaistinio preparato vartojimu neaiškus.

Galimo ipilimumabo mutageniškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Taip pat neatlikta poveikio vaisingumui tyrimų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trishidrochloridas (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediolo hidrochloridas)

Natrio chloridas

Manitolis (E421)

Penteto rūgštis (dietilenetriaminopentaacto rūgštis)

Polisorbatas 80

Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai

Po atidarymo

Mikrobiologijos požiūriu atidarius flakoną vaistinį preparatą reikia infuzuoti arba atskiesti ir infuzuoti nedelsiant. Neatskiesto arba atskiesto (nuo 1 iki 4 mg/ml) koncentrato cheminės ir fizinės savybės 25 °C ir 2 °C-8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 val. Nedelsiant nesuvartotą neskiestą arba atskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti iki 24 val. šaldytuve (2 °C-8 °C) arba kambario temperatūroje (20 °C-25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto ar praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml koncentrato I tipo stiklo flakone su butilo guma padengtu kamščiu ir nuplėšiama aliuminine plomba. Pakuotėje yra 1 flakonas.

40 ml koncentrato I tipo stiklo flakone su butilo guma padengtu kamščiu ir nuplėšiama aliuminine plomba. Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šį vaistinį preparatą ruošti vartojimui turi įgudęs personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač dėl aseptikos.

Dozės apskaičiavimas

Ipilimumabo monoterapija arba ipilimumabas derinyje su nivolumabu

Pacientui paskirta dozė išreiškiama mg/kg. Pagal paskirtą dozę apskaičiuokite reikiamą dozę ml. Visai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno YERVOY koncentrato flakono.

- Kiekviename 10 ml YERVOY koncentrato flakone yra 50 mg ipilimumabo, o kiekviename 40 ml flakone – 200 mg ipilimumabo.
- Reikiama ipilimumabo dozė mg yra lygi paciento kūno svoriui kg, padaugintam iš paskirtos dozės mg/kg.
- YERVOY koncentrato tūris reikiamai dozei (ml) paruošti yra lygus reikiamai dozei mg, padalintai iš 5 (YERVOY sterilaus koncentrato stiprumas yra 5 mg/ml).

Infuzinio tirpalo ruošimas

Laikykitės aseptikos reikalavimų, ruošdami infuzinį tirpalą.

YERVOY galima leisti į veną:

- neskietą (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- atskietą iki 5 kartus didesnio tūrio negu gamintojo pateikto koncentrato (t.y. vienai koncentrato daliai galima naudoti iki 4 skiediklio dalių). Galutinė koncentracija turi būti 1-4 mg/ml. YERVOY koncentratą galima skiesti:
 - natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu; arba
 - gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

1 ŽINGSNIS

- Palaikykite reikiamą kiekį YERVOY flakonų kambario temperatūroje maždaug 5 min.
- Apžiūrėkite, ar YERVOY koncentrate nesimato dalelių, ar nepakitusi jo spalva. YERVOY koncentratas yra skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Koncentrato vartoti negalima, jeigu jame yra neįpratai daug dalelių, pakitusi jo spalva.
- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą YERVOY koncentrato tūrį.

2 ŽINGSNIS

- Suleiskite koncentratą į sterilų buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninį (PVC ar ne PVC) maišelį.
- Jei taip nuspręsta, atskieskite reikiamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo tūriu. Tam, kad būtų lengviau ruošti, koncentratas, taip pat, gali būti suleidžiamas tiesiai į užpildytą maišelį, kuriame yra atitinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo kiekis. Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar maišelį, kad infuzinis tirpalas susimaišytų.

Vartojimas

YERVOY tirpalo negalima greitai suleisti arba švirkšti boliusu į veną.

Suleiskite YERVOY infuzijos į veną būdu per 30 min.

YERVOY negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistais. Infuzavimui naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Reikia naudoti infuzijos rinkinį ir intraliniinį sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį filtrą, kurio porų dydis yra nuo 0,2 µm iki 1,2 µm.

YERVOY infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC vartojimo į veną rinkiniais;
- polieterio sulfono (nuo 0,2 µm iki 1,2 µm) ir nailono (0,2 µm) intraliniiniais filtrais.

Baigiant infuziją infuzavimo sistemą reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/698/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-I) IR GAMINTOJAS (-I), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Jungtinės Amerikos Valstijos

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, kurie tikėtinais skirs YERVOY, būtų pateiktas

- Paciento kortelė.

