

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba (ipilimumab).  
Viens 10 ml flakons satur 50 mg ipilimumaba (ipilimumab).  
Viens 40 ml flakons satur 200 mg ipilimumaba (ipilimumab).

Ipilimumabs ir tīra cilvēka anti-CTLA-4 monoklonālā antivielas (IgG1κ), kas iegūta Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs koncentrāta ml satur 0,1 mmol nātrija kas atbilst 2,30 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas, ar pH 7,0 un osmolaritāti 260-300 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Melanoma

YERVOY monoterapijā vai kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts progresējošas (nerezecējamās vai metastātiskās) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Attiecībā pret nivolumaba monoterapiju labāka dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), lietojot nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu, pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar vidēja/augsta riska progresējošu nieru šūnu karcinomu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu un 2 platīna bāzes ķīmijterapijas cikliem ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi, ja audzējam nav sensibilizējošas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas.

## Ļaundabīga pleiras mezotelioma (LPM)

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu.

Kolorektāls vēzis (KRV) ar gēnu, kuriem jānodrošina nepāra atlikumu korekcija (mismatch repair deficient - dMMR), deficītu vai ļoti izteiktu mikrosatelītu nestabilitāti (microsatellite instability high - MSI-H)

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts terapijai pieaugušiem pacientiem ar kolorektālo vēzi, kam ir gēnu, kuriem jānodrošina nepāra atlikumu korekcija, deficīts vai ļoti izteikta mikrosatelītu nestabilitāte, pēc jau saņemtas kombinētas ķīmijterapijas uz fluorpirimidīna bāzes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPK)

YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar nerezecējamu progresējošu, recidivējošu vai metastātisku barības vada plakanšūnu karcinomu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$ .

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi ļaundabīgu audzēju ārstēšanā.

#### PD-L1 testēšana

Specifisku indikāciju gadījumos ar YERVOY ārstējamo pacientu atlase, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, jāapstiprina, izmantojot validētu testēšanas metodi (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

##### *YERVOY monoterapijas veidā*

##### *Melanoma*

##### *Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma*

Ieteicamā YERVOY indukcijas shēma ir 3 mg/kg, ko ievada intravenozi 30 minūšu laikā reizi 3 nedēļās kopumā 4 devas. Pacientiem jāievada visa indukcijas shēma (4 devas) atbilstoši panesībai, neskatoties uz jaunu bojājumu parādīšanos vai esošo bojājumu palielināšanos. Audzēja atbildes reakcija jānovērtē tikai pēc indukcijas terapijas pabeigšanas.

##### *YERVOY kombinācijā ar nivolumabu*

##### *Melanoma*

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg ieteicamā deva ir 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba, ko ievada intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas. Tad seko otrā fāze, kurā ik pēc 2 nedēļām monoterapijas veidā lieto nivolumabu intravenozi 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), kā parādīts 1. tabulā. Monoterapijas fāzē pirmā nivolumaba monoterapijas deva jāievada:

- 3 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā Yervoy nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 240 mg ik pēc 2 nedēļām; vai
- 6 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 480 mg ik pēc 4 nedēļām.

Pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg ieteicamā deva ir 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba, ko ievada intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot

pirmās 4 devas. Tad seko otrā fāze, kurā nivolumabu monoterapijas veidā intravenozi ievada 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām vai 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu), kā parādīts 1. tabulā. Monoterapijas fāzē pirmā nivolumaba monoterapijas deva jāievada:

- 3 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām; vai
- 6 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām.

**1. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas ātrums ipilimumaba intravenozai ievadīšanai, lietojot kombinācijā ar nivolumabu**

	<b>Kombinētās terapijas fāze, ik pēc 3 nedēļām 4 ārstēšanas ciklu garumā</b>	<b>Monoterapijas fāze</b>
<b>Nivolumabs</b>	Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma: 1 mg/kg 30 minūšu laikā	Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg): 240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūtes ilgā infūzijā  Pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg): 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 6 mg/kg ik pēc 4 nedēļām 60 minūšu laikā
<b>Ipilimumabs</b>	Pieaugušie un pusaudži no 12 gadu vecuma: 3 mg/kg 30 minūtes ilgā infūzijā	-

*Nieru šūnu karcinoma un dMMR vai MSI-H kolorektāls vēzis*

Ieteicamā deva ir 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 3 mg/kg nivolumaba, ko ievada intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas. Tad seko otrā fāze, kurā ik pēc 2 nedēļām monoterapijas veidā lieto nivolumabu intravenozi 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām (tikai NŠK), kā parādīts 2. tabulā. Monoterapijas fāzē pirmā nivolumaba monoterapijas deva jāievada:

- 3 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 240 mg ik pēc 2 nedēļām; vai
- 6 nedēļas pēc tam, kad ievadīta pēdējā ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas deva, ja lieto 480 mg ik pēc 4 nedēļām (tikai NŠK).

**2. tabula. Ieteicamās devas un infūzijas ātrums ipilimumaba intravenozai ievadīšanai, lietojot kombinācijā ar nivolumabu, ārstējot NŠK un dMMR vai MSI-H KRV**

	<b>Kombinētās terapijas fāze, ik pēc 3 nedēļām 4 ārstēšanas ciklu garumā</b>	<b>Monoterapijas fāze</b>
<b>Nivolumabs</b>	3 mg/kg 30 minūšu laikā	240 mg ik pēc 2 nedēļām 30 minūšu laikā vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām 60 minūtes ilgā infūzijā (tikai ārstējot NŠK)
<b>Ipilimumabs</b>	1 mg/kg 30 minūtes ilgā infūzijā	-

*Ļaundabīga pleiras mezotelioma*

Ipilimumaba ieteicamā deva ir 1 mg/kg intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc sešām nedēļām kombinācijā ar 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc trim nedēļām. Pacientiem bez slimības progresēšanas ārstēšanu turpina līdz 24 mēnešiem ilgi.

*Barības vada plakanšūnu karcinoma*

Ipilimumaba ieteicamā deva ir 1 mg/kg intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc sešām nedēļām kombinācijā ar vai nu 3 mg/kg nivolumaba ik pēc divām nedēļām, vai 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc trim nedēļām. Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus pacientiem, kuriem slimība neprogresē.

*Yervoy kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju:*

*Nesīkšūnu plaušu vēzis*

Ieteicamā deva ir 1 mg/kg ipilimumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām kombinācijā ar 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām un platīna bāzes ķīmijterapiju, ko lieto ik pēc 3 nedēļām. Pēc 2 ķīmijterapijas ciklu pabeigšanas ārstēšanu turpina ar 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc 6 nedēļām kombinācijā ar 360 mg nivolumaba intravenozi ik pēc 3 nedēļām. Terapiju ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai līdz 24 mēnešu garumā pacientiem, kuriem nav vērojama slimības progresēšana.

*Terapijas ilgums*

Ārstēšana ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu jāturpina, kamēr vien ir novērojams klīnisks ieguvums vai kamēr pacients vairs nepanes ārstēšanu (un līdz maksimālajam terapijas ilgumam, ja konkrētajai indikācijai tāds ir noteikts).

Novērotas atipiskas reakcijas (t.i., audzēja izmēra sākotnēja pārejoša palielināšanās vai nelieli jauni bojājumi pirmajos ārstēšanas mēnešos ar sekojošu audzēja izmēra samazināšanos). Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējām slimības progresēšanas pazīmēm ārstēšanu ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu ieteicams turpināt, līdz slimības progresēšana ir apstiprināta.

Sākuma stāvoklī un pirms katras YERVOY devas jāizvērtē aknu funkciju testi (AFT) un vairogdziedzera funkcijas testi. Turklāt YERVOY terapijas laikā jānovērtē jebkādas pazīmes vai simptomi, kas liecina par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, tai skaitā caureju un kolītu (skatīt 3.a, 3.b tabulu un 4.4. apakšpunktu).

*Bērni, kas jaunāki par 12 gadiem*

Ipilimumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta.

*Pilnīga terapijas pārtraukšana vai devu izlaišana*

Lai novērstu ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, var būt nepieciešama devas izlaišana vai pilnīga YERVOY terapijas pārtraukšana un sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas lielās devās nozīmēšana. Atsevišķos gadījumos var apsvērt citu imūnsupresīvu līdzekļu pievienošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības zāļu lietošana var būt jāatliek vai jāpārtrauc.

Pilnīgas terapijas pārtraukšanas vai devu izlaišanas vadlīnijas ir norādītas 3.a un 3.b tabulā, lietojot YERVOY monoterapijā, un 3.c tabulā, lietojot YERVOY kombinācijā ar nivolumabu vai nozīmējot otrajā ārstēšanas fāzē (nivolumaba monoterapija) pēc kombinētas terapijas. Ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību terapijas vadlīnijas sīkāk ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

### 3.a tabula. Kad pilnībā jāpārtrauc YERVOY lietošana monoterapijā?

<b>YERVOY lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar šādām nevēlamām blakusparādībām. Ja nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar imūno sistēmu vai pastāv aizdomas par šādu saistību, šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama arī sistēmiska kortikosteroīdu terapija lielās devās (sīkākas terapijas vadlīnijas skatīt 4.4. apakšpunktā).</b>	
<b><u>Nevēlamās blakusparādības</u></b>	<b>Pakāpe atbilstoši NCI-CTCAE v4<sup>a</sup></b>
<b>Kuņģa-zarnu trakts:</b> smagi simptomi (sāpes vēderā, smaga caureja vai būtiskas vēdera izeju skaita izmaiņas, asins piejaukums izkārnījumos, asiņošana kuņģa-zarnu traktā, perforācija kuņģa-zarnu traktā)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. vai 4. pakāpes caureja vai kolīts</li> </ul>
<b>Aknu funkcijas traucējumi:</b> ļoti izteikta aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās vai hepatotoksicitātes simptomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. vai 4. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanās</li> </ul>
<b>Āda:</b> dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas (tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiskā epidermas nekrolīze) vai smaga ģeneralizēta nieze, kas traucē ikdienas aktivitātes vai kuras novēršanai nepieciešama medicīniska iejaukšanās	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4. pakāpes izsitumi vai 3. pakāpes nieze</li> </ul>
<b>Nervu sistēma:</b> pirmreizēja smaga motora vai sensora neiropātija vai tās pasliktināšanās	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3. vai 4. pakāpes motora vai sensora neiropātija</li> </ul>
<b>Citas orgānu sistēmas<sup>b</sup>:</b> (piem., nefrīts, pneimonīts, pankreatīts, neinfekciозs miokardīts, diabēts)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq</math> ar imūno sistēmu saistītas 3. pakāpes reakcijas<sup>c</sup></li> <li>▪ <math>\geq</math> ar imūno sistēmu saistīti 2. pakāpes acu bojājumi, kas NEREAGĒ uz lokālu imūnsupresīvu terapiju</li> <li>▪ 4. pakāpes diabēts</li> </ul>

<sup>a</sup> Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>b</sup> Jebkādas citas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar imūno sistēmu vai pastāv aizdomas par šādu saistību, jāklasificē atbilstoši CTCAE. Lēmums par YERVOY pārtraukšanu jāpieņem, pamatojoties uz notikuma smagumu.

<sup>c</sup> Pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpes) endokrinopātiju, kas tiek kontrolēta ar hormonu aizstājterapiju, terapiju var turpināt.

### 3.b tabula. Kad izlaist YERVOY monoterapijas devu?

<b>YERVOY deva<sup>a</sup> jāizlaiž pacientiem ar šādām ar imūno sistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Sīkākas terapijas vadlīnijas dotas 4.4. apakšpunktā.</b>	
<b><u>Nevēlamās blakusparādības</u></b>	<b>Darbība</b>
<b>Kuņģa-zarnu trakts:</b> vidēji smaga caureja vai kolīts, ko vai nu nav iespējams novērst ar medicīniskiem pasākumiem, vai kas turpinās (5-7 dienas) vai atkārtojas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Izlaidiet devu, līdz nevēlamā blakusparādība samazinās līdz 1. pakāpei vai 0. pakāpei (vai normalizējas līdz sākuma stāvoklim).</li> <li>2. Ja toksicitāte izzūd, atsāciet terapiju.<sup>d</sup></li> <li>3. Ja toksicitāte neizzūd, turpiniet izlaist devas, līdz toksicitāte izzūd, un pēc tam atsāciet terapiju.<sup>d</sup></li> </ol>
<b>Aknu funkcijas traucējumi:</b> 2. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanās	
<b>Āda:</b> vidēji smagi līdz smagi (3. pakāpe) <sup>b</sup> izsitumi uz ādas vai ģeneralizēta/spēcīga (2. pakāpe) jebkādas etioloģijas nieze	

<b>YERVOY deva<sup>a</sup> jāizlaiž pacientiem ar šādām ar imūno sistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Sīkākas terapijas vadlīnijas dotas 4.4. apakšpunktā.</b>	
<b><u>Nevēlamās blakusparādības</u></b>	<b>Darbība</b>
<b>Endokrīnā sistēma:</b> smagas, ar endokrīniem dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hipofīzes iekaisums un tireoidīts, kas netiek pietiekoši kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju vai lielu devu imūnsupresīvu līdzekļu terapiju  3. pakāpes diabēts	4. Pārtrauciet YERVOY terapiju, ja toksicitāte nesamazinās līdz 1. pakāpei vai 0. pakāpei vai nenormalizējas līdz sākuma stāvoklim.
<b>Nervu sistēma:</b> vidēji smaga (2. pakāpe) <sup>b</sup> neskaidras izcelsmes motorā neiropātija, muskuļu vājums vai sensorā neiropātija (kas ilgst ilgāk nekā 4 dienas)	
<b>Citas vidēji smagas nevēlamas blakusparādības<sup>c</sup></b>	

<sup>a</sup> Nav ieteicama YERVOY devas samazināšana.

<sup>b</sup> Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>c</sup> Jebkādas citas orgānu sistēmas nevēlamas blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar imūno sistēmu, jāklasificē atbilstoši CTCAE. Lēmums par devas izlaišanu jāpieņem, pamatojoties uz notikuma smagumu.

<sup>d</sup> Līdz ievadītas visas 4 devas vai arī ir pagājušas 16 nedēļas pēc pirmās devas ievadīšanas, atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk.

**3.c tabula. Ieteikumi izmaiņām terapijā ar YERVOY kombinācijā ar nivolumabu vai otrajā ārstēšanas fāzē (nivolumaba monoterapijā) pēc kombinētās terapijas**

Ar imūno sistēmu saistītā nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Izmaiņas terapijā
Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd, mazinās radiogrāfiskās novirzes un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
	3. vai 4. pakāpes pneimonīts	
Ar imūno sistēmu saistīts kolīts	2. pakāpes caureja vai kolīts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
	3. vai 4. pakāpes caureja vai kolīts	
Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts	2. pakāpes aspartāta aminotransferāzes (AsAT), alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojušās sākotnējās laboratoriskās vērtības un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
	3. vai 4. pakāpes AsAT, AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās	
Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija	2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojies sākotnējais kreatinīna līmenis un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana
	4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	

Ar imūno sistēmu saistītā nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Izmaiņas terapijā
Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas	<p>Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipotireoze, hipertireoze, hipofizīts, 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes diabēts</p> <p>4. pakāpes hipotireoze 4. pakāpes hipertireoze 4. pakāpes hipofizīts 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes diabēts</p>	<p>Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem (ja tāda nepieciešama akūta iekaisuma simptomu dēļ). Ja vien nav simptomu, hormonu aizstājterapijas lietošanas gadījumā šo zāļu ievadīšana jāturpina<sup>a</sup></p> <p>Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana</p>
Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas ādas reakcijas	<p>3. pakāpes izsitumi</p> <p>4. pakāpes izsitumi</p> <p>Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN)</p>	<p>Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem</p> <p>Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana</p> <p>Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu)</p>
Ar imūno sistēmu saistīts miokardīts	<p>2. pakāpes miokardīts</p> <p>3. vai 4. pakāpes miokardīts</p>	<p>Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem<sup>b</sup></p> <p>Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana</p>
Citas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības	<p>3. pakāpe (pirmreiz)</p> <p>4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes; nepārejošas 2. vai 3. pakāpes, lai gan ir veiktas izmaiņas terapijā; nav iespējams samazināt kortikosteroīdu dienas devu līdz tādai, kas atbilst 10 mg prednizona vai līdzvērtīgai</p>	<p>Devas(-u) ievadīšana jāatliek</p> <p>Pilnīgi jāpārtrauc zāļu ievadīšana</p>

Piezīme. Toksicitātes smaguma pakāpes norādītas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versijai (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Ieteikumi par hormonu aizstājterapijas lietošanu sniegti 4.4. apakšpunktā.