Pagrindiniai paciento kortelės elementai

- Informacija apie tai, kad daugeliui kūno dalių ipilimumabas gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio gali ištikti mirtis ir reikia skubaus gydymo.
- Būtinybė prieš pradedant gydymą informuoti gydytoją apie visus sveikatos sutrikimus.
- Pagrindinių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų bei sunkių su infuzija susijusių reakcijų simptomų apibūdinimas ir būtinybė nedelsiant pranešti savo gydytojui, jeigu jie pasireiškia, nepraeina arba pasunkėja:
 - virškinimo trakto: viduriavimas, kraujingos išmatos, pilvo skausmas, pykinimas ar vėmimas;
 - kepenų: pageltusi oda ar akių baltymai, kraujavimas, tamsus šlapimas;
 - odos: išbėrimas, pūslelės ir (ar) lupimasis, burnos opelės;
 - nervų: silpnumas, kojų, rankų ar veido nejautra ar dilgčiojimas;
 - hormoninių liaukų: pasikeitęs svoris, galvos skausmas, nuovargis, svaigulys ar alpimas, pakitęs elgesys, pvz., sumažėjęs lytinis potraukis, irzlumas ar užmaršumas, didesnis negu įprastai alkis ir (ar) troškulys, pakitęs šlapimo kiekis ir (arba) šlapinimosi dažnis;
 - plaučių: oro stoka, kosulys, krūtinės skausmas;
 - akių: neryškus matymas, pakitęs matymas, akies skausmas;
 - sunkios su infuzija susijusios reakcijos: karščiavimas, drebulys, paraudimas priplūdus kraujo, oro stoka.
- Būtinybė nemėginti šalinti simptomų savarankiškai, iš pradžių nepasitarus su savo sveikatos priežiūros specialistu.
- Nuoroda į EMA interneto svetainėje pateikiamą pakuotės lapelį.
- Būtinybė visada nešiotis nuimamą pinigines dydžio paciento kortelę ir ją visada parodyti apsilankius pas kitus negu skyrė šio vaisto sveikatos priežiūros specialistus (pvz., teikiančius skubią pagalbą). Ši kortelė primena pacientams pagrindinius simptomus, apie kuriuos reikia nedelsiant pranešti gydytojui ar slaugytojai. Be to, joje yra grafa gydytojo kontaktiniams duomenims bei įspėjimas kitiems gydytojams apie tai, kad pacientas gydomas ipilimumabu.

Registruotojas, prieš pateikdamas preparatą į valstybės narės rinką, turi suderinti aukščiau nurodytos medžiagos formatą ir turinį su nacionaline įgaliota institucija.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytą terminą turi įvykdyti šią užduotį:

Aprašymas	Atlikimo terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Tolimesniam ipilimumabo įnašui į vartojamo veiksmingumo ir toksiškumo derinio veiksmingumą ir saugumą išaiškinti, registruotojas turi atlikti ir pateikti randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame lyginami saugumas ir veiksmingumas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su nivolumabo monoterapija gydant anksčiau negydytą progresavusią vidutinės ar didelės rizikos ir su tam tikru PD-L1 spektro išraiškos lygiu inkstų ląstelių karcinomą rezultatus. Šis tyrimas turi būti atliktas pagal suderintą protokolą.	Iki 2027 m. vasario 28 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

YERVOY 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
ipilimumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato ml yra 5 mg ipilimumabo.
Kiekviename flakone yra 50 mg ipilimumabo.
Kiekviename flakone yra 200 mg ipilimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trishidrochloridas, natrio chloridas, manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC

SN

<NN>

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

YERVOY 5 mg/ml sterilus koncentratas
ipilimumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato ml yra 5 mg ipilimumabo.
Kiekviename flakone yra 50 mg ipilimumabo.
Kiekviename flakone yra 200 mg ipilimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trishidrochloridas, natrio chloridas, manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbato 80, natrio hidroksidas, vandeniliochlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sterilus koncentratas

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

i.v.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

YERVOY 5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui ipilimumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra YERVOY ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant YERVOY
3. Kaip vartoti YERVOY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti YERVOY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra YERVOY ir kam jis vartojamas

YERVOY sudėtyje yra veikliosios medžiagos ipilimumabo. Tai baltymas, kuris padeda Jūsų imuninės sistemos ląstelėms kovoti su vėžio ląstelėmis ir jas sunaikinti.

Vien ipilimumabo vartojama suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių progresavusiai melanomai (tam tikram odos vėžiui) gydyti.

Ipilimumabas derinyje su nivolumabu vartojamas gydyti:

- suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių progresavusiai melanomai (tam tikram odos vėžiui);
- suaugusiųjų progresavusiai inkstų ląstelių karcinomai (progresavusiam inkstų vėžiui);
- suaugusiųjų piktybinei pleuros mezoteliomai (tam tikram plaučių dangalo vėžiui);
- suaugusiųjų pažengusiam storosios ir tiesiosios žarnos vėžiui;
- suaugusiųjų pažengusiam stemplės vėžiui;
- suaugusiųjų neoperuojamos arba išplitusios hepatoceliulinės karcinomos (kepenų vėžio) gydymui.

Ipilimumabas derinyje su nivolumabu ir chemoterapiniais vaistais skirtas suaugusiųjų išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio(plaučių vėžio tipo) gydymui.

YERVOY gali būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, todėl svarbu perskaityti ir jų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų dėl šių vaistų, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant YERVOY

YERVOY vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** ipilimumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jeigu abejojate, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti YERVOY, kadangi šis vaistas gali sukelti:

- **širdies sutrikimų**, pvz., širdies susitraukimų ritmo ar dažnio pokyčių arba nenormalaus širdies ritmo;
- **žarnų uždegimą (kolitą)**, dėl kurio gali prasidėti kraujavimas ar prakiurti žarna. Kolito požymiai ir simptomai gali būti viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), neįprastai padažnėjęs tuštinimasis, kraujas išmatose arba patamsėjusios išmatos, skrandžio srities skausmas ar skausmingumas;
- **plaučių sutrikimų** (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą (pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);
- **kepenų uždegimą (hepatitą)**, dėl kurio gali pasireikšti kepenų nepakankamumas. Hepatito požymiai ir simptomai gali būti pageltusios akys ar oda (gelta), skausmas po dešiniu juosmeniu, nuovargis;
- **odos uždegimą**, dėl kurio gali pasireikšti sunki odos reakcija, t. y. toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas arba reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Sunkios odos reakcijos požymiai ir simptomai gali būti odos išbėrimas su niežuliu ar be jo, odos lupimasis, sausa oda, karščiavimas, nuovargis, veido patinimas, limfmazgių padidėjimas, eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) pagausėjimas ir kepenų, inkstų arba plaučių pažeidimas. Pažymėtina, kad ši reakcija, vadinama DRESS, gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės;
- **nervų uždegimą**, dėl kurio gali ištikti paralyžius. Nervų pažeidimo simptomai gali būti raumenų silpnumas, plaštakų ar pėdų nejautra ar dilgčiojimas, sąmonės netekimas ar pasunkėjęs prabudimas;
- **inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų**. Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstų funkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo tūris;
- **hormonus gaminančių liaukų uždegimą** (ypač hipofizės, antinksčių ir skydliaukės), dėl kurio gali sutrikti šių liaukų veikla. Galimi sutrikusios liaukų veiklos požymiai ir simptomai yra galvos skausmas, neaiškus matymas ar dvejinimasis akyse, nuovargis, susilpnėjęs lytinis potraukis ir pakitęs elgesys;
- **1 tipo cukrinį diabetą, įskaitant diabetinę ketoacidozę** (cukrinio diabeto sukeltą rūgšties kaupimąsi kraujyje);
- **raumenų uždegimą**, pvz., miokarditą (širdies raumens uždegimą), miozitą (raumenų uždegimą) ir raudimolizę (raumenų ir sąnarių stingulį, raumenų spazmą). Galimi požymiai ir simptomai yra raumenų skausmas, stingulys, silpnumas, krūtinės skausmas, didelis nuovargis;
- **akių uždegimą**; Jo požymiai ir simptomai gali būti akių paraudimas, akių skausmas, sutrikęs, neryškus matymas ar laikinas regėjimo praradimas;
- **hemofagocitinę limfohistiocitozę**. Reta liga, kurios metu mūsų imuninė sistema pagamina per daug nei reikia su infekcija kovoti ląstelių vadinamų histiocitais arba limfocitais. Simptomais gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos bėrimas, limfmazgių padidėjimas, kvėpavimo problemos, nežymios mėlynės, inkstų sutrikimai ir širdies problemos;
- **persodinto organo atmetimą**

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireikštų arba pasunkėtų kuris nors iš šių požymių ar simptomų. **Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.** Gydytojas gali Jums skirti vaistų sunkesnėms komplikacijoms išvengti ar simptomams palengvinti, nurodyti atidėti kitą YERVOY dozę arba visai nutraukti YERVOY vartojimą.

Pažymėtina, kad šie požymiai ir simptomai **kartais būna vėlyvi**, gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar net mėnesiams po paskutinės dozės. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas patikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę. Be to, gydymo metu bus **tiriamas Jūsų kraujas**.

Pasakykite gydytojui arba slaugytojai, prieš Jums suleidžiant pirmąją YERVOY dozę:

- jeigu sergate **autoimunine liga** (tuomet organizmas puola savas ląsteles);
- jeigu sergate arba sirgote **lėtine virusine kepenų infekcija** – hepatitu B (HBV) arba hepatitu C (HCV);
- jeigu esate **žmogaus imunodeficitu viruso** (ŽIV) nešiotojas arba sergate įgyto imunodeficitu sindromu (AIDS).
- jeigu anksčiau vartojant kokį nors vaistą nuo vėžio Jums buvo pasireiškusi sunki odos reakcija.
- jeigu Jūs anksčiau sirgote plaučių uždegimu.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams YERVOY vartoti negalima, išskyrus 12 metų ir vyresnius paauglius, sergančius melanoma.

Kiti vaistai ir YERVOY

Prieš pradėdami vartoti YERVOY, pasakykite gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų, kurie slopina imuninę sistemą, pvz., kortikosteroidų. Šie vaistai gali trikdyti YERVOY veikimą. Vis dėlto pradėjus vartoti YERVOY gydytojas gali skirti kortikosteroidų palengvinti šalutiniams poveikiams, kurių gali sukelti YERVOY;
- jeigu vartojate krešėjimą slopinančių vaistų (antikoagulantų). Šie vaistai gali padidinti YERVOY šalutinio poveikio – kraujavimo iš skrandžio ar žarnų – riziką.
- jeigu Jums neseniai buvo paskirtas Zelboraf (vemurafenibas, kitas vaistas odos vėžiui gydyti). Kai Yervoy yra vartojamas po vemurafenibo, gali padidėti odos šalutinių poveikių rizika.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat pasakykite gydytojui.

Nepasitarę su gydytoju **nevirtokite jokių kitų vaistų**, kol gydotės šiuo. Preliminariais duomenimis, YERVOY (ipilimumabo) nereikėtų vartoti kartu su vemurafenibu, dėl galimo žalingo poveikio kepenims.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį, apie tai **pasakykite gydytojui**.

Nėštumo laikotarpiu YERVOY vartoti negalima, išskyrus atvejį, kai tai konkrečiai nurodo gydytojas. YERVOY poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau šio vaisto veikloji medžiaga ipilimumabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

- Jeigu galite pastoti, tai YERVOY vartojimo laikotarpiu būtinai naudokite **veiksmingą apsisaugojimo priemonę**.
- Jeigu, besigydydama YERVOY pasijutote nėščia, **apie tai pasakykite gydytojui**.

Ar ipilimumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto reikšmingo su motinos pienu išskiriamo ipilimumabo kiekio patekimo į kūdikio organizmą ir reikšmingo poveikio kūdikiui nereikėtų tikėtis. Ar, pradėjusi vartoti YERVOY, galite žindyti, klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite, neminkite dviračio ir nevaldykite mechanizmų Jums sulašinus YERVOY, nebent būtumėte tikri, kad jaučiatės gerai. YERVOY dažnai sukelia nuovargio pojūtį ir silpnumą, kurie gali trikdyti gebėjimą vairuoti, minti dviračiu ir valdyti mechanizmus.