<sup>b</sup> Nav zināms, cik droši ir atsākt ipilimumaba lietošanu kombinācijā ar nivolumabu pacientiem, kuriem iepriekš bijis ar imūno sistēmu saistīts miokardīts.

YERVOY un nivolumaba kombinācijas lietošana pilnīgi jāpārtrauc šādos gadījumos:

- 4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības;
- nepārejošas 2. vai 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības, lai gan veikti terapeitiski pasākumi.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu un ir jāatliek viena līdzekļa devas ievadīšana, jāatliek arī otra līdzekļa devas ievadīšana. Ja pēc pārtraukuma tiek atsākta zāļu devu ievadīšana, jāatsāk vai nu kombinētā terapija, vai nivolumaba monoterapija, individuāli novērtējot pacienta stāvokli

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediātriskā populācija*

YERVOY monoterapijas veidā drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Pieejami ļoti ierobežoti dati. YERVOY nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

YERVOY drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta, izņemot pusaudžiem ar melanomu vecumā no 12 gadiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.



### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) un jaunākiem pacientiem ( $< 65$  gadi) netika ziņots par vispārējām drošuma vai efektivitātes atšķirībām. Dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar NŠK ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šai pacientu grupai nav nepieciešama īpaša devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

YERVOY drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas rezultātiem, pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu nieru disfunkciju īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

YERVOY drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas pētījumu rezultātiem, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). YERVOY jāievada piesardzīgi pacientiem, kuriem sākotnējā transamināžu koncentrācija  $\geq 5 \times$  ANR vai bilirubīna koncentrācija  $> 3 \times$  ANR (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

YERVOY lieto intravenozi. Ieteicamais infūzijas ievadīšanas laiks ir 30 minūtes.

YERVOY intravenozi var ievadīt neatšķaidītu vai to var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām līdz koncentrācijai diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml.

YERVOY nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu vai kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju, vispirms jāievada nivolumabs, un tad tajā pašā dienā jāievada arī YERVOY un tad ķīmijterapija (ja piemērojams). Katrai infūzijai jāizmanto atsevišķi infūziju maisi un filtri.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### PD-L1 statusa vērtēšana

Vērtējot audzēja PD-L1 statusu, ir būtiski izmantot labi validētu un precīzu metodi.

### Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Kad ipilimumabu lieto kombinācijā, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāskata citu kombinētās terapijas sastāvdaļu zāļu apraksti. Papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem, kas saistīti ar nivolumaba terapiju, lūdzam skatīt nivolumaba zāļu aprakstā. Lielākajā daļā gadījumu, kad bija radušās ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības, stāvoklis uzlabojās vai blakusparādības izzuda, izmantojot atbilstošu terapiju, kas ietvēra kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanu

un izmaiņas terapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, gadījumā, ja nivolumabs lietots kombinācijā ar ipilimumabu, ar imunitāti saistītas blakusparādības radušās biežāk.

Saistībā ar kombinēto terapiju ziņots arī par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar sirdi vai plaušām, arī par plaušu emboliju. Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski tās laikā pastāvīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas ar sirdi vai plaušām saistītas nevēlamās blakusparādības, kā arī klīniskās pazīmes, simptomi un laboratorisko vērtību novirzes, kas varētu liecināt par elektrolītu līdzsvara traucējumiem un dehidratāciju. Ja rodas dzīvībai bīstamas vai atkārtotas smagas ar sirdi un plaušām saistītas nevēlamās blakusparādības, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti pastāvīgi jāuzrauga (vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas), jo, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, nevēlamās blakusparādības var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā vai pēc tās pārtraukšanas.

#### Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar iekaisuma izraisītām nevēlamām blakusparādībām, kuras izraisa pastiprināta vai pārmērīga imūnās sistēmas aktivitāte (ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības), kas, iespējams, saistīta ar zāļu darbības mehānismu. Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, var skart kuņģa-zarnu traktu, aknas, ādu, nervu sistēmu, endokrīno sistēmu vai citas orgānu sistēmas. Lai gan vairumu ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību novēroja indukcijas periodā, ziņots arī par blakusparādībām, kuras parādījās vairākus mēnešus pēc pēdējās ipilimumaba devas lietošanas. Ja vien netiek konstatēta cita etioloģija, caureja, biežāka vēdera izeja, asins piejaukums izkārnījumiem, aknu funkciju testu rādītāju paaugstināšanās, izsitumi un endokrinopātija jāuzskata par iekaisuma izraisītām, ar ipilimumaba terapiju saistītām izmaiņām. Lai samazinātu dzīvībai bīstamas komplikācijas, ārkārtīgi svarīga ir agrīna diagnostika un atbilstoša terapija.

Smagu, ar imūno sistēmu saistītu nevēlamu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama sistēmiska lielu kortikosteroīdu devu monoterapija vai tās kombinācija ar citu imūnsupresīvu līdzekļu terapiju. Tālāk ir sniegti konkrēti norādījumi par to, kā ārstēt ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības gan ipilimumaba monoterapijas, gan kombinācijas ar nivolumabu gadījumā.

Ja ir aizdomas par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu šo etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma jāatliek ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas devu ievadīšana un jālieto kortikosteroīdi. Ja nevēlamo blakusparādību, kas rodas kā sekas kombinētajai terapijai, ārstēšanai izmanto imūnsupresiju ar kortikosteroīdiem, tad, parādoties uzlabojumam, vismaz 1 mēneša garumā pakāpeniski jāsamazina deva. Strauja devas samazināšana var izraisīt nevēlamās blakusparādības pastiprināšanos vai atjaunošanos. Ja, neskatoties uz kortikosteroīdu lietošanu, stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, jāpievieno ne-kortikosteroīdu imūnsupresīvā terapija.

Kamēr pacients saņem kortikosteroīdus imūnsupresīvā devā vai citu imūnsupresīvu terapiju, nedrīkst atsākt terapiju ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu. Oportūnistisku infekciju profilaksei pacientiem, kuriem izmanto imūnsupresīvu terapiju, profilaktiski jālieto antibiotikas.

Kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja atkārtoti rodas jebkādas smagas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības vai ja rodas jebkādas dzīvībai bīstamas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības.

#### Ar imūno sistēmu saistītās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

##### *Ipilimumaba monoterapija*

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ar imūno sistēmu saistītām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām. Klīniskajos pētījumos ziņots par letāliem gadījumiem, ko izraisījusi kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu, kas 3. fāzes pētījumā lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg (MDX010-20, skatīt 5.1. apakšpunktu), laika mediāna no terapijas sākuma līdz smagu vai letālu (3.–5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistīto kuņģa-zarnu trakta blakusparādību attīstībai bija 8 nedēļas (diapazons no 5 līdz 13 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (90%) notikums izzuda (definēts kā uzlabošanās līdz vieglai pakāpei [1. pakāpe] vai vēl izteiktāka uzlabošanās, vai uzlabošanās līdz sākuma stāvoklim), un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 4 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 22 nedēļām).

Pacienti ir jākontrolē, vai neparādās kuņģa-zarnu trakta blakusparādību pazīmes un simptomi, kas varētu liecināt par imūnās sistēmas radītu kolītu vai kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Klīniskās izpausmes var būt caureja, biežāka vēdera izeja, sāpes vēderā vai svaigu asiņu piejaukums izkārnījumos; ar vai bez drudža. Klīniskajos pētījumos ar imūno sistēmu saistītā kolīta gadījumā tika konstatēts gļotādas iekaisums ar vai bez čūlām un limfocītu un neitrofilo leukocītu infiltrācija. Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par citomegalovīrusa (CMV) infekcijas/reaktivācijas gadījumiem pacientiem ar kortikosteroīdu rezistentu imūnās sistēmas radītu kolītu. Caurejas vai kolīta gadījumā ir jāveic fēču izmeklēšana uz infekcijām, lai izslēgtu infekciozu vai citu alternatīvu etioloģiju.

Caurejas vai kolīta terapijas ieteikumi pamatojas uz simptomu smagumu (atbilstoši NCI–CTCAE v4 smaguma pakāpju klasifikācijai). Pacienti, kuriem attīstās viegla līdz vidēji smaga (1. vai 2. pakāpe) caureja (vēdera izejas biežums palielinās līdz 6 vēdera izejām dienā) vai kuriem pastāv aizdomas par vieglu un vidēji smagu kolītu (piem., sāpes vēderā vai asins piejaukums izkārnījumiem), var turpināt ipilimumaba lietošanu. Ieteicama simptomātiska terapija (piem., loperamīds, šķidrums aizstāšana) un stingra uzraudzība. Ja viegli un vidēji smagi simptomi atkārtojas vai saglabājas 5–7 dienas, iepļānotā ipilimumaba deva jāizlaiž un jāuzsāk terapija ar kortikosteroīdiem (piem., prednizolons 1 mg/kg iekšķīgi vienu reizi dienā vai tam līdzvērtīgas zāles). Ja notiek uzlabošanās līdz 0.–1. pakāpei vai normalizācija līdz sākuma stāvoklim, ipilimumaba lietošanu var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe) caureju vai kolītu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un nekavējoties jāuzsāk sistēmiska intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās. (Klīniskajos pētījumos tika lietots metilprednizolons 2 mg/kg/dienā.) Tiklīdz caureja un citi simptomi stabilizējas, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Klīniskajos pētījumos strauja devas samazināšana (laika periods < 1 mēnesis) dažiem pacientiem izraisīja caurejas vai kolīta recidīvu. Pacienti jāpārbauda, vai nav kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai peritonīta simptomi.

Klīnisko pētījumu pieredze par kortikosteroīdu rezistentas caurejas vai kolīta ārstēšanu ir ierobežota. Šādos gadījumos ir jāapsver alternatīva imūnsupresīva līdzekļa pievienošana kortikosteroīdu shēmai kortikosteroīdu rezidenta imūnās sistēmas radīta kolīta gadījumā, ja ir izslēgti citi cēloņi (tostarp citomegalovīrusa (CMV) infekcija/reaktivācija, kas pārbaudīta ar virālu polimerāzes ķēdes reakciju (PQR) biopsijas materiālā, un cita virāla, bakteriāla un parazitiska etioloģija). Klīniskajos pētījumos, ja nepastāvēja kontrindikācijas, tika pievienota vienreizēja infliksimaba deva 5 mg/kg. Infliksimabu nedrīkst lietot, ja pastāv aizdomas par kuņģa-zarnu trakta perforāciju vai sepsi (skatīt infliksimaba zāļu aprakstu).

#### Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

##### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērota stipra caureja vai kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas caureja un papildu kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā vai gļotas vai asinis izkārnījumos. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 4. pakāpes caureja vai kolīts, pilnīgi jāpārtrauc ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, rodas 3. pakāpes caureja vai kolīts, šī terapija pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

2. pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāatliek. Ilgstošas caurejas vai kolīta gadījumā jālieto kortikosteroīdi devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosterīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, ipilimumaba kombinēto terapiju ar nivolumabu var atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sākta kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

#### Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

##### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags pneimonīts vai intersticiālā plaušu slimība, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, radiogrāfiski konstatējamas izmaiņas (piemēram, perēkļveida matēta stikla tipa apnēnojumi, plankumveida infiltrāti), dispnoja vai hipoksija. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes pneimonīts, pilnīgi jāpārtrauc ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 2-4 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja rodas 2. pakāpes (simptomātisks) pneimonīts, ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosterīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu var atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sākta kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 2-4 mg/kg metilprednizolona dienā, un ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

#### Ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte

##### *Ipilimumaba monoterapija*

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnu ar imūno sistēmu saistītu hepatotoksicitāti. Klīniskajos pētījumos ziņots par aknu mazspēju ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri MDX010–20 saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas, smagas vai letālas (2.–5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas hepatotoksicitātes attīstībai bija no 3 līdz 9 nedēļām. Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, laiks līdz hepatotoksicitātes izzušanai bija no 0,7 līdz 2 nedēļām.

Aknu transamināžu un bilirubīna koncentrācijas jānovērtē pirms katras ipilimumaba devas ievadīšanas, jo agrīnas laboratoriskas izmaiņas var liecināt par hepatītu, kas saistīts ar imūno sistēmu, attīstību (skatīt 4.2. apakšpunktu). AFT var paaugstināties, neparādoties klīniskiem simptomiem. Jāizvērtē AsAT un AlAT vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās un jāizslēdz citi aknu bojājuma iemesli, tai skaitā infekcija, audzēja progresēšana vai vienlaikus lietoto zāļu iedarbība, un analīžu izmaiņas jākontrolē līdz to izzušanai. Aknu biopsijās pacientiem, kuriem bija ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte, konstatēja akūtu iekaisumu (neitrofilie leikocīti, limfocīti un makrofāgi).

Pacientiem, kuriem ir 2. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās, ielānotā ipilimumaba deva jāizlaiž un jākontrolē AFT līdz izmaiņu izzušanai. Pēc stāvokļa uzlabošanās ipilimumaba lietošanu var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu), un nekavējoties jāuzsāk sistēmiska intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās (piem., metilprednizolons 2 mg/kg/dienā vai tam līdzvērtīgas

zāles). Šiem pacientiem jākontrolē AFT, līdz rādītāji normalizējas. Tiklīdz simptomi izzūd un AFT stabili pazeminās vai atjaunojas līdz sākotnējam līmenim, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz 1 mēneša laikā. AFT paaugstināšanos devas samazināšanas laikā var novērst, palielinot kortikosteroīdu devu un palēninot devas samazināšanu.

Pacientiem, kuriem novēro būtisku AFT paaugstināšanos, kas rezistenta pret kortikosteroīdu terapiju, var apsvērt alternatīva imūnsupresīva līdzekļa pievienošanu kortikosteroīdu shēmai. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem vai kuriem kortikosteroīdu devas samazināšanas laikā paaugstinājās AFT, kas nereaģēja uz kortikosteroīdu devas palielināšanu, izmantoja mikofenolāta mofetilu (skatīt mikofenolāta mofetila zāļu aprakstu).

#### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas hepatīta pazīmes un simptomi, piemēram, transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 3. vai 4. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, pilnīgi jāpārtrauc ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

2. pakāpes transamināžu vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāatliek. Ja šie laboratoriskie raksturlielumi saglabājas paaugstināti, stāvoklis jākontrolē ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, ipilimumaba kombinēto terapiju ar nivolumabu var atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un ipilimumaba kombinētā terapija ar nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

#### Ar imūno sistēmu saistītas ādas nevēlamās blakusparādības

Jāievēro piesardzība, apsverot ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanu pacientam, kuram iepriekš radusies smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama ādas reakcija, vai pirms imūnstimulējošas pretvēža terapijas lietošanas.

#### *Ipilimumabs monoterapijas veidā*

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, kas var būt saistītas ar imūno sistēmu. Ir novēroti reti toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumi (tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms), daži no tiem ar letālu iznākumu. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā ziņots arī par retiem zāļu izraisītas reakcijas gadījumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

DRESS izpaužas kā izsitumi ar eozinofiliju, kas saistīta ar vienu vai vairākām no tālāk minētajām izpausmēm: drudzis, limfadenopātija, sejas tūska un iekšējo orgānu (aknu, nieru, plaušu) bojājums. DRESS ir raksturīgs garš latentais periods (no divām līdz astoņām nedēļām) starp zāļu iedarbību un slimības sākumu.

Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze galvenokārt bija viegli vai vidēji smagi (1. vai 2. pakāpe) un reaģēja uz simptomātisku terapiju. Pacientiem, kuri MDX010-20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laika mediāna no terapijas sākuma līdz vidēji smagu, smagu vai letālu (2.–5. pakāpe) ādas nevēlamu blakusparādību attīstībai bija 3 nedēļas (diapazons no 0,9 līdz 16 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (87%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 5 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 29 nedēļām).

Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze jāārstē atbilstoši smaguma pakāpei. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem (1. vai 2. pakāpe) izsitumiem var turpināt ipilimumaba terapiju kopā ar simptomātisku

ārstēšanu (piem., antihistamīniem). Viegļu un vidēji smagu izsitumu vai vieglas niezes gadījumā, kas saglabājas no 1 līdz 2 nedēļām un nemazinās, lietojot lokālus kortikosteroīdus, jāuzsāk iekšējīga kortikosteroīdu lietošana (piem., prednizolons 1 mg/kg vienu reizi dienā vai tam līdzvērtīgas zāles).

Pacientiem ar smagiems (3. pakāpe) izsitumiem iepļānotā ipilimumaba deva jāizlaiž. Ja sākotnējie simptomi uzlabojas līdz viegliem traucējumiem (1. pakāpe) vai izzūd, ipilimumaba terapiju var atsākt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba terapija pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar ļoti smagiem (4. pakāpe) izsitumiem vai smagu (3. pakāpe) niezi (skatīt 4.2. apakšpunktu), un nekavējoties jāuzsāk intravenoza kortikosteroīdu terapija lielās devās (piem., metilprednizolons 2 mg/kg/dienā). Tiklīdz izsitumi vai nieze tiek kontrolēti, jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz 1 mēneša laikā.

#### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojo īpilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novēroti smagi izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 3. pakāpes izsitumi, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek, bet, ja rodas 4. pakāpes izsitumi, tā jāpārtrauc pavisam. Smagu izsitumu gadījumā stāvoklis jākontrolē ar lielām kortikosteroīdu devām, kas līdzvērtīgas 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Novēroti reti SDŽS un TEN gadījumi, daži no tiem ar letālu iznākumu. Ja parādās SDŽS vai TEN simptomi vai pazīmes, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc un pacients jānosūta pie speciālista stāvokļa novērtēšanai un ārstēšanas saņemšanai. Ja, lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, pacientam radies SDŽS vai TEN, ieteicams pilnīgi pārtraukt šo terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imūno sistēmu saistītas neiroloģiskās blakusparādības

##### *Ipilimumabs monoterapijas veidā*

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Klīniskajos pētījumos ziņots par Gijēna–Barē sindromu ar letālu iznākumu. Ziņots arī par *myasthenia gravis* līdzīgiem simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem var attīstīties muskuļu vājums. Var attīstīties arī sensora neiropātija.

Neskaidras izcelsmes motorās neiropātijas, muskuļu vājums vai sensorās neiropātijas, kas ilgst > 4 dienas, jāizvērtē un jāizslēdz iemesli, kas nav saistīti ar iekaisuma reakciju, piemēram, slimības progresēšana, infekcijas, metaboliskie sindromi un vienlaicīgi lietoto zāļu iedarbība. Pacientiem ar vidēji smagu (2. pakāpe), iespējams, ipilimumaba izraisītu neiropātiju (izolētu motoro neiropātiju vai motorās un sensorās neiropātijas kombināciju), iepļānotā deva jāizlaiž. Ja neiroloģiskie simptomi uzlabojas līdz sākuma stāvoklim, pacients var atsākt ipilimumaba lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe), iespējams, ipilimumaba izraisītu sensoru neiropātiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāārstē atbilstoši iestādes vadlīnijām par sensorās neiropātijas terapiju, un nekavējoties jāuzsāk intravenoza kortikosteroīdu (piemēram, metilprednizolons 2 mg/kg/dienā) terapija.

Progresējošas motorās neiropātijas pazīmes jāuzskata par saistītām ar imūno sistēmu un atbilstoši jāārstē. Ipilimumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu (3. vai 4. pakāpe) motoro neiropātiju, neatkarīgi no tās iemesla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija

##### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojo īpilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērots smags nefrīts un nieru disfunkcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas nefrīta vai nieru disfunkcijas pazīmes un simptomi.

Lielākajai daļai pacientu ir asimptomātiska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Jāizslēdz ar slimību saistīta etioloģija.

Ja rodas 4. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, pilnīgi jāpārtrauc kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja rodas 2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un jāsāk lietot kortikosteroīdus devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja stāvoklis pasliktinās vai neuzlabojas, lai gan ir sāka kortikosteroīdu lietošana, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz tādai, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā, un kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam.

### Ar imūno sistēmu saistīta endokrinopātija

#### *Ipilimumabs monoterapijas veidā*

Ipilimumabs var izraisīt endokrīnās sistēmas orgānu iekaisumu, kas izpaužas ar hipofizītu, hipopituitārismu, virsnieru mazspēju, hipotireozi, 1. tipa cukura diabētu un diabētisku ketoacidozi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu), kā arī pacientiem var būt nespecifiski simptomi, kas var atgādināt citas slimības, piemēram, metastāzes galvas smadzenēs vai pamatslimību. Visbiežākā traucējumu klīniskās izpausme ir galvassāpes un nespēks. Var novērot arī tādus simptomus kā redzes lauka defekti, uzvedības izmaiņas, elektrolītu līdzsvara traucējumi un hipotensija. Jāizslēdz iespēja, ka pacienta simptomus izraisa virsnieru krīze. Klīniskā pieredze par ipilimumaba izraisītu endokrinopātiju ir ierobežota.

Pacientiem, kuri MDX010–20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas vai ļoti smagas (2.–4. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas attīstībai bija no 7 līdz gandrīz 20 nedēļām. Klīniskajos pētījumos novērotās ar imūno sistēmu saistītās endokrinopātijas kopumā labi varēja kontrolēt, izmantojot imūnsupresīvu terapiju un hormonu aizstājterapiju.

Ja parādās virsnieru krīzes pazīmes, piemēram, smaga dehidratācija, hipotensija vai šoks, ieteicams nekavējoties intravenozi ievadīt kortikosteroīdus ar minerālkortikoīdu aktivitāti, un jāizvērtē, vai pacientam nav sepse vai infekcijas. Ja pastāv virsnieru mazspējas pazīmes, bet pacientam nav virsnieru krīzes, jāapsver turpmāka izmeklēšana, tai skaitā laboratoriskie un radioloģiskie izmeklējumi. Laboratoriskos izmeklējumus endokrīnās funkcijas novērtēšanai var veikt pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas. Ja hipofīzes radioloģiskajos izmeklējumos vai laboratoriskajās endokrīnās funkcijas analīzēs tiek konstatētas novirzes no normas, lai novērstu skartā dziedera iekaisumu, ieteicams nozīmēt īslaicīgu lielu devu kortikosteroīdu terapijas kursu (piemēram, deksametazonu 4 mg ik pēc 6 stundām vai tam līdzvērtīgas zāles), un ieplānotā ipilimumaba deva jāizlaiž (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šobrīd nav zināms, vai kortikosteroīdu terapija novērš dziedera disfunkciju. Jāuzsāk arī atbilstoša hormonu aizstājterapija. Var būt nepieciešama ilgstoša hormonu aizstājterapija.

Simptomātiska diabēta gadījumā ipilimumaba lietošana jāaptur un pēc vajadzības jāuzsāk insulīna aizstāšana. Jāturpina kontrolēt cukura līmeni asinīs, lai nodrošinātu atbilstošu insulīna aizstājēju izmantošanu. Ipilimumaba lietošana ir neatgriezeniski jāpārtrauc dzīvībai bīstama diabēta gadījumā.

Tiklīdz simptomi un novirzes laboratoriskajās analīzēs stabilizējas un novēro vispārēju pacienta stāvokļa uzlabošanu, ārstēšanu ar ipilimumabu var atsākt, un kortikosteroīdu devas samazināšana jāuzsāk atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Deva jāsamazina vismaz mēneša laikā.

#### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērotas smagas endokrinopātijas, tai skaitā hipotireoze, hiperitreoze, virsnieru mazspēja (tai skaitā sekundāra adrenokortikāla mazspēja),

hipofizīts (tai skaitā hipofīzes hipofunkcija), cukura diabēts un diabētiska ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāvēro, vai pacientiem nerodas endokrinopātiju klīniskās pazīmes un simptomi vai hiperglikēmija un vairogdziedzera darbības izmaiņas (ārstēšanas sākumā, periodiski ārstēšanas laikā un pēc vajadzības, pamatojoties uz klīnisku novērtējumu). Pacientiem var būt nespēks, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, sāpes vēderā, vēdera izejas izmaiņas un hipotensija vai arī nespecifiski simptomi, kas var norādīt uz citiem cēloņiem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs vai pamatslimību. Ja vien nav konstatēta cita etioloģija, endokrinopātiju pazīmes un simptomus jāuzskata par saistītiem ar imūno sistēmu.

Simptomātiskas hipotireozes gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk antitireoīdu līdzekļu lietošana. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Jāturpina vairogdziedzera darbības uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša hormonu aizstājterapija tiek izmantota. Ja rodas dzīvībai bīstama hipertireoze vai hipotireoze, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam.

Simptomātiskas 2. pakāpes virsnieru mazspējas gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un pēc vajadzības jāsāk fizioloģiska kortikosteroīdu aizstājterapija. Smagas (3. pakāpes) vai dzīvībai bīstamas (4. pakāpes) virsnieru mazspējas gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāpārtrauc pavisam. Jāturpina virsnieru darbības un hormonu līmeņa uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša hormonu aizstājterapija tiek izmantota.

Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipofīzīta gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk hormonu aizstājterapija. Ja ir aizdomas par hipofīzes iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1-2 mg/kg metilprednizolona dienā. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas, ja tāda nepieciešama, kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu drīkst atsākt. Ja rodas dzīvībai bīstams (4. pakāpes) hipofīzīts, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam. Jāturpina hipofīzes darbības un hormonu līmeņa uzraudzība, lai nodrošinātu, ka atbilstoša kortikosteroīdu aizstājterapija tiek izmantota.

Simptomātiska diabēta gadījumā kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu jāatliek un, ja nepieciešams, jāsāk insulīna aizstājterapija. Jāturpina cukura līmeņa asinīs uzraudzība, lai nodrošinātu atbilstoša insulīna aizstājterapija tiek izmantota. Ja rodas dzīvībai bīstams diabēts, ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana jāpārtrauc pavisam.

#### Ar infūziju saistīta reakcija

##### *Ipilimumabs monoterapijas veidā vai kombinācijā ar nivolumabu*

Ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas klīniskajos pētījumos novērotas smagas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā ipilimumaba vai ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas infūziju ievadīšana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacienti, kuriem ir ar infūziju saistītas vieglas vai vidēji smagas reakcijas, var saņemt ipilimumabu vai ipilimumaba un nivolumaba kombinēto terapiju, ja tiek nodrošināta rūpīga uzraudzība un premedikācija atbilstoši vietējām vadlīnijām par infūziju izraisītu reakciju profilaksi.



## Citas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

### *Ipilimumabs monoterapijas veidā*

Pacientiem, kuri MDX010–20 lietoja ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, ziņots par šādām, iespējams, ar imūno sistēmu saistītām, nevēlamām blakusparādībām: uveītu, eozinofiliju, lipāzes koncentrācijas paaugstināšanos un glomerulonefrītu. Turklāt pacientiem, kuri MDX010–20 tika ārstēti ar ipilimumabu 3 mg/kg + gp100 peptīda vakcīnu, ziņots par irītu, hemolītisko anēmiju, amilāzes koncentrācijas paaugstināšanos, vairāku orgānu mazspēju un pneimonītu. Pēcregistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindroma, serozas tīkles atslāņošanās gadījumiem un neinfekciozu cistītu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ja šīs reakcijas norit smagi (3. vai 4. pakāpe), var būt nepieciešama tūlītēja sistēmiska kortikosteroīdu terapija lielās devās un ipilimumaba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar ipilimumabu saistīta uveīta, irīta, serozas tīkles atslāņošanās vai episklerīta gadījumā atbilstoši medicīniskajām indikācijām jāapsver lokāla kortikosteroīdu acu pilienu lietošana. Pacientiem ar acu iekaisumu, kas saistīts ar ipilimumabu, ziņots par pārejošu redzes zudumu.

Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar ipilimumabu, ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu. Ārstēšana ar ipilimumabu var paaugstināt norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas risku. Attiecībā uz šiem pacientiem ir jāapsver ieguvumi no ārstēšanas ar ipilimumabu un iespējamais orgāna atgrūšanas risks.

### *Ipilimumabs monoterapijā vai kombinācijā ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoriem*

Lietojot ipilimumabu monoterapijā un ipilimumabu kombinācijā ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoriem (tostarp nivolumabu) ir novērota hemofagocitārā limfohistiocitoze (HLH). Jāievēro piesardzība, ja ipilimumabu lieto monoterapijā vai kombinācijā ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoriem. Ja tiek apstiprināts HLH, ipilimumaba vai ipilimumaba lietošana kombinācijā ar PD-1 vai PD-L1 inhibitoru jāpārtrauc un jāsāk HLH ārstēšana.

### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Klīniskajos pētījumos mazāk nekā 1% pacientu, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, novērotas šādas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības: pankreatīts, uveīts, demielinizācija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas nerva un sestā nerva parēze), Gijēna-Barē sindroms, *myasthenia gravis*, miastēnijas sindroms, aseptisks meningīts, encefalīts, gastrīts, sarkoidoze, duodenīts, miozīts, miokardīts, rbdomiolīze un mielīts. Pēcregistrācijas laikā ziņots par Fogta-Kojanagi-Haradas sindroma, serozas tīkles atslāņošanās gadījumiem un neinfekciozu cistītu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar acu iekaisumu, kas saistīts ar ipilimumabu, ziņots par pārejošu redzes zudumu.

Ja ir aizdomas nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu šo etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma jāatliek ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas devu ievadīšana un jālieto kortikosteroīdi. Parādoties uzlabojumam, pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas kombinēto terapiju ar ipilimumabu un nivolumabu var atsākt. Kombinētā terapija ar ipilimumabu un nivolumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja atkārtoti rodas jebkādas smagas ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības vai ja rodas jebkādas dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības.