YERVOY sudėtyje yra natrio

Pasakykite gydytojui, jeigu ribojamas natrio (druskos) kiekis Jūsų maiste, prieš pradėdami vartoti YERVOY.

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 23 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Kiekviename šio vaisto 40 ml flakone yra 92 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 4,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti YERVOY

Kaip vartojamas YERVOY?

YERVOY vartojamas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Kai YERVOY yra skiriamas vienas odos vėžio gydymui, YERVOY infuzuojamas (sulašinamas) į veną per 30 minučių.

YERVOY vartojant derinyje su nivolumabu, pirmos 4 dozės Jums bus infuzuojamos (sulašinamos) per 30 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau nivolumabo infuzuojama per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant YERVOY derinį su nivolumabu progresavusiam inkstų vėžiui gydyti, 4 pirmos dozės Jums bus infuzuojamos per 30 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau nivolumabo infuzuojama per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, žiūrint, kokia dozė (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant YERVOY derinį su nivolumabu pažengusiam storosios ar tiesiosios žarnos vėžiui gydyti suaugusiesiems, 4 pirmos dozės Jums bus infuzuojamos per 30 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau nivolumabo infuzuojama per 30 min. kas 2 savaites arba 4 savaites, priklausomai nuo Jūsų gaunamos dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant YERVOY derinį su nivolumabu piktybinei pleuros mezoteliomai arba išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, Jums bus atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 6 savaites.

Vartojant YERVOY derinį su nivolumabu neoperuojamam ar išplitusiam kepenų vėžiui gydyti, kas 3 savaites per 30 min. infuzuojama (sulašinama) iki 4 dozių (sudėtinio gydymo fazė), atsižvelgiant į gydymą. Vėliau nivolumabas infuzuojamas per 30 min. kas 2 savaites arba 4 savaites, priklausomai nuo Jūsų gaunamos dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

YERVOY vartojant su nivolumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti, atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 6 savaites. Baigus 2 chemoterapijos ciklus, ipilimumabas bus infuzuojamas derinyje su nivolumabu per 30 min. kas 6 savaites.

Kokia YERVOY dozė vartojama?

Kai YERVOY yra skiriamas vienas odos vėžio gydymui rekomenduojama dozė yra 3 mg ipilimumabo vienam kilogramui Jūsų kūno svorio.

Reikiamas YERVOY kiekis apskaičiuojamas pagal kūno svorį. Priklausomai nuo Jums reikalingos dozės, visas YERVOY flakono turinys arba jo dalis prieš vartojimą praskiedžiamas injekciniu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu. Reikiamai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno flakono.

YERVOY Jums bus leidžiama kas 3 savaites; iš viso 4 dozės. Jūs galite pastebėti naujų odos pažeidimų ar esamų jos pažeidimų augimą (šie pokyčiai yra tikėtini vartojant YERVOY). Tokiu atveju gydytojas vis tiek nurodys suvartoti visas 4 YERVOY dozes, jeigu Jūsų organizmas šį vaistą toleruos.

Vartojant YERVOY derinyje su nivolumabu odos vėžiui gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, rekomenduojamos pirmos 4 YERVOY dozės yra 3 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti

240 mg nivolumabo (gydymo vienu vaistu fazė) dozę kas 2 savaites arba 480 mg dozę kas 4 savaites suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurie sveria ne mažiau kaip 50 kg, arba 3 mg nivolumabo kūno svorio kilogramui kas 2 savaites, arba 6 mg nivolumabo kūno svorio kilogramui kas 4 savaites 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg.

Vartojant YERVOY derinyje su nivolumabu progresavusiam inkstų vėžiui gydyti, rekomenduojamos pirmos 4 YERVOY dozės yra 1 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti 240 mg nivolumabo dozę kas 2 savaites arba 480 mg dozę kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant YERVOY derinyje su nivolumabu pažengusiam storosios ar tiesiosios žarnos vėžiui gydyti, rekomenduojamos pirmos 4 YERVOY dozės yra 1 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti 240 mg nivolumabo dozę kas 2 savaites arba 480 mg dozę kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė), priklausomai nuo gydymo.

Vartojant YERVOY derinį su nivolumabu piktybinei pleuros mezoteliomai arba išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, rekomenduojama YERVOY dozė yra 1 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio kas 6 savaites.

Vartojant YERVOY kartu su nivolumabu neoperuojamam arba išplitusiam kepenų vėžiui gydyti, rekomenduojama YERVOY dozė yra 3 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio iki 4 dozių (sudėtinio gydymo fazė), atsižvelgiant į gydymą. Vėliau rekomenduojama nivolumabo dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė), atsižvelgiant į gydymą.

Vartojant YERVOY kartu su nivolumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui gydyti, rekomenduojama dozė yra 1 mg ipilimumabo kilogramui kūno svorio. Jums bus atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 6 savaites.

Praleidus YERVOY dozę

Labai svarbu visada laiku apsilankyti YERVOY vartojimui. Praleidę apsilankymą paklauskite gydytojo, kada reikės vartoti kitą dozę.

Nustojus vartoti YERVOY

Nustojus vartoti šį vaistą, gali išnykti ir jo poveikis. Nenutraukite YERVOY vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo arba šio vaisto vartojimo, klauskite gydytojo.

Vartojant YERVOY derinyje su nivolumabu arba derinyje su nivolumabu ir chemoterapiniais vaistais, pirmiausia suleidžiama nivolumabo, paskui – YERVOY ir tuomet (jei vartojama) chemoterapinių vaistų.