Saistībā ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu ziņots par miotoksicitātes gadījumiem (miozītu, miokardītu un rbdomiolīzi), no kuriem dažos iznākums bijis letāls. Ja pacientam rodas miotoksicitātes pazīmes vai simptomi, jāsāk rūpīga uzraudzība un pacients jānosūta pie speciālista, lai nekavējoties veiktu pārbaudes un sāktu ārstēšanu. Atkarībā no miotoksicitātes smaguma jāatliek vai jāpārtrauc ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu) un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Lai apstiprinātu miokardīta diagnozi, nepieciešams augsts pierādījumu indekss. Pacientiem ar sirds vai kardiopulmonāriem simptomiem jāizvērtē miokardīta iespējamība. Ja ir aizdomas par miokardītu, jāuzsāk tūlītēja lielas steru devas (prednizons no 1 līdz 2 mg/kg dienā vai metilprednizolons no 1

līdz 2 mg/kg dienā) lietošana un neatliekama kardiologa konsultācija ar diagnostiku atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Tiklīdz ir apstiprināta miokardīta diagnoze, ipilimumaba lietošana kombinācijā ar nivolumabu uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Slimībai specifiski piesardzības pasākumi

#### *Melanoma*

Pacienti ar acs melanomu, primāru CNS melanomu un aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti MDX010-20 pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acu melanomu klīniskajā pētījumā CA184-169 netika iekļauti. Tomēr pacienti ar smadzeņu metastāzēm šajā pētījumā tika iekļauti, ja viņiem nebija ar smadzeņu metastāzēm saistītu neiroloģisku simptomu, un viņiem nebija nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu terapija vai viņi to nebija saņēmuši 10 dienas pirms ipilimumaba terapijas uzsākšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acs melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un iepriekšēju terapiju ar ipilimumabu netika iekļauti pediatrikajā pētījumā CA184070 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar acs melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un iepriekšēju terapiju ar CTLA-4, PD-1, PD-L1 vai CD137 mērķa līdzekļiem netika iekļauti pediatrikajā pētījumā CA184178 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija  $\geq 2$ , aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai autoimūna slimība, kā arī pacientiem, kuri pirms iesaistīšanās pētījumos bija saņēmuši sistēmisku imūnsupresantu terapiju, tika izslēgti no ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas klīniskajiem pētījumiem. No melanomas klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuriem bija acu/uveāla melanoma. Datu trūkuma dēļ nivolumabs šajās pacientu grupās jālieto piesardzīgi, pirms tam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo ieguvumu un risku.

Salīdzinot pret nivolumaba monoterapiju, PFS paildzināšanās ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju ir pierādīta tikai pacientiem ar zemu audzēja PD-L1 ekspresiju. Pacientiem ar augstu audzēja PD-L1 ekspresiju (PD-L1  $\geq 1\%$ ) OS uzlabošanās ar ipilimumabu un nivolumabu un nivolumaba monoterapiju bija līdzīga. Pirms sākt šādu kombinētu terapiju, ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt konkrētā pacienta un viņa audzēja īpatnības, ņemot vērā novērotos ieguvumus un zāļu kombinācijas toksicitāti salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošana melanomas pacientiem ar strauji progresējošu slimību*

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar strauji progresējošu slimību ārstiem jāņem vērā, ka ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas iedarbība sākas vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Nieru šūnu karcinoma*

Pacienti, kam anamnēzē ir jebkādas metastāzes galvas smadzenēs, aktīva autoimūna slimība vai patoloģija, kas jāārstē ar sistēmiskiem imūnsistēmas darbību nomācošiem līdzekļiem, no klīniskiem pētījumiem ar ipilimumaba kombināciju ar nivolumabu tika izslēgti (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

#### *Nesīkšņu plaušu vēzis*

Pivotālajā pētījumā par pirmās izvēles terapiju NSŠPV ārstēšanai neiekļāva pacientus ar aktīvu autoimūnu slimību, simptomātisku intersticiālu plaušu slimību, medicīniskiem stāvokļiem, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, aktīvām (neārstētām) metastāzēm galvas smadzenēs, pacientus, kuri iepriekš saņēma sistēmisku terapiju progresējušas slimības ārstēšanai, vai pacientus, kuriem bija sensibilizējošas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par gados vecākiem pacientiem ( $\geq 75$  gadi) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šādiem pacientiem ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju jālieto piesardzīgi, katram pacientam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo risku un ieguvumu.

### *Ļaundabīga pleiras mezotelioma*

No pivotālā pētījuma par ĻPM pirmās izvēles terapiju tika izslēgti pacienti ar primitīvu vēderplēves, perikarda, sēklinieku vai sēklinieku serozā apvalka mezoteliomu, intersticiālu plaušu slimību, aktīvu autoimūnu slimību, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, un ar metastāzēm galvas smadzenēs, ja vien nebija izdarīta ķirurģiska rezekcija vai veikta stereotaksiska staru terapija un trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā nebija notikusi evolūcija (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

### *dMMR vai MSI-H kolorektāls vēzis*

Pacienti, kuriem sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija  $\geq 2$ , bija aktīvas metastāzes galvas smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes, aktīva autoimūna slimība vai slimība, kuras dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, no klīniskā pētījuma par dMMR vai MSI-H metastātisku KRV tika izslēgti (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

### *Barības vada plakanšūnu karcinoma*

No pētījuma par BVPK ārstēšanu tika izslēgti pacienti, kam sākotnējā funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits bija  $\geq 2$ , kam anamnēzē bija jebkādas vienlaicīgas metastāzes galvas smadzenēs, kam bija aktīva autoimūna slimība, kam bija slimības, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, vai kam bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Tā kā trūkst datu, šajās populācijās ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Pētījumā par BVPK pirmās izvēles terapiju ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā četru mēnešu laikā tika novērots lielāks nāves gadījumu skaits nekā ķīmijterapijas grupā. Pirms uzsākt tādu pacientu ārstēšanu, kuriem ir sliktāki prognostiskie faktori un/vai agresīva slimība, ārstiem jāņem vērā, ka ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas iedarbība sākas vēlāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Pacienti ar autoimūnu slimību

Klīniskajos pētījumos netika pētīti pacienti ar autoimūnu slimību anamnēzē (izņemot vitiligo un atbilstoši kontrolētu endokrīno dziedzeru mazspēju, piemēram, hipotireozi), tai skaitā pacienti, kuriem nepieciešama sistēmiska imūnsupresīva terapija esošas aktīvas autoimūnas slimības vai orgāna transplantāta saglabāšanas dēļ. Ipilimumabs ir T šūnu aktivators, kas pastiprina imūnās sistēmas atbildes reakciju (skatīt 5.1. apakšpunktu), un tas var mijiedarboties ar imūnsupresīvu terapiju, izraisot pamatslimības paasinājumu vai paaugstinot transplantāta atgrūšanas reakcijas risku. Ipilimumabu nevajadzētu lietot pacientiem ar smagu aktīvu autoimūnu slimību, kuras gadījumā papildu imūnās sistēmas aktivācija varētu radīt dzīvībai bīstamu situāciju. Citiem pacientiem ar autoimūnu slimību anamnēzē ipilimumabs jālieto piesardzīgi, katram pacientam individuāli rūpīgi izvērtējot iespējamo risku un ieguvumu.

### Pacienti, kas ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu

Šīs zāles satur 23 mg nātrija 10 ml flakonā un 92 mg nātrija 40 ml flakonā, kas ir attiecīgi 1,15% un 4,60% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ārstējot pacientus, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

### Lietošana vienlaicīgi ar vemurafenību

Pirmās fāzes pētījumā pēc vienlaicīgas ipilimumaba (pa 3 mg/kg) un vemurafenība (pa 960 vai 720 mg divas reizes dienā) lietošanas ir aprakstīta asimptomātiska AFT rādītāju paaugstināšanās (AIAT/AsAT  $> 5 \times$  ANR vai kopējā bilirubīna līmenis  $> 3 \times$  ANR). Saskaņā ar šiem sākotnējiem datiem vienlaicīga ipilimumaba un vemurafenība lietošana nav ieteicama.

## Secīga ievadīšana ar vemurafenibu

2. fāzes pētījumā secīgi ārstējot ar vemurafenibu, kam sekoja 10 mg /kg ipilimumaba ievadīšana pacientiem ar BRAF-mutāciju izraisītu metastātisku melanomu, biežāk novēroja 3.+ pakāpes ādas blakusparādības, nekā lietojot tikai ipilimumabu. Jāuzmanās, ja ievada ipilimumabu pēc iepriekšējas vemurafeniba lietošanas.

## Pediātriskā populācija

Pieejami ierobežoti, bet ne ilgtermiņa, drošuma dati par ipilimumaba lietošanu pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem.

Pieejami tikai ļoti ierobežoti dati par bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem. Tādēļ ipilimumabu nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem.

Pirms uzsākt monoterapiju ar ipilimumabu pusaudžiem no 12 gadu vecuma ārstiem tiek rekomendēts rūpīgi izvērtēt katru pacientu individuāli, ņemot vērā ierobežotos pieejamos datus, novērotos uzlabojumus un toksicitāti, lietojot ipilimumabu monoterapijā pediātriskajā populācijā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ipilimumabs ir cilvēka monoklonālā antivielā, kuras metabolismā nepiedalās citohroma P450 enzīmi (CYP) vai citi zāļu metabolismā iesaistītie enzīmi.

Pacientiem ar iepriekš neārstētu progresējušu melanomu tika veikts zāļu mijiedarbības pētījums par ipilimumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (dakarbazīns vai paklitaksels/karboplatīns) pieaugušajiem, izvērtējot mijiedarbību ar CYP izozīmiem (īpaši CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 un CYP3A4). Klīniski nozīmīga ipilimumaba un paklitaksela/karboplatīna, dakarbazīna vai tā metabolīta 5–amīnimidazola–4–karboksamīda (AIK) farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota.

## Citi mijiedarbības veidi

### *Kortikosteroīdi*

Sākuma stāvoklī, pirms ipilimumaba terapijas uzsākšanas jāizvairās no sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas, jo tie var ietekmēt ipilimumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr pēc ipilimumaba uzsākšanas var lietot sistēmisku kortikosteroīdu terapiju vai citus imūnsupresīvus līdzekļus ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību terapijai. Sistēmiska kortikosteroīdu lietošana pēc ipilimumaba terapijas uzsākšanas neietekmē ipilimumaba efektivitāti.

### *Antikoagulantu*

Zināms, ka antikoagulantu lietošana paaugstina kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku. Tā kā ipilimumaba lietošanas nevēlamo blakusparādība ir kuņģa-zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacienti, kuriem nepieciešama vienlaicīga antikoagulantu terapija, rūpīgi jāuzrauga.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par ipilimumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Cilvēka IgG1 šķērso placentāro barjeru. Nav zināms iespējamais ārstēšanas radītais risks auglim. YERVOY lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama, ja vien klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku.

## Barošana ar krūti

Pierādīts, ka makakiem, kas saņēmuši ipilimumabu grūsnības laikā, tas ļoti zemā līmenī izdalās pienā. Nav zināms, vai ipilimumabs izdalās cilvēka pienā. IgG izdalīšanās cilvēka pienā kopumā ir ierobežota, un IgG ir zema perorālā biopieejamība. Būtiska sistēmiska iedarbība zīdainim, un ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Tomēr, tā kā nav zināmas iespējamās nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem, lēmumu pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar YERVOY jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no YERVOY terapijas sievietei.

## Fertilitāte

Pētījumi par ipilimumaba ietekmi uz fertilitāti nav veikti. Tādēļ nav zināma ipilimumaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

YERVOY maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tā kā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, nespēks (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, kamēr nav skaidrs, ka ipilimumabs neizraisa nelabvēlīgu ietekmi.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### *Ipilimumabs monoterapijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Ipilimumabs tika nozīmēts aptuveni 10 000 pacientu klīniskās programmas ietvaros, kurā izvērtēja dažādu devu lietošanu dažādiem audzēju veidiem. Ja nav norādīts savādāk, turpmāk sniegtie dati atspoguļo ipilimumaba 3 mg/kg lietošanu melanomas klīniskajos pētījumos. 3. fāzes pētījumā MDX010–20 (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacienti saņēma vidēji 4 devas (diapazons no 1-4).

Ipilimumaba lietošana visbiežāk ir saistīta ar nevēlamām blakusparādībām, kuras izraisa pastiprināta vai pārmērīga imūnās sistēmas aktivitāte. Vairums šo blakusparādību, tai skaitā smagas blakusparādības, izzuda pēc atbilstošas terapijas uzsākšanas vai ipilimumaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu par nevēlamu ar imūno sistēmu saistīto blakusparādību terapiju).

Pacientiem, kuri MDX010-20 saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg, visbiežāk ziņoja par šādām nevēlamām blakusparādībām ( $\geq 10\%$  pacientu): caureja, izsitumi, nieze, nespēks, slikta dūša, vemšana, samazināta ēstgriba un sāpēs vēderā. Vairums blakusparādību bija vieglas un vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe). Ipilimumaba terapiju nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauca 10% pacientu.

##### b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar progresējošu melanomu, kuri klīniskajos pētījumos ārstēšanā saņēma ipilimumabu 3 mg/kg ( $n = 767$ ), kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Ar imūno sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību rādītāji HLA-A2\*0201 pozitīviem pacientiem, kuri MDX010–20 saņēma YERVOY, bija līdzīgi nevēlamo blakusparādību rādītājiem, ko novēroja klīniskā programmā kopumā.

Ipilimumaba 3 mg/kg drošuma profils ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, apvienojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus (N = 75; ārstētie), terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem divos retrospektīvos novērojuma pētījumos (N = 273 un N = 157) un CA184-169 (N = 362) bija līdzīgs drošuma profilam pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu melanomu.

Drošuma dati pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, kuri saņēma ipilimumabu (3 mg/kg, ar vismaz 3 gadu turpmāku pārbaudi) un kuri piedalījās daudz nacionālā, prospektīvā novērojuma pētījumā CA184143 (N = 1151), bija līdzīgi drošuma datiem, par kuriem ziņots ipilimumaba klīniskajos pētījumos pacientiem ar progresējošu melanomu.

**4. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar progresējošu melanomu, kas ārstēšanā saņēma ipilimumabu 3 mg/kg<sup>a</sup>**

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Bieži	sepsc <sup>b</sup> , urīnceļu infekcija, elpceļu infekcija
Retāk	septisks šoks <sup>b</sup> , pneimonija
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	
Bieži	audzēja sāpes
Retāk	paraneoplastiskais sindroms
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	anēmija, limfopēnija, trombocitopēnija, neitropēnija
Retāk	hemolītiskā anēmija <sup>b</sup> , eozinofīlija
Nav zināmi	hemofagocitārā limfohistiocitoze <sup>e</sup>
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	paaugstināta jutība
Ļoti reti	anafilaktiskā reakcija
Nav zināmi	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana <sup>e</sup>
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hipopituitārisms (tai skaitā hipofizīts) <sup>c</sup> , hipotireoze <sup>c</sup>
Retāk	virsnieru mazspēja <sup>c</sup> , sekundāra adrenokortikāla mazspēja <sup>d</sup> , hipertireoze <sup>e</sup> , hipogonādisms
Reti	autoimūns tireoidīts <sup>d</sup> , tireoidīts <sup>d</sup>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Bieži	dehidratācija, hipokaliēmija, ķermeņa masas samazināšanās, hiponatrēmija
Retāk	alkaloze, hipofosfatēmija, audzēja sabrukšanas sindroms, hipokalcēmija <sup>d</sup>
Reti	1. tipa cukura diabēts (tostarp diabētiskā ketoacidoze) <sup>h</sup>
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži	apjukuma stāvoklis, depresija
Retāk	izmaiņas psihiskajā stāvoklī, pazemināts libido
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	perifēra sensora neiropātija, reibonis, galvassāpes, letarģija, kraniālo nervu neiropātija, smadzeņu tūska, perifēriskā neiropātija
Retāk	Gijēna-Barē sindroms <sup>b,c</sup> , meningīts (aseptisks), autoimūna centrāla neiropātija (encefalīts) <sup>d</sup> , sinkope, ataksija, trīce, mioklonuss, dizartrijs
Reti	<i>myasthenia gravis</i> <sup>d</sup>
Nav zināmi	mielīts
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži	neskaidra redze, sāpes acī
Retāk	uveīts <sup>c</sup> , asinsizplūdums stiklveida ķermenī, irīts <sup>c</sup> , acs tūska <sup>d</sup> , blefarīts <sup>d</sup> , pazemināts redzes asums, svešķermeņa sajūta acīs, konjunktivīts
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms <sup>e</sup> , seroza tīklenes atslāņošanās