Kad žinotumėte, kaip vartojami kiti vaistai nuo vėžio, perskaitykite jų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų dėl šio vaisto, klauskite gydytojo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Apie tai Jums papasakos gydytojas, kuris taip pat paaiškins šio vaisto teikiamą naudą ir su juo susijusią riziką.

Žinokite svarbius uždegimo požymius

YERVOY veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių Jūsų kūno dalių **uždegimą**. Uždegimas gali sukelti sunkių organizmo pažeidimų, o kai kurios su juo susijusios būklės gali kelti pavojų gyvybei.

Vien 3 mg/kg ipilimumabo dozę vartojusiems pacientams pastebėtas šalutinis poveikis išvardytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito stoka;
- viduriavimas (vandeningos, skystos ar minkštos išmatos), vėmimas ar bloga savijauta (pykinimas), vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas;
- odos išbėrimas, niežulys;
- raumenų, kaulų, raiščių, sausgyslių ir nervų skausmas;
- nuovargio ar silpnumo pojūtis, reakcija injekcijos vietoje, karščiavimas, edema (tinimas), skausmas.

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunki bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsis), šlapimo takų infekcija, kvėpavimo takų infekcija;
- naviko skausmas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių (pernešančių deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (svarbių kovai su infekcijomis) arba trombocitų (kraujo plokštelių, padedančių krešėti kraujui) skaičius;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl to galite jausti nuovargį ar priaugti svorio), susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) ar hipofizės uždegimas (hipofizitas);
- dehidratacija;
- sutrikusi orientacija, depresija;
- skysčio pertekliaus smegenyse susikaupimas, nervų pažeidimas (jis sukelia skausmą, silpnumą ir mėšlungį), svaigulys, galvos skausmas;
- neryškus matymas, akies skausmas;
- nereguliarus ar nenormalus širdies ritmas;
- sumažėjęs kraujospūdis, laikinas veido ir kaklo paraudimas, intensyvaus karščio pojūtis su prakaitavimu ir dažnu širdies plakimu;
- oro stoka (dusulys), kosulys, šienligė;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnų, žarnų uždegimas (kolitas), rėmuo, burnos žaizdos ir opos (stomatitas);
- sutrikusi kepenų funkcija;
- tam tikrų organų vidinio paviršiaus gleivinės uždegimas;
- odos uždegimas ir paraudimas, pakitusios spalvos dėmelės odoje (vitiligas), dilgėlinė (niežtintis su iškilimais išbėrimas), plaukų slinkimas ar išplonėjimas, padidėjęs prakaitavimas naktimis, sausa oda;
- raumenų ir sąnarių skausmas (artralgija), raumenų spazmai, sąnarių uždegimas (artritas);
- inkstų nepakankamumas;
- drebulys, energijos stoka;
- panašus į gripą negalavimas;
- kūno svorio sumažėjimas.

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sunki bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsinis šokas), galvos ar stuburo smegenis supančių audinių uždegimas; skrandžio ir žarnų uždegimas, žarnų sienelės uždegimas (dėl jo pasireiškia karščiavimas, vėmimas ir skrandžio skausmas), plaučių infekcija (pneumonija);
- esamo vėžio simptomų kompleksas, pvz., padidėjusi kalcio ir cholesterolio bei sumažėjusi cukraus koncentracija kraujyje (taip vadinamas paraneoplazinis sindromas);

- eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) pagausėjimas;
- alerginė reakcija;
- susilpnėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija, sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl jos gali padažnėti širdies susitraukimai, pasireikšti prakaitavimas, mažėti svoris), lytinius hormonus gaminančių liaukų sutrikimai;
- susilpnėjusi antinksčių funkcija dėl per silpnos pogumburio (smegenų dalies) funkcijos;
- metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių po vaistų nuo vėžio vartojimo, kompleksas, kuriam būdinga padidėjusi kalio ir fosfato bei sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje (naviko irimo sindromas);
- pakitusi psichinė sveikata, susilpnėjęs lytinis potraukis;
- sunkus nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ar paralyžius, gali net ištikti mirtis (Guillain-Barré sindromas), alpimas, smegenyse esančių nervų uždegimas, sutrikusi judesių koordinacija (ataksija), drebulys, trumpalaikiai nevalingi raumenų susitraukimai, pasunkėjusi kalba;
- akies uždegimas (konjunktivitas), kraujavimas akyje, spalvotosios akies dalies uždegimas, susilpnėjęs matymas, svetimkūnio akyse pojūtis, akių patinimas su ašarojimu, patinusi akis, akių vokų uždegimas;
- kraujagyslių uždegimas, kraujagyslių liga, susilpnėjusi galūnių kraujotaka, sumažėjęs kraujospūdis pakeitus padėtį į stovimą;
- labai pasunkėjęs kvėpavimas, skysčio susikaupimas plaučiuose, plaučių uždegimas;
- žarnos prakiurimas, plonosios žarnos, storosios žarnos ar kasos uždegimas (pankreatitas), pepsinė opa, stemplės uždegimas, žarnų užsikimšimas, išangės ir tiesiosios žarnos sienelės uždegimas, kuriam būdingos kraujingos išmatos ir dažnas poreikis tuštintis;
- kepenų nepakankamumas, kepenų uždegimas, padidėjusios kepenys, pageltusi oda ar akys (gelta);
- sunkaus pobūdžio odos lupimasis, dėl kurio gali ištikti mirtis (toksinė epidermio nekrolizė), odos kraujagyslių uždegimas;
- raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia klubų ir pečių skausmas ar stingulys;
- inkstų ar centrinės nervų sistemos uždegimas;
- daugelio organų uždegimas;
- skeleto raumenų uždegimas;
- raumenų silpnumas;
- inkstų liga;
- mėnesinių išnykimas;
- sutrikusi daugelio organų funkcija, su vaisto infuzija susijusi reakcija;
- pakitusi plaukų spalva;
- šlapimo pūslės uždegimas, kurio požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- uždegiminė kraujagyslių (dažniausiai – galvos arterijų) liga;
- skydliaukės pabrinkimas (tiroiditas);
- odos liga, kuriai būdingos sausos raudonos dėmės, padengtos žvynais (žvynelinė);
- odos uždegimas ir paraudimas (daugiaformė raudonė (eritema));
- tam tikra sunki odos reakcija, kuriai būdingas išbėrimas ir vienas arba keli iš šių sutrikimų: karščiavimas, veido patinimas, limfmazgių padidėjimas, eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) pagausėjimas ir kepenų, inkstų arba plaučių pažeidimas (ši reakcija vadinama DRESS);
- uždegiminis sutrikimas (tikriausiai autoimuninės kilmės), dėl kurio pažeidžiamos akys, oda, ausų membranos bei galvos ir nugaros smegenų dangalai (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas); membranos atsipalaidavimas vidiniame akies paviršiuje (sunki tinklainės atšoka);
- 1 tipo cukrinio diabeto ar diabetinės ketoacidozės simptomai yra didesnis nei įprastai alkis arba troškulys, padažnėjęs šlapinimasis, kūno svorio kritimas, nuovargis, pykinimas, pilvo skausmas,

- dažnas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas, saldus kvapas iš burnos, saldus arba metalo skonis burnoje, pakitęs šlapimo arba prakaito kvapas;
- raumenų silpnumas ir nuovargis be atrofijos (generalizuota miastenija).
- kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas);
- celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo).

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija, kuri gali kelti pavojų gyvybei.

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų šis šalutinis poveikis.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Be to, klinikinių tyrimų metu kitokias nei 3 mg/kg YERVOY dozes vartojusiems pacientams nedažnai (iki 1 iš 100 asmenų) pasireiškė toks šalutinis poveikis:

- simptomų triada (meningizmas): kaklo stingulys, ryškios šviesos netoleravimas ir galvos skausmas, gripą primenantys sutrikimai;
- širdies raumens uždegimas, jo silpnumas, skysčio sanakaupa apie širdį;
- kepenų ar kasos uždegimas, uždegiminių ląstelių mazgeliai įvairiuose organuose;
- pilvo ertmės infekcija;
- skausmingos rankų, kojų ir veido odos žaizdos (mazginė eritema);
- sustiprėjusi hipofizės funkcija;
- susilpnėjusi prieskydinių liaukų funkcija;
- akies uždegimas, akies raumens uždegimas;
- susilpnėjusi klausa;
- sutrikusi kraujotaka, dėl kurios kojų ir rankų pirštai būna nejautrūs ar išblyškę;
- plaštakų ir pėdų audinių pažeidimas, dėl kurio jos parausta ir patinsta, susidaro pūslių.

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Kitas praneštas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- persodinto organo atmetimas
- pūslėmis pasireiškiantis odos ligos tipas (vadinamas pemfigoidu)
- būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais, kas sukelia įvairius simptomus, vadinama hemofagocitine limfocitocitoze. Simptomais gali būti kepenų ir (arba) blužnies padidėjimas, odos išbėrimas, limfmazgių padidėjimas, kvėpavimo problemos, nežymios mėlynės (kraujosruvos), inkstų sutrikimai ir širdies problemos;
- rankų ar kojų skausmas, aptirpimas, dilgčiojimas ar silpnumas; šlapimo pūslės ar žarnų sutrikimai, įskaitant padažnėjusį šlapinimąsi, šlapimo nelaikymą, pasunkėjusį šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas).

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Pakitę laboratorinių tyrimų duomenys

YERVOY gali sukelti gydytojo atliekamų tyrimų pokyčių. Tai yra:

- pakitę raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (jie svarbūs kovoti su infekcija) ar kraujo plokštelių (jos padeda kraujui krešėti ir dar vadinamos trombocitais) skaičius;
- nenormaliai pakitę hormonų ir kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų duomenys;
- pakitę kalcio, natrio, fosfato ar kalio kiekis kraujyje;
- kraujas ar baltymas šlapime;
- per daug šarminė kraujo ir kitų organizmo audinių terpė;
- sutrikęs inkstų gebėjimas šalinti iš kraujo rūgštis;
- antikūnai kraujyje prieš kai kurias savo organizmo ląsteles.

Vartojant **ipilimumabą derinyje su kitais vaistais nuo vėžio**, užfiksuotas šis šalutinis poveikis (jo dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo vartojamų vaistų nuo vėžio derinio):

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali pasireikšti nuovargis ir augti svoris);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių (pernešančių deguonį), baltųjų kraujo kūnelių (svarbių kovai su infekcijomis) arba trombocitų (kraujo plokštelių, padedančių krešėti kraujui) skaičius;
- apetito stoka, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija) ar sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- galvos skausmas;
- oro stoka (dusulys), kosulys;
- viduriavimas (vandeningos, skystos ar minkštos išmatos), vėmimas ar pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimas (kartais su pūslelėmis), niežulys;
- raumenų ir kaulų skausmas, sąnarių skausmingumas (artralgija);
- nuovargis ar silpnumas, karščiavimas, edema (patinimas).