<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži	aritmija, priekškambaru fibrilācija
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hipotensija, pietvīkums, karstuma viļņi
Retāk	vaskulīts, angiopātija <sup>b</sup> , perifēra išēmija, ortostatiska hipotensija
Reti	temporāls arterīts <sup>d</sup>
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Bieži	dispnoja, klepus, alerģisks rinīts
Retāk	elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms <sup>b</sup> , plaušu infiltrācija, plaušu tūska, pneimonīts
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	caureja <sup>c</sup> , vemšana, slikta dūša, aizcietējumi, sāpes vēderā
Bieži	asiņošana kuņģa-zarnu traktā, kolīts <sup>b,c</sup> , gastroezofageālā refluksa slimība, gļotādas iekaisums <sup>d</sup> , gastroenterīts, stomatīts
Retāk	kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>b,c</sup> , resnās zarnas perforācija <sup>b,c</sup> , zarnu perforācija <sup>b,c</sup> , peritonīts <sup>b</sup> , divertikulīts, pankreatīts, enterokolīts, kuņģa čūla, plaša zarnu čūla, ezofagīts, ileuss <sup>d</sup> , proktīts <sup>d</sup>
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	aknu funkcijas novirze no normas
Retāk	aknu mazspēja <sup>b,c</sup> , hepatīts, hepatomegālija, dzelte
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži	izsitumi <sup>c</sup> , nieze <sup>c</sup>
Bieži	dermatīts, eritēma, vitiligo, nātrene, ekzēma <sup>d</sup> , alopecija, svīšana naktī, sausa āda
Retāk	toksiskā epidermas nekrolīze <sup>b,c</sup> , leukocitoklastisks vaskulīts, ādas lobīšanās, matu krāsas izmaiņas <sup>d</sup>
Reti	multiformā eritēma <sup>d</sup> , psoriāze <sup>d</sup> , zaļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) <sup>d</sup>
Nav zināmi	pemfigoīds
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži	kaulu un muskuļu sāpes <sup>f</sup>
Bieži	artralģija, mialģija, muskuļu spazmas, artrīts
Retāk	reimatiska polimialģija, miozīts <sup>d</sup> , muskuļu vājums <sup>d</sup>
Reti	polimiozīts <sup>d</sup>
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	nieru mazspēja <sup>b</sup>
Retāk	glomerulonefrīts <sup>c</sup> , autoimūns nefrīts <sup>d</sup> , renālā tubulārā acidoze, hematūrija <sup>d</sup> , neinfekciozs cistīts <sup>e</sup> , proteinūrija <sup>d</sup>
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Retāk	Amenoreja
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži	nespēks, reakcija injekcijas vietā, drudzis, tūska, sāpes
Bieži	drebuļi, astēnija, gripai līdzīga slimība <sup>d</sup>
Retāk	vairāku orgānu mazspēja <sup>b,c</sup> , sistēmiskas iekaisīgas reakcijas sindroms <sup>d</sup> , ar infūziju saistīta reakcija

Izmeklējumi	
Bieži	alanīna aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās <sup>c</sup> , aspartāta aminotransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās <sup>c</sup> , sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs <sup>d</sup> , bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, lipāzes koncentrācijas paaugstināšanās <sup>c</sup>
Retāk	gamma glutamīltransferāzes koncentrācijas paaugstināšanās <sup>d</sup> , kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, vairogdziedzeri stimulējošā hormona koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, kortizola koncentrācijas pazemināšanās asinīs, kortikotropīna koncentrācijas pazemināšanās asinīs, amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās asinīs <sup>c</sup> , pozitīvs antinukleāro antivielu tests <sup>d</sup> , testosterona koncentrācijas pazemināšanās asinīs
Reti	vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa pazemināšanās asinīs <sup>d</sup> , tiroksīna koncentrācijas pazemināšanās <sup>d</sup> , prolaktīna līmeņa izmaiņas asinīs <sup>d</sup>

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 4. tabulā, var nebūt pilnībā saistīts ar ipilimumaba lietošanu, bet var būt attiecināms uz esošo saslimšanu.

- <sup>a</sup> Sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz apkopotajiem datiem no 9 klīniskajiem pētījumiem, kuros pētīta ipilimumaba 3 mg/kg deva melanomas ārstēšanai.
- <sup>b</sup> Tai skaitā letāls iznākums.
- <sup>c</sup> Papildu informācija par šīm blakusparādībām, kuras, iespējams, radījusi iekaisuma reakcija, sniegta „Atsevišķu nevēlamu blakusparādību aprakstā” un 4.4 apakšpunktā. Šajos apakšpunktos sniegtie dati galvenokārt atspoguļo 3. fāzes pētījumā MDX010–20 iegūto pieredzi.
- <sup>d</sup> Sastopamības biežuma noteikšanai tika iekļauti dati ārpus 9 pabeigtu melanomas klīnisko pētījumu datiem.
- <sup>e</sup> Pēcregistrācijas notikums (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
- <sup>f</sup> Skeleta un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūškurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūtu, mialģiju, sāpes kakla daļā, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.
- <sup>g</sup> Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcregistrācijas laikā.
- <sup>h</sup> 1. tipa cukura diabēts, kas var būt saistīts ar diabētisko ketoacidozi.

Pacientiem, kuri melanomas klīniskajos pētījumos lietoja citas ipilimumaba devas (mazākas vai lielākas nekā 3 mg/kg), ziņots par papildu nevēlamām blakusparādībām, kas nav minētas 4. tabulā. Šo papildu blakusparādību sastopamības biežums bija < 1%, ja nav norādīts citādi: meningisms, miokardīts, izsvīdums perikardā, kardiomiopātija, autoimūns hepatīts, mezglainā eritēma, autoimūns pankreatīts, hiperpituitārisms, hipoparatioreoze, infekciosts peritonīts, episklerīts, sklerīts, Reino sindroms, palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms, citokīnu izdalīšanās sindroms, sarkoidoze, gonadotropīna koncentrācijas pazemināšanās asinīs, leukopēnija, policitēmija, limfocitoze, acu miozīts un neirosensorā hypoakūzija.

Ipilimumaba 3 mg/kg vispārējais drošuma profils klīniskajā pētījumā CA184-169 (N = 362) atbilda tam, kas bija konstatēts lietojot ipilimumbu pacientiem, kuriem ārstēja progresējošu melanomu.

#### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

##### a. Drošuma profila kopsavilkums

Ja ipilimumabu lieto kombinācijā, pirms ārstēšanas uzsākšanas papildu informāciju skatīt citu zāļu aprakstā. Papildu informāciju par citu zāļu, ko lieto kombinācijā ar ipilimumabu, drošuma īpašībām lūdzam skatīt attiecīgo zāļu aprakstā.

Apkopotajos datos par ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), ārstējot jebkura tipa audzējus (n = 2094), kad minimālais novērošanas ilgums bija no 6 līdz 47 mēnešiem, visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 10%) bija nespēks (50%), izsitumi (38%), caureja (37%), slihta dūša (31%), nieze (29%), kaulu un muskuļu sāpes (28%), pireksija (25%), klepus (24%), samazināta ēstgriba (23%), vemšana (20%), dispnoja (19%), aizcietējumi (19%), artralģija (19%), sāpes vēderā (18%), hipotireoze (16%), galvassāpes (16%), augšējo elpceļu infekcija (15%), tūska (13%) un reibonis (11%). 3.–5. smaguma pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas grupā (ar ķīmijterapiju vai bez tās) bija 67%, no kuriem 0,7% bija letālas, ar pētāmo zāļu lietošanu saistītas blakusparādības. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba 3 mg/kg devas un nivolumaba 1 mg/kg devas kombināciju, tika ziņots par ≥ 10% lielāku nespēka (62%), izsitumu (57%), caurejas (52%), sliktas dūšas (42%), niezes (40%), pireksijas (36%) un galvassāpju (26%) sastopamību nekā ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba 1 mg/kg



devas un nivolumaba 360 mg devas kombināciju un ķīmijterapiju, tika ziņots par  $\geq 10\%$  lielāku anēmijas (32%) un neitropēnijas (15%) sastopamību nekā nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas lietošanas (ar ķīmijterapiju vai bez tās) apvienotajā datu kopā.

#### b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas saskaņā ar apvienotajiem datiem novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) (n = 2094), un pēcreģistrācijas periodā ir parādītas 5. tabulā. Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem pēcreģistrācijas datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **5. tabula. Ipilumaba kombinācijas ar citām zālēm nevēlamās blakusparādības**

	<b>Kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija
Bieži	pneimonija, bronhīts, konjunktivīts
Reti	aseptisks meningīts
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	anēmija <sup>b,i</sup> , trombocitopēnija <sup>b</sup> , leikopēnija <sup>b</sup> , limfopēnija <sup>b</sup> , neitropēnija <sup>b</sup>
Bieži	eozinofīlija
Retāk	febrila neitropēnija
Nav zināmi	hemofagocitārā limfohistiocitose
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija (tostarp citokīnu atbrīvošanās sindroms), paaugstināta jutība
Reti	sarkoidoze
Nav zināmi	norobežota orgāna transplantāta atgrūšana <sup>f</sup>
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	hipotireoze
Bieži	hipertireoze, tireoidīts, virsnieru dziedzeru mazspēja, hipofizīts, hipopituitārisms, cukura diabēts
Retāk	diabētiska ketoacidoze
Reti	hipoparatioreoze
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hiperglikēmija <sup>b</sup> , hipoglikēmija <sup>b</sup>
Bieži	dehidratācija, hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija, samazināta ķermeņa masa
Retāk	metabolā acidoze
Nav zināmi	audzēja sabrukšanas sindroms <sup>g</sup>
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	galvassāpes, reibonis
Bieži	perifēriska neiropātija
Retāk	polineuropātija, fibulārā nerva parēze, autoimūna neiropātija (arī sejas un atvīlējņnerva parēze), encefalīts, myasthenia gravis
Reti	Gijēna-Barē sindroms, neirīts, mielīts (ieskaitot transversālo mielītu)
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži	redzes miglošanās, acu sausums
Retāk	uveīts, episklerīts
Reti	Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms, seroza tīklenes atslāņošanās

<b>Kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās)</b>	
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži	tahikardija, priekškambaru fibrilācija
Retāk	miokardīts <sup>a</sup> , aritmija (tai skaitā ventrikulāra aritmija) <sup>a</sup> , bradikardija
Nav zināmi	perikarda slimības <sup>h</sup>
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hipertensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</b>	
Ļoti bieži	klepus, dispnoja
Bieži	pneimonīts <sup>a</sup> , plaušu embolija <sup>a</sup> , pleiras izsvīdums
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums
Bieži	kolīts <sup>a</sup> , pankreatīts, stomatīts, gastrīts, sausa mute
Retāk	duodenīts
Reti	zarnas perforācija <sup>a</sup>
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hepatīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži	izsitumi <sup>c</sup> , nieze
Bieži	alopēcija, vitiligo, nātrene, sausa āda, eritēma
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms, erythema multiforme, psoriāze
Reti	toksiska epidermas nekrolīze <sup>a,d</sup> , sklerozējošā mezgliņēde, citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži	kaulu un muskuļu sāpes <sup>e</sup> , artralģija
Bieži	artrīts, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artrīts
Retāk	reimātiskā polimialģija, miopātija, miozīts (tai skaitā polimiozīts) <sup>a</sup>
Reti	spondilartropātija, Šēgrena sindroms, rabdomiolīze <sup>a</sup>
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	nieru mazspēja (tai skaitā akūts nieru bojājums) <sup>a</sup>
Retāk	tubulointerstiāls nefrīts, nefrīts
Reti	neinfekciozs cistīts
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži	nespēks, paaugstināta ķermeņa temperatūra, tūska (arī perifēra)
Bieži	sāpes krūškurvī, sāpes, drebuļi
<b>Izmekleļumi</b>	
Ļoti bieži	paaugstināts sārmainās fosfatāzes <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts AsAT <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts AlAT <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts kopējā bilirubīna <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts kreatinīna <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts amilāzes <sup>b</sup> līmenis, paaugstināts lipāzes <sup>b</sup> līmenis, hiponatrēmija <sup>b</sup> , hiperkaliēmija <sup>b</sup> , hipokaliēmija <sup>b</sup> , hiperkalcēmija <sup>b</sup> , hipokalcēmija <sup>b</sup>
Bieži	hipernatrēmija <sup>b</sup> , hipermagnēmija <sup>b</sup> , paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas norādīts 5. tabulā, var nebūt saistīts tikai ar ipilimumaba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm, bet to var ietekmēt gan pamatslimība, gan kombinācijā lietotās zāles.

<sup>a</sup> Pabeigtajos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu

<sup>b</sup> Laboratorisko rādītāju noviržu biežums atspoguļo tādu pacientu īpatsvaru, kuriem pasliktinājās laboratoriskie rādītāji, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. Skatīt tālāk "Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts; laboratorisko rādītāju novirzes".

<sup>c</sup> Izsitumi ir salikts termins, kas ietver makulopapulārus izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, masaliņu izsitumiem līdzīgus izsitumus, papulārus izsitumus, pustulozus izsitumus, papuloskvamosus izsitumus, vezikulārus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, atopisku dermatītu, bullozu dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, psoriāzes veida dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus, mezglveida izsitumus un pemfigoīdu.

- d Novērota arī pētījumos, kuru rezultāti nav iekļauti apvienotajos datos. Biežums noteikts, ņemot vērā lietošanu visas programmas garumā.
- e Kaulu un muskuļu sāpes ir salikts termins, kas ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, skeleta un muskuļu sāpes krūškurvī, skeleta un muskuļu diskomforta sajūtu, mialģiju, starpribu mialģiju, sāpes kakla daļā, sāpes ekstremitātēs un mugurkaulāja sāpes.
- f Pēc zāļu reģistrācijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)
- g Ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā.
- h Perikarda traucējumi ir salikts termins, kas ietver perikardītu, perikarda izsvīdumu, sirds tamponādi un Dressler sindromu.
- i Anēmija ir salikts termins, kas attiecas arī uz hemolītisko anēmiju un autoimūnu anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, dzelzs deficīta anēmiju un samazinātu eritrocītu skaitu.

### Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Izņemot vietas, kur norādīts citādi, dati par ipilimumaba monoterapiju ir iegūti par pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumā par progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu (MDX010-20) saņēma 3 mg/kg ipilimumaba monoterapijā (n = 131) vai 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar gp100 (n = 380) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ipilimumabs, lietots kombinācijā, ir saistīts ar nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Vairumā gadījumu pēc atbilstošas ārstēšanas ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda. Ipilimumaba un nivolumaba kombināciju saņēmušo pacientu daļa, kam bija pilnībā jāpārtrauc terapija, bija kopumā lielāka nekā nivolumaba monoterapiju saņēmušo pacientu daļa. 6. tabulā sniegta informācija, cik procentiem pacientu ar blakusparādībām, kas saistītas ar imunitāti, tika pilnīgi pārtraukta terapija. Turklāt 6. tabulā ir sniegta informācija par to, cik procentiem pacientu no tiem, kuriem radās attiecīgie notikumi, bija nepieciešams lietot lielas kortikosteroīdu devas (vismaz tādas, kas bija līdzvērtīgas 40 mg prednizona dienā). Šādu nevēlamo blakusparādību terapijas vadlīnijas ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

### **6. tabula. Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc terapija vai jālieto lielas kortikosteroīdu devas**

	Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās) %
<b>Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija pilnīgi jāpārtrauc zāļu lietošana</b>	
Pneimonīts	2,5
Kolīts	6
Hepatīts	5
Nefrīts un nieru disfunkcija	1,2
Endokrinopātijas	2,0
Āda	1,0
Paaugstināta jutība/ infūzijas izraisīta reakcija	0,3
<b>Ar imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ jālieto lielas kortikosteroīdu devas<sup>a,b</sup></b>	
Pneimonīts	59
Kolīts	32
Hepatīts	37
Nefrīts un nieru disfunkcija	27
Endokrinopātijas	20
Āda	8
Paaugstināta jutība/ infūzijas izraisīta reakcija	16

<sup>a</sup> Vismaz tāda, kas bija līdzvērtīga 40 mg prednizona dienā

<sup>b</sup> Biežums aprēķināts pēc tādu pacientu skaita, kuriem radās ar imūno sistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība

#### Ar imūno sistēmu saistītas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Par kuņģa-zarnu trakta perforācijām ar letālu iznākumu ziņots < 1% pacientu, kuri lietoja ipilimumabu 3 mg/kg kombinācijā ar gp100.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā par caureju un kolītu ziņots attiecīgi 27% un 8% pacientu. Smagas (3. vai 4. pakāpe) caurejas un smaga (3. vai 4. pakāpe) kolīta sastopamības biežums bija 5% katrai blakusparādībai. Laika mediāna no terapijas sākuma līdz smagām vai letālām (3. līdz 5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītām kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām bija 8 nedēļas (diapazons no 5 līdz 13 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (90%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai (definēts kā uzlabošanās līdz vieglai pakāpei [1. pakāpe] vai vēl izteiktāka uzlabošanās, vai uzlabošanās līdz sākuma stāvoklim) bija 4 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 22 nedēļām). Klīniskajos pētījumos ar imūno sistēmu saistīta kolīta gadījumā tika konstatēts gļotādas iekaisums ar čūlām vai bez tām un limfocītu un neitrofilo leukocītu infiltrācija.

#### Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (ar ķīmijterapiju vai bez tās), caurejas vai kolīta sastopamība bija 27,7% (580/2094). Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņots attiecīgi 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) un 0,1% (3/2094) pacientu. Vienam pacientam (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,4 mēneši (diapazons: 0,0-48,9). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 577 pacientiem (90,8%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 2,7 nedēļas (diapazons: 0,1-159,4<sup>+</sup>). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba 3 mg/kg devu kombinācijā ar nivolumaba 1 mg/kg devu, caurejas vai kolīta sastopamība bija 46,7%, un tie ietvēra 2. pakāpes (13,6%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (0,4%) gadījumus.

#### Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības) sastopamība bija 6,9% (145/2094). Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņots attiecīgi 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) un 0,4% (8/2094) pacientu. Četriem pacientiem (0,2%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,7 mēneši (diapazons: 0,1-56,8). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 119 pacientiem (82,1%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,1 nedēļa (diapazons: 0,3-149,3<sup>+</sup>).

#### Ar imūno sistēmu saistīta hepatotoksicitāte

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnu ar imūno sistēmu saistītu hepatotoksicitāti. Par aknu mazspēju ar letālu iznākumu ziņots < 1% pacientu, kas saņēma ipilimumaba 3 mg/kg monoterapiju.

Par jebkādas smaguma pakāpes AsAT un AlAT koncentrācijas paaugstināšanos ziņoja attiecīgi 1% un 2% pacientu. Ziņojumi par smagu (3. vai 4. pakāpe) AsAT vai AlAT koncentrācijas palielināšanos netika saņemti. Laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas, smagas vai letālas (2. līdz 5. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas hepatotoksicitātes attīstībai bija no 3 līdz 9 nedēļām. Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, laiks līdz blakusparādības izzušanai bija no 0,7 līdz 2 nedēļām. Klīniskajos pētījumos aknu biopsijās pacientiem ar hepatotoksicitāti, kas saistīta ar imūno sistēmu, tika konstatēts akūts iekaisums (neitrofile leukocīti, limfocīti un makrofāgi).

Pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu lielākā devā par ieteicamo kombinācijā ar dakarbazīnu, ar imūno sistēmu saistītā hepatotoksicitāte radās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma ipilimumaba monoterapiju 3 mg/kg.

Pacientiem, kas tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 19,2% (402/2094). Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņots attiecīgi 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) un 1,2% (25/2094) pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,9 mēneši (diapazons: 0,0-36,6). Stāvokļa uzlabojumu novēroja 351 pacientam (87,8%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 5,3 nedēļas (diapazons: 0,1-175,9<sup>+</sup>) Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba 3 mg/kg devu kombinācijā ar

nivolumaba 1 mg/kg devu, aknu funkcionālo testu rādītāju noviržu sastopamība bija 30,1%, un tie ietvēra 2. pakāpes (6,9%), 3. pakāpes (15,8%) un 4. pakāpes (1,8%) gadījumus.

#### Ar imūno sistēmu saistītas ādas nevēlamas blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, kas var būt saistītas ar imūno sistēmu. Par toksisko epidermas nekrolīzi (ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu) ziņoja < 1% pacientu, kas lietoja ipilimumabu un gp100 kombināciju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ipilimumaba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ir ziņots reti. Ziņots par atsevišķiem pemfigoīda gadījumiem pēcreģistrācijas periodā.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā par jebkādas smaguma pakāpes izsitumiem un niezi ziņoja 26% pacientu. Ipilimumaba izraisītie izsitumi un nieze galvenokārt bija viegli (1. pakāpe) vai vidēji smagi (2. pakāpe) un reaģēja uz simptomātisku terapiju. Laika mediāna no terapijas sākuma līdz vidēji smagu, smagu vai letālu (2. līdz 5. pakāpe) ādas nevēlamu blakusparādību attīstībai bija 3 nedēļas (diapazons no 0,9 līdz 16 nedēļām). Izmantojot protokolā norādītās terapijas vadlīnijas, vairumā gadījumu (87%) notikums izzuda, un laika mediāna no notikuma parādīšanās brīža līdz izzušanai bija 5 nedēļas (diapazons no 0,6 līdz 29 nedēļām).

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), izsitumu sastopamība bija 46,2% (968/2094). Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņots attiecīgi 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) un < 0,1% (2/2094) pacientu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 0,7 mēneši (diapazons: 0,0-33,8) Stāvokļa uzlabojumu novēroja 671 pacientam (69,6%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 11,1 nedēļa (diapazons: 0,1-268,7<sup>+</sup>) Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba 3 mg/kg devu kombinācijā ar nivolumaba 1 mg/kg devu, izsitumu sastopamība bija 65,2%, un tie ietvēra 2. pakāpes (20,3%) un 3. pakāpes (7,8%) gadījumus.

#### Ar imūno sistēmu saistītas neiroloģiskās blakusparādības

Ipilimumaba lietošana ir saistīta ar nopietnām neiroloģiskām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu. Par letālu Gijēna-Barē sindromu ziņots < 1% pacientu, kuri lietoja ipilimumabu 3 mg/kg un gp100 kombināciju. Par myasthenia gravis līdzīgiem simptomiem arī ziņots < 1% pacientu, kas klīniskajos pētījumos saņēma lielākas ipilimumaba devas.

#### Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru disfunkcija

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), nefrīta vai nieru disfunkcijas sastopamība bija 6,1% (128/2094). Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņots attiecīgi 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) un 0,5% (10/2094) pacientu. Diviem pacientiem (< 0,1%) bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,5 mēneši (diapazons: 0,0-34,8) Stāvokļa uzlabojumu novēroja 97 pacientiem (75,8%), un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,3 nedēļas (diapazons: 0,1-172,1<sup>+</sup>)

#### Ar imūno sistēmu saistīta endokrinopātija

Ipilimumaba monoterapijas 3 mg/kg grupā par jebkādas smaguma pakāpes hipopituitārismu ziņots 4% pacientu. Par jebkādas smaguma pakāpes virsnieru mazspēju, hipertireozi un hipotireozi ziņots 2% pacientu katras blakusparādības grupā. Par smagu (3. vai 4. pakāpe) hipopituitārismu ziņots 3% pacientu. Laiks no terapijas sākuma līdz vidēji smagas vai ļoti smagas (2. līdz 4. pakāpe) ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas attīstībai bija no 7 līdz gandrīz 20 nedēļām. Klīniskajos pētījumos novērotās ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas kopumā labi varēja kontrolēt, izmantojot hormonu aizstājterapiju.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamība bija 22,9% (479/2094). Par 2. vai 3. pakāpes vairogdziedzera darbības traucējumiem tika ziņots attiecīgi 12,5% (261/2094) un 1,0% (21/2094) pacientu. Par 2. pakāpes vai 3. pakāpes hipofizītu (arī limfocītisku hipofizītu) tika ziņots attiecīgi 2,0% (42/2094) un 1,6% (33/2094) pacientu. Par 2. pakāpes vai 3. pakāpes hipopituitārismu tika ziņots attiecīgi 0,8% (16/2094) un 0,5% (11/2094) pacientu. Par 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes virsnieru mazspēju (arī sekundāru adrenokortikālu mazspēju) tika ziņots attiecīgi 2,3% (49/2094),

1,5% (32/2094) un 0,2% (4/2094) pacientu. Par 1. pakāpes, 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes cukura diabētu tika ziņots attiecīgi 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) un 0,1% (3/2094) pacientu, un par 4. pakāpes ketoacidozi tika ziņots < 0,1% (2/2094) pacientu. Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju rašanās brīdim bija 2,1 mēnesis (diapazons: 0,0-28,1). Stāvokļa uzlabošanos novēroja 201 pacientam (40,7%). Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,3 līdz 257,1<sup>+</sup> nedēļai.

#### Infūzijas izraisītas reakcijas

Pacienti, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 4,9% (103/2094). Par 1. pakāpes, 2. pakāpes, 3. pakāpes vai 4. pakāpes notikumiem ziņoja attiecīgi 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) un < 0,1% (1/2094) pacientu. Pacienti ar LPM, kas tika ārstēti ar ipilimumaba 1 mg/kg devu kombinācijā ar nivolumaba 3 mg/kg devu, paaugstinātas jutības vai infūziju izraisītu reakciju sastopamība bija 12%.

#### Imūngenitāte

Antivielas pret ipilimumabu izveidojās mazāk nekā 2% pacientu ar progresējošu melanomu, kuri 2. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos saņēma ipilimumabu. Nevienam pacientam neradās ar infūziju saistīta vai infūzijas laikā radusies paaugstinātas jutības vai anafilaktiska reakcija. Neitralizējošas antivielas pret ipilimumabu netika noteiktas. Kopumā netika novērota acīmredzama saistība starp antivielu veidošanos un nevēlamām blakusparādībām.

No pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un kuri vērtējami attiecībā uz ipilimumaba antivielu klātbūtni, ipilimumaba antivielu klātbūtnes sastopamība bija no 6,3 līdz 13,7%. Neitralizējošas antivielas pret ipilimumabu bija robežās no 0 līdz 0,4%. No pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju un bija vērtējami attiecībā uz ipilimumaba antivielu vai ipilimumabu neitralizējošo antivielu klātbūtni, ipilimumaba antivielu sastopamība bija 7,5%, un ipilimumabu neitralizējošo antivielu sastopamība bija 1,6%. No pacientiem, kuri vērtējami attiecībā uz nivolumaba antivielu klātbūtni, nivolumaba antivielu klātbūtnes sastopamība nivolumaba 3 mg/kg un ipilimumaba 1 mg/kg terapijā ik pēc 3 nedēļām bija 26%, nivolumaba 3 mg/kg terapijā ik pēc 2 nedēļām un ipilimumaba 1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām terapijā tā bija 24,9%, un 37,8% nivolumaba 1 mg/kg un ipilimumaba 3 mg/kg terapijā ik pēc 3 nedēļām, un 33,8% nivolumaba 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijas ar ipilimumabu 1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām un ķīmijterapiju terapijā. Nivolumabu neitralizējošo antivielu klātbūtnes sastopamība nivolumaba 3 mg/kg un ipilimumaba 1 mg/kg terapijā ik pēc 3 nedēļām bija 0,8%, nivolumaba 3 mg/kg terapijā ik pēc 2 nedēļām un ipilimumaba 1 mg/kg terapijā ik pēc 6 nedēļām bija 1,5%, un 4,6% nivolumaba 1 mg/kg un ipilimumaba 3 mg/kg terapijā ik pēc 3 nedēļām un 2,6% nivolumaba 360 mg ik pēc 3 nedēļām kombinācijas ar ipilimumabu 1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām un ķīmijterapiju terapijā.

Ipilimumaba kombinētas terapijas ar nivolumabu gadījumos ipilimumaba klīrens nebija izmainīts ipilimumaba antivielu klātbūtnē un nebija saistīts ar toksicitātes pārmaiņām.

#### Laboratorisko rādītāju novirzes

Pacientu vidū, kas tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (ar ķīmijterapiju vai bez tās), tādu pacientu īpatsvars, kuriem novēroja sākotnējo laboratorisko rādītāju noviržu pasliktināšanos līdz 3. vai 4. pakāpei, bija šāds: 4,9% - anēmija, 1,5% - trombocitopēnija, 2,3% - leikopēnija, 7,3% - limfopēnija, 3,4% - neitropēnija, 2,9% - paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 7,3% - paaugstināts AsAT līmenis, 8,4% - paaugstināts ALAT līmenis, 1,2% - paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 1,6% - paaugstināts kreatinīna līmenis, 5,8% - hiperglikēmija, 0,9% - hipoglikēmija, 8,4% - paaugstināts amilāzes līmenis, 16,7% - paaugstināts lipāzes līmenis, 0,8% - hipokalcēmija, 0,2% - hiponatrēmija, 1,0% - hiperkalcēmija, 1,9% - hiperkaliēmija, 0,5% - hipermagnēmija, 3,4% - hipokaliēmija un 9,8% - hiponatrēmija. Pacientu vidū, kas tika ārstēti ar ipilimumaba 3 mg/kg devu kombinācijā ar nivolumaba 1 mg/kg devu, bija lielāks tādu pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ALAT līmenis paaugstinājās līdz 3. vai 4. pakāpei (15,3%).

## Pediātriskā populācija

### Ipilimumabs monoterapijas veidā

Netika ziņots par jaunām nevēlamām blakusparādībām pusaudžiem, kas vecāki par 12 gadiem.

Pētījumā CA184070 netika ziņots par 3. pakāpes ar imūnsistēmu saistītām nevēlamām blakusparādībām (isNB) nevienam pacientam, kas vecāks par 12 gadiem un kas saņēma ipilimumabu 3 mg/kg. Diviem (25,0%) no 8 pacientiem, kas saņēma terapijā 5 mg/kg, un vienam (11,1%) no 9 pacientiem, kas saņēma terapijā 10 mg/kg, tika ziņots par 3.–4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Neviena no tām nebija letāla. Šo nevēlamo blakusparādību veidi atbilda pieaugušajiem novērotajiem, kad visbiežāk tika ziņots par isNB visās grupās šādās kategorijās - kuņģa-zarnu trakta traucējumi (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] un 44,4% [10 mg/kg]), aknu darbības traucējumi (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) un ādas bojājumi (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) gadījumi. Šajā pētījumā netika novērotas jaunas vai negaidītas isNB. Netika konstatētas atšķirības to isNB spektrā, par kurām tika ziņots pieaugušajiem un pediātriskajā populācijā.

Pētījumā CA184178 netika novērotas jaunas vai negaidītas isNB, un tās isNB, kuras tika novērotas, pēc to sastopamības biežuma, intensitātes un orgānu klases bija līdzīgas pieaugušo pētījumos ziņotajām. Diviem pacientiem 10 mg/kg grupā tika novērotas 1. un 3. pakāpes endokrīnas sistēmas isNB - hiperglikēmija. Netika ziņots par citiem endokrīnās sistēmas traucējumiem.

12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kā arī pieaugušajiem novēroto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums sniegts 7. tabulā.