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija (pneumonija), bronchitas, akies uždegimas (konjunktyvitas);
- padidėjęs eozinofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) kiekis;
- alerginė reakcija, su vaisto infuzija susijusios reakcijos;
- sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali padažnėti širdies susitraukimai, pasireikšti prakaitavimas ir kristi svoris), sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija; susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas), skydliaukės patinimas, diabetas;
- dehidratacija, sumažėjęs albumino ir fosfato kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas;
- nervų uždegimas, sukeliantis nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį rankų ir kojų skausmą, svaigulys;
- neaiškus matymas, sausa akis;
- dažni širdies susitraukimai, pakitęs širdies ritmas arba susitraukimų dažnis, nereguliarus ar nenormalus širdies ritmas;
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- plaučių uždegimas (pneumonitas, kuriam būdingas kosulys ir pasunkėjęs kvėpavimas), skysčio sankaupos aplink plaučius;
- žarnų uždegimas (kolitas), burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), kasos uždegimas (pankreatitas), vidurių užkietėjimas, sausa burna, skrandžio uždegimas (gastritas);
- kepenų uždegimas;
- pakitusios spalvos odos dėmės (vitiligas [baltmė]), paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas, dilgėlinė (niežtintis išbėrimas su iškilimais), sausa oda;

- sąnarių uždegimas (artritas), raumenų spazmas, raumenų silpnumas;
- inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nutrūkimas);
- skausmas, krūtinės skausmas, drebulys.

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sumažėjęs neutrofilų kiekis su karščiavimu;
- rūgšties kaupimasis kraujyje dėl diabeto (diabetinė ketoacidozė);
- padidėjęs rūgšties kiekis kraujyje;
- smegenų uždegimas; nervų pažeidimas, dėl kurio pasireiškia nejautra ar silpnumas (polineuropatija); nusvirusi pėda (šeivinio nervo paralyžius); organizmo kenkimo sau pačiam sukeltas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia nejautra (tirpimo pojūtis), silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas (autoimuninė neuropatija); raumenų silpnumas ir nuovargis be atrofijos (generalizuota miastenija);
- akies uždegimas, dėl kurio atsiranda paraudimas ar skausmas;
- nereguliarus ar nenormalus širdies ritmas, širdies raumens uždegimas, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis;
- dvylikapirštės žarnos uždegimas;
- odos liga, kuriai būdingi sustorėjusios raudonos odos lopinėliai, dažnai padengti panašiais į sidabrinius žvynais (žvynelinė), sunki odos liga, dėl kurios išberia raudonomis, dažnai niežtinčiomis dėmėmis, panašiomis kaip sergant tymais (pradedama berti nuo galūnių, kartais išberia veidą ir kitas kūno dalis) – daugiaformė eritema, stiprus odos lupimasis, kuris gali būti mirtinas (Stivenso-Džonsono [Stevens-Johnson] sindromas), odos ir (arba) lytinių organų srities pokyčiai, susiję su džiūvimu, išplonėjimu, niežėjimu ir skausmu (kiti lichenoidiniai sutrikimai);
- raumenų skausmas, skausmingumas ar silpnumas ne dėl fizinio krūvio (miozitas); raumenų uždegimas (miozitas); raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia jų skausmas ar stingulys (reumatinė polimialgija);
- inkstų uždegimas.

➔ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinio poveikio reiškinių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- laikinas (praeinantis) neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas);
- lėtinės ligos, kai įvairiuose organuose ir audiniuose (dažniausiai plaučiuose) kaupiasi uždegiminės ląstelės (sarkoidozė);
- susilpnėjusi prieskydinės liaukos funkcija;
- laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (*Guillain-Barré* sindromas); nervų uždegimas;
- rankų ar kojų skausmas, aptirpimas, dilgčiojimas ar silpnumas; šlapimo pūslės ar žarnų sutrikimai, įskaitant padažnėjusį šlapinimąsi, šlapimo nelaikymą, pasunkėjusį šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas ar skersinis mielitas);
- žarnos prakiurimas;
- sunkus odos lupimasis, dėl kurio gali ištikti mirtis (toksinė epidermio nekrolizė), odos ir (arba) lytinių organų srities pokyčiai, susiję su džiūvimu, išplonėjimu, niežėjimu ir skausmu (sklerozuojanti kerpligė);
- lėtinė sąnarių liga (spondiloartropatija) – tai liga, dėl kurios imuninė sistema puola drėgmę gaminančias liaukas (pvz., ašarų ir seilių) – *Sjogren* sindromas; raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmai (rabdomiolizė);
- uždegiminis sutrikimas (tikriausiai autoimuninės kilmės), dėl kurio pažeidžiamos akys, oda, ausų membranos bei galvos ir nugaros smegenų dangalai (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas), tinklainės atitrūkimas užpakalinėje akies dalyje (sunki tinklainės atšoka);

- šlapimo pūslės uždegimas, kurio požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.
- kasos gaminamų virškinimo fermentų aktyvumo trūkumas arba sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas);
- celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra glitimo).

➔ **Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių.

Nemėginkite šalinti Jums pasireiškusių simptomų kitais vaistais.

Kitas praneštas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- persodinto organo atmetimas
- metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių po vaistų nuo vėžio vartojimo, kompleksas, kuriam būdinga padidėjusi kalio ir fosfato bei sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje (naviko irimo sindromas);
- širdies dangalo uždegimas ir skysčio sankaupos aplink širdį (perikardo sutrikimai);
- būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug su infekcija kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais, kas sukelia įvairius simptomus, vadinama hemofagocitine limfocitocitoze. Simptomais gali būti kepenų ir (arba) blužnies padidėjimas, odos išbėrimas, limfmazgių padidėjimas, kvėpavimo problemos, nežymios mėlynės (kraujosruvos), inkstų sutrikimai ir širdies problemos.