**7. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc ne vairāk kā četrām 3, 5 un 10 mg/kg devu lietošanas, visi ārstētie pacienti**

	Pacientu skaits (%)							
	Vecums ≥ 12 līdz 21 gads			Vecums 12 līdz < 18 gadi		Pieaugušie		
	Progresējoša melanoma un ar melanomu nesaistīti norobežoti audzēji			Progresējoša melanoma		Progresējoša melanoma		
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Apvienoti	CA184004/007/008/022 Apvienoti	
	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	
<b>Visi nāves gadījumi, n (%)</b>	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)	
<b>Ar terapiju saistīti nāves gadījumi, n (%)</b>	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)	
<b>NNB, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)	
<b>NNB, ar zālēm saistītas, n (%)</b>	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)	
<b>NB, kuru dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)	
<b>Ar zālēm saistītas NB, kuru dēļ tika pārtraukta pētāmo zāļu lietošana, n (%)</b>	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)	
<b>isNB, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)	

	Pacientu skaits (%)						
	Vecums ≥ 12 līdz 21 gads			Vecums 12 līdz < 18 gadi		Pieaugušie	
	Progresējoša melanoma un ar melanomu nesaistīti norobežoti audzēji			Progresējoša melanoma		Progresējoša melanoma	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 Apvienoti	CA184004/007/008/022 Apvienoti
	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
<b>NB, n (%)</b>	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
<b>Ar zālēm saistītas NB, n (%)</b>	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17,0 izmantota pētījumam CA184070, v.19,0 pētījumam CA184178 un V.12,1 par pieaugušajiem apkopoto drošuma datu (*Adult Safety Pool*) vērtēšanai. NI = nav izvērtēts  
Pieaugušajiem nāves gadījumi, par kuriem ziņots šajā tabulā, notikuši 70 dienu laikā pēc pēdējās devas, neatkarīgi no saistības ar terapiju. Pētījuma laikā pediatriiskajiem pacientiem 30 dienu periodā pēc pēdējās devas saņemšanas tika novēroti nāves gadījumi, izņemot sadaļā Visi nāves gadījumi minētos, kas iestājās > 30 dienu laikā pēc pēdējās devas saņemšanas. Pētījuma CA184178 par nāvi tika ziņots ne mazāk kā 90 dienu laikā pēc pēdējās devas.  
Pētījumā CA184178 un Pieaugušo drošības apkopotajos datos saistība ar ipilimumabu ir ziņota kā iespējama, ticama, noteikta vai trūkst saistības, un pētījumā CA184070 kā saistīta vai trūkst saistības.  
Saīsinājumi: NNB = nopietnas nevēlamas blakusparādības; NB = nevēlamas blakusparādības; isNB = ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības

#### Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Ipilimumaba (1 mg/kg ik pēc 3 nedēļām) kombinācijā ar nivolumabu (1 mg/kg vai 3 mg/kg, lietojot pirmās 4 devas, kam seko nivolumabs 3 mg/kg monoterapijas veidā ik pēc 2 nedēļām) drošums tika vērtēts klīniskajā pētījumā CA209070, kurā piedalījās 33 pediatriiskie pacienti vecumā no ≥ 1 līdz < 18 gadiem (tajā skaitā 20 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar atkārtotu vai refraktāru norobežotu vai hematoloģisku audzēju, tajā skaitā ar progresējošu melanomu. Ipilimumaba kombinācijas ar nivolumabu drošuma profils pediatriiskiem pacientiem kopumā bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Jauni signāli par drošumu netika novēroti.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (par ko ziņoja vismaz 20% pediatriisko pacientu), lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, bija nespēks (33,3%) un makulopapulozi izsitumi (21,2%). Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, visbiežāk tika ziņots par 1. vai 2. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Desmit pacientiem (30%) tika ziņots par vienu vai vairākām 3. līdz 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

Klīniskajā pētījumā CA209908, kurā piedalījās 74 pediatriiskie pacienti ar augstas pakāpes primārās centrālās nervu sistēmas (CNS) ļaundabīgiem audzējiem (skatīt 5.1. apakšpunktu) netika novēroti jauni drošuma signāli, salīdzinot ar datiem, kas pieejami pieaugušo pētījumos dažādās indikācijās.

#### Gados vecāki cilvēki

ĻPM pacientiem no 75 gadu vecuma nopietnas nevēlamas blakusparādības radās biežāk un terapija nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta (attiecīgi 68% un 35% pacientu) biežāk nekā visiem pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (attiecīgi 54% un 28% pacientu) Dati par vismaz 75 gadus veciem pacientiem ar dMMR vai MSI-H KRV ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par



jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Maksimālā panesamā ipilimumaba deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos pacienti saņēma devu līdz 20 mg/kg bez acīmredzamas toksiskas iedarbības.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem neattīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielu zāļu konjugāti, citas monoklonālās antivielas un antivielu zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX04.

##### Darbības mehānisms

Citotoksisks T limfocītu antigēns-4 jeb CTLA-4 ir nozīmīgs T šūnu aktivitātes regulators. Ipilimumabs ir CTLA-4 imūnās kontroles sistēmas inhibitors, kas bloķē CTLA-4 inducētos T šūnas inhibējošos signālus, tā palielinot reaģētspējīgo T efektoršūnu skaitu, kuras tiek mobilizētas tiešai T šūnu imūnreakcijai pret audzēja šūnām. CTLA-4 blokāde var arī vājināt regulējošo T šūnu funkciju, pastiprinot imūnās sistēmas pretaudzēju atbildes reakciju. Ipilimumabs audzēja lokalizācijas vietā var selektīvi izraisīt regulējošo T šūnu deficītu, tā palielinot audzēja iekšējo T efektoršūnu un T regulatoršūnu skaita attiecību, kas veicina audzēja šūnu bojāeju.

##### Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar melanomu, kuri lietoja ipilimumabu, indukcijas perioda laikā palielinājās vidējais absolūtais limfocītu skaits (ALS) perifērajās asinīs. 2. fāzes pētījumos šī palielināšanās bija atkarīga no devas. MDC010-20 (skatīt 5.1. apakšpunktu), lietojot ipilimumabu 3 mg/kg ar vai bez gp100, indukcijas perioda laikā palielinājās ALS, bet kontroles grupā pacientiem, kuri saņēma tikai pētāmo gp100 peptīda vakcīnu, netika novērotas būtiskas ALS izmaiņas.

Melanomas pacientu perifērajās asinīs pēc terapijas ar ipilimumabu novēroja vidēju aktivēto HLA-DR+ CD4+ un CD8+ T šūnu vidējā procentuālā īpatsvara palielināšanos, kas atbilda zāļu darbības mehānismam. Pēc ipilimumaba terapijas novēroja arī vidēju centrālās atmiņas (CCR7+ CD45RA-) CD4+ un CD8+ T šūnu procentuālā īpatsvara pieaugumu un mazāku, bet būtisku, efektoru atmiņas (CCR7 CD45RA-) CD8+ T šūnu vidējā procentuālā īpatsvara palielināšanos.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

###### *Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu*

Papildus informācijai par klīnisko efektivitāti un drošumu attiecībā uz nivolumaba devu rekomendāciju, kad to lieto monoterapijā pēc kombinācijas terapijas ar ipilimumabu, skatīt nivolumaba zāļu aprakstu.

Pamatojoties uz devas/iedarbības efektivitātes un drošuma attiecību modelēšanu, nav klīniski nozīmīgas drošuma un efektivitātes atšķirības starp nivolumaba devu 240 mg ik pēc 2 nedēļām un 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Turklāt, pamatojoties uz šīm attiecībām, nebija novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp nivolumaba devu 480 mg ik pēc 4 nedēļām un 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām progresējošas melanomas un NŠK gadījumā.

## Klīniskie pētījumi ar ipilimumaba monoterapiju

### Melanoma

Ipilimumaba panāktā kopējās dzīvildzes (OS – *overall survival*) uzlabošanās, lietojot ieteicamo devu 3 mg/kg, pacientiem ar iepriekš ārstētu progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu tika pierādīta 3. fāzes pētījumā (MDX010–20). Pacienti ar acs melanomu, primāru CNS melanomu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs, cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), B hepatītu un C hepatītu netika iekļauti MDX010-20 klīniskajā pētījumā. No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar vispārējā stāvokļa novērtējumu pēc > 1 ECOG un gļotādas melanomu. Tika izslēgti arī pacienti bez aknu metastāzēm, kuru sākotnējais AsAT > 2,5 x ANR, pacienti ar aknu metastāzēm, kuru sākotnējais AsAT > 5 x ANR un pacienti, kuru sākotnējā kopējā bilirubīna koncentrācija  $\geq$  3 x ANR.

Informāciju par pacientiem ar autoimūnu slimību anamnēzē skatīt arī 4.4. apakšpunktā.

### MDX010–20

3. fāzes dubultklā pētījumā tika iekļauti pacienti ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu, kuri iepriekš saņēmuši terapijas shēmas, kas ietvēra vienu vai vairākas no turpmāk minētajām zālēm: IL–2, dakarbazīnu, temozolomīdu, fotemustīnu vai karboplatīnu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:1:1, šādās grupās: ipilimumabs 3 mg/kg + pētāmā gp100 peptīda vakcīna (gp100), ipilimumabs 3 mg/kg monoterapija vai gp100 monoterapija. Visiem pacientiem bija HLA–A2\*0201 tips; šis HLA tips atbalsta gp100 prezentāciju imūnajā sistēmā. Pacienti tika iesaistīti pētījumā neatkarīgi no BRAF mutācijas pētījuma sākumā. Pacienti saņēma ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām, kopumā 4 devas atbilstoši panesībai (indukcijas terapija). Pacientiem, kuriem audzēja radītā slodze pirms indukcijas perioda beigām būtiski palielinājās, tika turpināta indukcijas terapija atbilstoši panesībai, ja viņu veselības stāvoklis bija pietiekoši labs. Audzēja atbildes reakcija pēc ipilimumaba lietošanas tika novērtēta aptuveni 12. nedēļā, pēc indukcijas terapijas pabeigšanas. Papildu terapija ar ipilimumabu (atkārtota terapija) tika piedāvāta tiem pacientiem, kuriem slimība progresēja pēc sākotnējās klīniskās atbildes reakcijas (PR vai CR) vai pēc slimības stabilizēšanās (atbilstoši modificētajiem PVO kritērijiem) > 3 mēnešus pēc pirmās audzēja novērtēšanas. Primārais mērķa kritērijs bija OS ipilimumabs + gp100 grupā salīdzinājumā ar gp100 grupu. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija OS ipilimumabs + gp100 grupā salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapijas grupu un ipilimumaba monoterapijas grupā salīdzinājumā ar gp 100 grupu.

Kopumā tika randomizēti 676 pacienti: 137 – ipilimumaba monoterapijas grupā, 403 – ipilimumabs + gp100 grupā un 136 – gp 100 monoterapijas grupā. Vairums pacientu indukcijas perioda laikā saņēma visas 4 devas. Trīsdesmit divi pacienti saņēma atkārtotu terapiju: 8 – ipilimumaba monoterapijas grupā, 23 – ipilimumabs + gp100 grupā un 1 – gp100 grupā. Novērošanas periods ilga līdz 55 mēnešiem. Sākuma stāvokļa raksturojums visām grupām bija labi līdzsvarots. Pacientu vecuma mediāna bija 57 gadi. Vairumam pacientu (71–73%) slimība bija M1c stadijā un 37-40% pacientu sākuma stāvoklī bija paaugstināta laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija. Kopumā 77 pacientiem iepriekš bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs.

Izvērtējot OS, statistiski ticamu priekšrocību konstatēja shēmām, kurās bija iekļauts ipilimumabs, salīdzinājumā ar gp100 kontroles grupu. Riska attiecība (HR – *hazard ratio*), salīdzinot OS ipilimumaba monoterapijas un gp100 grupās, bija 0,66 (95% TI: 0,51; 0,87; p = 0,0026).

Apakšgrupu analizē novērotais OS ieguvums vairumā pacientu apakšgrupu (pēc M [metastāžu] stadijas, iepriekš noteikta interleikīna-2 līmeņa, sākuma stāvokļa LDH līmeņa, vecuma, dzimuma, kā arī iepriekš saņemtās terapijas veida un skaita) ir līdzvērtīgs. Tomēr sievietēm, kuras vecākas par 50 gadiem, dati, kas apstiprina OS ieguvumu pēc ipilimumaba terapijas, ir ierobežoti. Tā kā apakšgrupu analizē tika iekļauts tikai neliels skaits pacientu, pamatojoties uz šiem datiem, nevar izdarīt konkrētus secinājumus.

8. tabulā attēloti OS mediānas un aprēķinātie rādītāji pēc 1 gada un 2 gadiem.

**8. tabula. Kopējā dzīvildze MDX010–20**

	Ipilimumabs 3 mg/kg n = 137	gp100 <sup>a</sup> n = 136
Mediāna, mēneši (95% TI)	10 mēneši (8,0; 13,8)	6 mēneši (5,5; 8,7)
OS pēc 1 gada % (95% TI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS pēc 2 gadiem % (95% TI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

<sup>a</sup> gp100 peptīda vakcīna ir eksperimentāla kontrole.

Ipilimumaba 3 mg/kg monoterapijas grupā OS mediāna bija 22 mēneši un 8 mēneši pacientiem attiecīgi ar slimības stabilizēšanos un slimības progresēšanu. Šīs analīzes laikā mediāna netika sasniegta pacientiem ar CR vai PR.

Pacientiem, kuriem bija nepieciešama atkārtota terapija, BORR bija 38% (3/8 pacientiem) ipilimumaba monoterapijas grupā un 0% gp100 grupā. Slimības kontroles rādītājs (DCR – *disease control rate*, kas definēts kā CR+PR+SD) bija attiecīgi 75% (6/8 pacientiem) un 0%. Tā kā šajās analīzēs tika iekļauts ierobežots skaits pacientu, nevar izdarīt konkrētus secinājumus par ipilimumaba atkārtotas terapijas efektivitāti.

Klīniskās aktivitātes rašanās vai uzturēšana pēc ipilimumaba terapijas bija līdzīga neatkarīgi no sistēmiskas kortikosteroīdu terapijas.

### CA184-169

3. fāzes dubultklā pētījumā tika iekļauti pacienti ar iepriekš ārstētu vai neārstētu nerezecējamu III vai IV stadijas melanomu. Kopā tika randomizēti 727 pacienti: 362, lai saņemtu ipilimumabu 3 mg/kg un 365, lai saņemtu ipilimumabu 10 mg/kg ik pēc 3 nedēļām, kopā 4 devas. Ipilimumaba 10 mg/kg grupā OS mediāna (95% TI) bija 16 mēneši (11,63, 17,84), bet ipilimumaba 3 mg/kg grupā OS mediāna (95% TI) bija 12 mēneši (9,86, 13,27). Salīdzinot kopējo dzīvildzi ipilimumaba 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās, konstatēja, ka RA = 0,84 (95% TI: 0,70, 0,99; p-vērtība = 0,04). Statiski nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression free survival* - PFS) atšķirības starp 10 mg/kg un 3 mg/kg grupām netika novērotas. (RA 0,89 ar 95% TI no 0,76, 1,04 un *log-rank* testa p-vērtība = 0,1548). BORR bija līdzīgs 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās. BORR 10 mg/kg grupā bija 15,3% (95% TI: 11,8, 19,5), bet 3 mg/kg grupā tas bija 12,2% (95% TI: 9,0, 16,0). Ipilimumaba deva 10 mg/kg bija saistīta ar lielāku nevēlamu blakusparādību biežumu, salīdzinot ar 3 mg/kg devu. Nopietnu nevēlamu blakusparādību biežums 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās bija 37% un 18%, un 3 visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības bija caureja (10,7%, salīdzinot ar 5,5%), kolīts (8,0%, salīdzinot ar 3,0%) un hipofizīts (4,4%, salīdzinot ar 1,9%). Nevēlamas blakusparādības, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, 10 mg/kg un 3 mg/kg grupās radās attiecīgi 31% un 19% pacientu, bet nevēlamās blakusparādības ar letālu iznākumu bija attiecīgi 4 un 2 pacientiem.