Pakitę laboratorinių tyrimų duomenys

Vartojant YERVOY derinyje su kitais vaistais, gali pasireikšti šių gydytojo atliekamų tyrimų duomenų pokyčių: Tokių kaip:

- kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų (padidėjęs kepenų fermentų aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės ar šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs medžiagų apykaitos produkto bilirubino kiekis kraujyje);
- inkstų funkcijos rodiklių nukrypimų (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- padidėjęs riebalus skaidančio fermento kiekis ir krakmolą skaidančio fermento kiekis;
- padidėjęs arba sumažėjęs kalcio arba kalio kiekis;
- padidėjęs arba sumažėjęs magnio arba natrio kiekis kraujyje;
- padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

5. Kaip laikyti YERVOY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

YERVOY sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ipilimumabas.
Kiekviename ml koncentrato yra 5 mg ipilimumabo.
Kiekviename 10 ml flakone yra 50 mg ipilimumabo.
Kiekviename 40 ml flakone yra 200 mg ipilimumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra trishidrochloridas, natrio chloridas (žr. 2 skyriuje „YERVOY sudėtyje yra natrio“), manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbato 80, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

YERVOY išvaizda ir kiekis pakuotėje

YERVOY koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.

Pakuotėje yra vienas 10 ml arba 40 ml stiklo flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Šį vaistą ruošti vartojimui turi įgudęs personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač dėl aseptikos.

Dozės apskaičiavimas

Ipilimumabo monoterapija arba ipilimumabas derinyje su nivolumabu
Pacientui **paskirta dozė** išreiškiama mg/kg. Pagal paskirtą dozę apskaičiuokite reikiamą dozę ml.
Visai dozei gali reikėti daugiau kaip vieno YERVOY koncentrato flakono.

- Kiekviename 10 ml YERVOY koncentrato flakone yra 50 mg ipilimumabo, o kiekviename 40 ml flakone – 200 mg ipilimumabo.
- **Reikiama ipilimumabo dozė mg** yra lygi paciento kūno svoriui kg, padaugintam iš paskirtos dozės mg/kg.
- **YERVOY koncentrato tūris** reikiamai dozei (ml) paruošti yra lygus reikiamai dozei mg, padalintai iš 5 (YERVOY koncentrato stiprumas yra 5 mg/ml).

Infuzinio tirpalo ruošimas

Laikykites aseptikos reikalavimų, ruošdami infuzinį tirpalą.

YERVOY galima leisti į veną:

- **neskiestą**, prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę; arba
- **atskiestą** iki 5 kartus didesnio tūrio negu gamintojo pateikto koncentrato (t.y. vienai koncentrato daliai galima naudoti iki 4 skiediklio dalių). Galutinė koncentracija turi būti 1-4 mg/ml. YERVOY koncentratą galima skiesti:
 - natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu; arba
 - gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

1 ŽINGSNIS

- Palaikykite reikiamą kiekį YERVOY flakonų kambario temperatūroje maždaug 5 min.
- Apžiūrėkite, ar YERVOY koncentrate nesimato dalelių, ar nepakitusi jo spalva. YERVOY koncentratas yra skaidrus ar truputį opalescuojantis, bespalvis ar blyškiai gelsvas skystis,

kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Koncentrato vartoti negalima, jeigu jame yra neįprastai daug dalelių, pakitusi jo spalva.

- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą YERVOY koncentrato tūrį.

2 ŽINGSNIS

- Suleiskite koncentratą į sterilų buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninį (PVC ar ne PVC) maišelį.
- Jei taip nuspręsta, atskieskite reikiamu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo tūriu. Tam, kad būtų lengviau ruošti, koncentratas, taip pat, gali būti suleidžiamas tiesiai į užpildytą maišelį, kuriame yra atitinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio tirpalo kiekis. Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar maišelį, kad infuzinis tirpalas susimaišytų.

Vartojimas

YERVOY tirpalo negalima greitai leisti arba švirkšti boliusu į veną. YERVOY reikia infuzuoti į veną **per 30 min.**

YERVOY negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistais. Infuzavimui naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Reikia naudoti infuzijos rinkinį ir intraliniinį sterilų, nepirogenišką, mažai baltymus prijungiantį filtrą (kurio porų dydis yra nuo 0,2 µm iki 1,2 µm).

YERVOY infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC vartojimo į veną rinkiniais;
- polieterio sulfono (nuo 0,2 µm iki 1,2 µm) ir nailono (0,2 µm) intraliniiniais filtrais.

Baigiant infuziją infuzavimo sistemą reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu.

Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

YERVOY būtina **laikyti šaldytuve** (2 °C – 8 °C). Flakonus reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. YERVOY negalima užšaldyti.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, YERVOY vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

YERVOY infuzinis tirpalas

Mikrobiologijos požiūriu, atidarius flakoną vaistą **reikia infuzuoti arba atskiesti ir infuzuoti nedelsiant**. Vis dėlto nustatyta, kad atidarius flakoną neskiesto ar atskiesto (nuo 1 iki 4 mg/ml) infuzinio tirpalo, laikomo kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) arba šaldytuve (2 °C-8 °C), cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 24 val. Nedelsiant nesuvertotą neskiestą ar atskiestą infuzinį tirpalą būtina laikyti kambario temperatūroje (20 °C-25 °C) arba šaldytuve (2 °C-8 °C) ir suvartoti per 24 val. Už ilgesnės trukmės laikymą ir kitokiomis sąlygomis atsakingas vartotojas.

Atliekų tvarkymas

Likusio nesuvertoto infuzinio tirpalo negalima palikti kitam kartui. Nesuvertotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.