Lietojot ieteikto devu, 3 mg/kg, OS mediāna  $\geq$  50 gadus vecu sieviešu apakšgrupā atbilda kopējā populācijā novērotajai: (11,40, salīdzinot ar 11,53 mēnešiem). OS mediāna apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar smadzeņu metastāzēm pētījuma sākumā, bija 5,67 mēneši, lietojot ieteikto devu - 3 mg/kg.

### Citi pētījumi ar ipilimumaba monoterapiju

#### Melanoma

##### CA184332 un CA184338

OS bija līdzīga pacientiem, kuri saņēma ipilimumaba 3 mg/kg monoterapiju un iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, apvienojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus (N = 78, randomizēti), kā arī pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši terapiju, divos retrospektīvos novērojuma pētījumos (N = 273 un N = 157). Divos novērojuma pētījumos 12,1% un 33,1% pacientu progresējošas melanomas diagnozes noteikšanas laikā bija metastāzes galvas smadzenēs. OS mediāna un aprēķinātā 1 gada, 2 gadu, 3 gadu un 4 gadu dzīvildze ir norādīta 9. tabulā. Aprēķinātā 1 gada, 2 gadu un 3 gadu

dzīvildze ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem (N = 78), apkopojot 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu datus, bija attiecīgi 54,1% (95% TI: 42,5–65,6), 31,6% (95% TI: 20,7–42,9) un 23,7% (95% TI: 14,3–34,4).

**9. tabula. Kopējā dzīvildze novērojuma pētījumos**

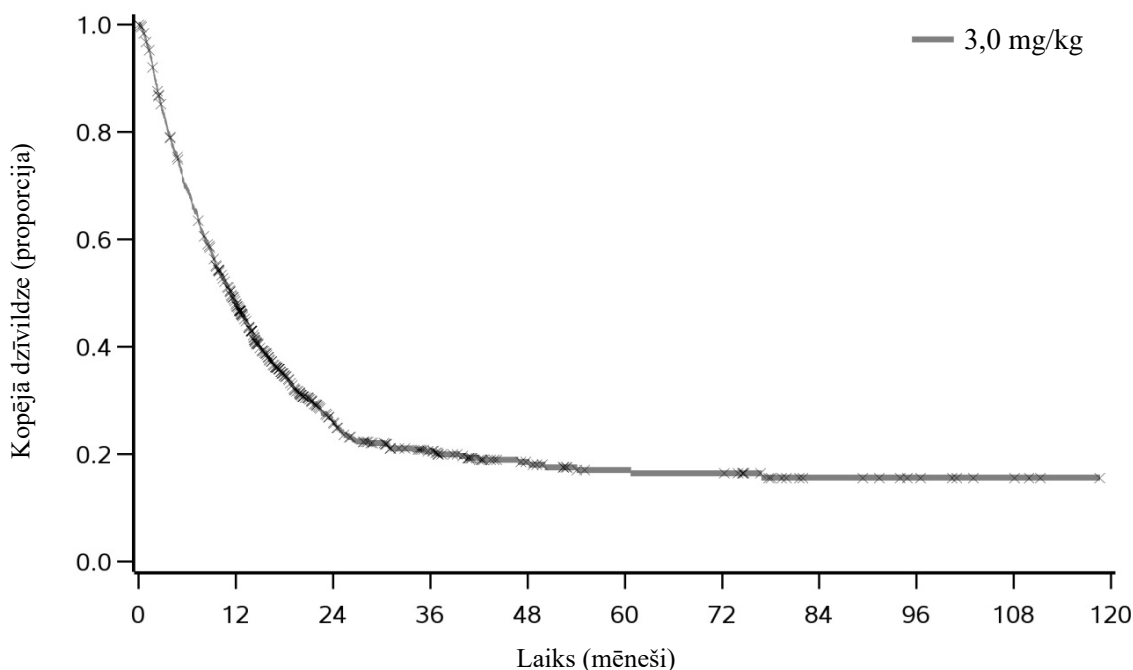
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
OS mediāna (95% TI)	14 mēneši (12,8; -18,7)	10 mēneši (7,0 -12,8)
OS pēc 1 gada % (95% TI)	59% (52,5; -64,3)	44% (35,5; 51,4)
OS pēc 2 gadiem % (95% TI)	39% (33,1; -44,8)	26% (18,9; -33,3)
OS pēc 3 gadiem % (95% TI)	31% (25,5; -36,7)	22% (15,5; -29,2)
OS pēc 4 gadiem % (95% TI)	26% (20,4; -31,3)	22% (15,5; -29,2)

Pētījumā CA184332 pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs OS mediāna bija 7 mēneši (95% TI: 5,06 - 12,81) un pacientiem bez metastāzēm galvas smadzenēs OS mediāna bija 14 mēneši (95% TI: 9,96-Nav noteikts).

Pētījumā CA184338 pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs OS mediāna bija 6,3 mēneši (95% TI: 3,2 - 12,0) un pacientiem bez metastāzēm galvas smadzenēs OS mediāna bija 17,7 mēneši (95% TI: 13,6 – 12,1).

Ipilimumaba terapijas (lietojot devu 3 mg/kg) ilgtermiņa dzīvildzes ieguvumu pierādīja, apvienojot OS datus no klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar iepriekš ārstētu un iepriekš neārstētu progresējošu melanomu (N = 965). OS Kaplāna-Meijera likne atklāja stabilizācijas sākumu aptuveni pēc 3 gadiem (OS rādītājs = 21% [95% TI: 17–24]), kas dažiem pacientiem turpinājās līdz 10 gadiem (skatīt 1. attēlu).

**1. attēls. Kopējā dzīvildze, lietojot ipilimumabu 3 mg/kg, apvienoto datu analīze**



Riskam pakļauto skaits											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

## Klīniskie pētījumi ar ipilimumaba kombināciju ar nivolumabu

### Melanoma

#### Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu vai nivolumaba monoterapiju salīdzinājumā ar ipilimumaba monoterapiju (CA209067)

Ipilimumaba 3 mg/kg un nivolumaba 1 mg/kg kombinētās terapijas vai nivolumaba 3 mg/kg drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar ipilimumaba 3 mg/kg monoterapiju progresējušas (neoperējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā (CA209067). Divu nivolumaba lietotāju grupu atšķirības tika vērtētas aprakstoši. Šajā pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti ar apstiprinātu neoperējamu melanomu III vai IV stadijā. Pacientu veikspējas novērtējumam pēc ECOG klasifikācijas bija jābūt "0" vai "1". Pētījumā iesaistīja pacientus, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku pretvēža terapiju neoperējamas vai metastātiskas melanomas ārstēšanai. Bija atļauta iepriekšēja adjuvanta vai neoadjuvanta terapija, ja tā bija pabeigta vismaz 6 nedēļas pirms randomizācijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, acu vai to apvalku asinsvadu melanoma vai aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm.

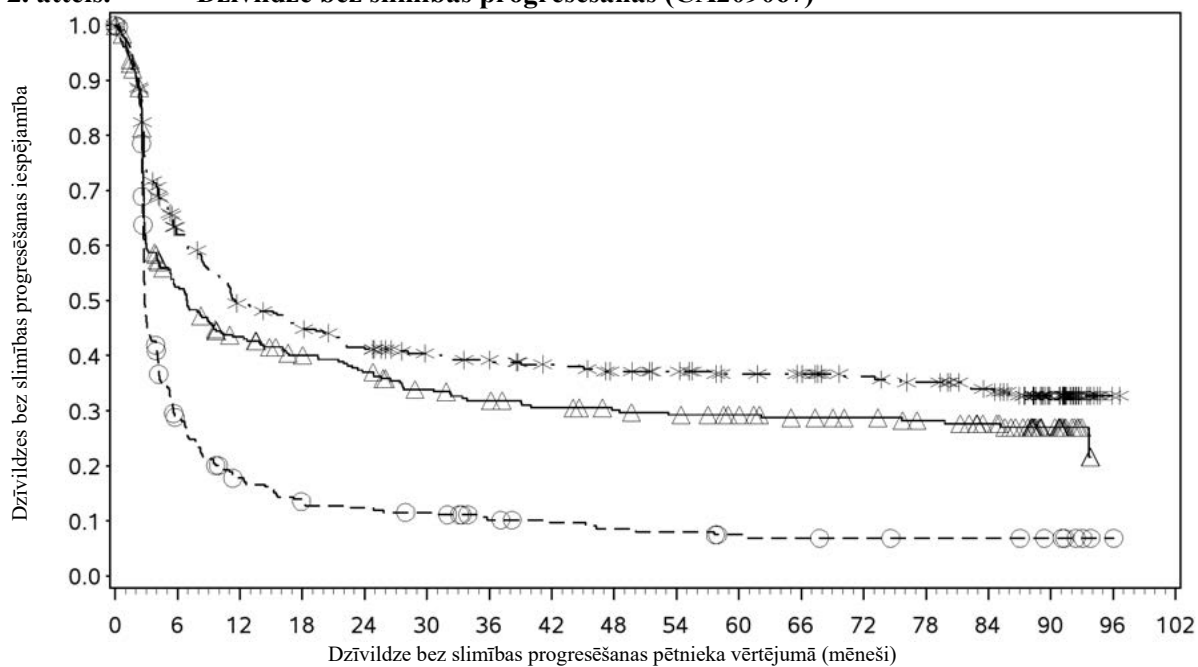
Kopumā tika randomizēti 945 pacienti, lai saņemtu nivolumabu kombinācijā ar ipilimumabu (n = 314), nivolumaba monoterapiju (n = 316) vai ipilimumaba monoterapiju (n = 315). Kombinētās terapijas grupas pacienti saņēma nivolumabu devā 1 mg/kg 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā un ipilimumabu devā 3 mg/kg 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas; pēc tam pacienti saņēma monoterapiju ar nivolumabu devā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Nivolumaba monoterapijas grupas pacienti saņēma nivolumabu devā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Salīdzinājuma zāļu grupas pacienti saņēma ipilimumabu devā 3 mg/kg un nivolumabam līdzīgu placebo intravenozi ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas; pēc tam pacienti saņēma placebo ik pēc 2 nedēļām. Randomizācija bija stratificēta pēc PD-L1 ekspresijas ( $\geq 5\%$  un  $< 5\%$  ekspresija audzēja šūnu membrānā), BRAF statusa un M stadijas saskaņā ar Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) stadiju sistēmu. Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr vien bija vērojams klīnisks ieguvums, vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēju novērtēja 12 nedēļas pēc randomizācijas un tad ik pēc 6 nedēļām pirmā gada laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Līdzvērtīgie primārie vērtējamie kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un OS. Vērtēja arī ORR un atbildes reakcijas ilgumu.

Sākotnējie raksturlielumi visās trijās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 18 līdz 90 gadu), 65% pacientu bija vīrieši, un 97% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Funkcionālo spēju novērtējums pēc ECOG bija "0" (73%) vai "1" (27%). Lielākajai daļai pacientu (93%) slimība pēc AJCC sistēmas bija IV stadijā; 58% pacientu, iesaistoties pētījumā, slimība bija M1c stadijā. Divdesmit divi procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši adjuvantu terapiju. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu bija melanoma ar BRAF mutāciju; 26,5% pacientu PD-L1 ekspresija audzēja šūnu membrānā bija  $\geq 5\%$ . Četriem procentiem pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, un 36% pacientu sākotnējais LDH līmenis laikā, kad viņi iesaistījās pētījumā, bija augstāks par ANR. Starp pacientiem ar kvantitatīvi raksturojamu PD-L1 ekspresiju audzējā pacientu sadalījums visās trijās ārstēšanas grupās bija līdzīgs. PD-L1 ekspresiju audzēja noteica, izmantojot testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Primārajā analizē (minimālais novērošanas laiks 9 mēneši) PFS mediāna nivolumaba grupā bija 6,9 mēneši, bet ipilimumaba grupā tā bija 2,9 mēneši (RA = 0,57, 99,5% TI: 0,43, 0,76;  $p < 0,0001$ ). Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā PFS mediāna bija 11,5 mēneši, bet ipilimumaba grupā tā bija 2,9 mēneši (RA = 0,42, 99,5% TI: 0,31, 0,57;  $p < 0,0001$ ).

PFS rezultāti no aprakstošās analīzes (ar minimālo novērošanas ilgumu 90 mēneši) ir parādīti 2. attēlā (visa randomizētā populācija), 3. attēlā (ar audzēja PD-L1 5% robežvērtību) un 4. attēlā (ar audzēja PD-L1 1% robežvērtību).

## 2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas (CA209067)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

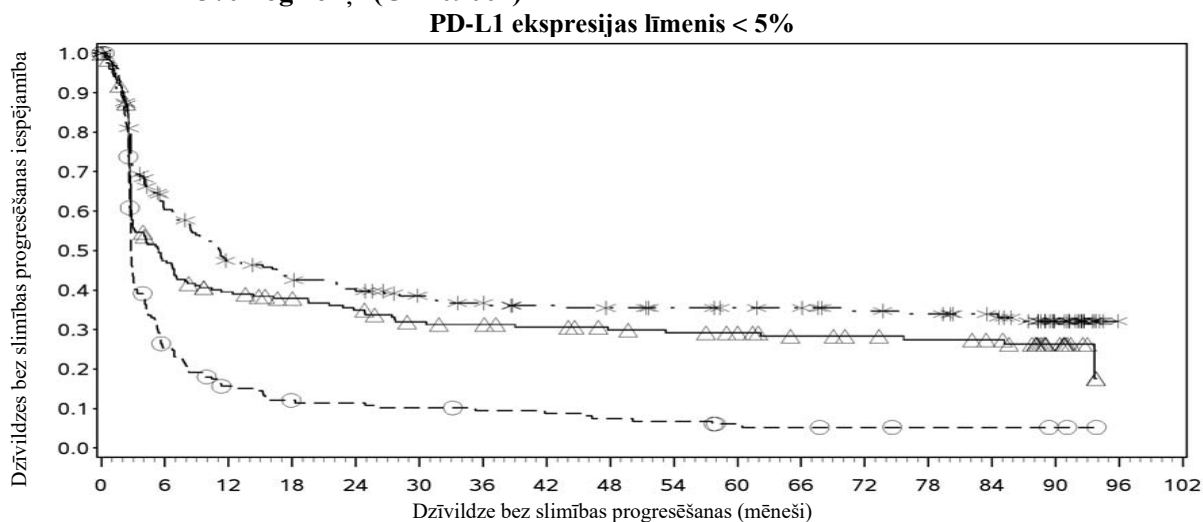
- \*-- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 189/314), mediāna un 95% TI: 11,50 (8,90; 20,04).  
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 49% (44, 55), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 36% (32, 42), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumabs (gadījumi: 208/316), mediāna un 95% TI: 6,93 (5,13; 10,18).  
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 42% (36, 47), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 29% (24, 35), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 27% (22, 33)
- Ipilimumabs (gadījumi: 261/315), mediāna un 95% TI: 2,86 (2,79; 3,09).  
PFS rādītājs 12 mēnešos un 95% TI: 18% (14, 23), PFS rādītājs 60 mēnešos un 95% TI: 8% (5, 12), PFS rādītājs 90 mēnešos un 95% TI: 7% (4, 11)

Nivolumabs+ipilimumabs vs. ipilimumabs - riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,35, 0,51);

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība un 95% TI: 0,53 (0,44, 0,64);

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, riska attiecība un 95% TI: 0,79 (0,65; 0,97)

**3. attēls. Dzīvilde bez slimības progresēšanas atkarībā no PD-L1 ekspresijas līmeņa: 5% nogriežņi (CA209067)**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 127/210), mediāna un 95% TI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 139/208), mediāna un 95% TI: 5,39 (2,96; 7,13)

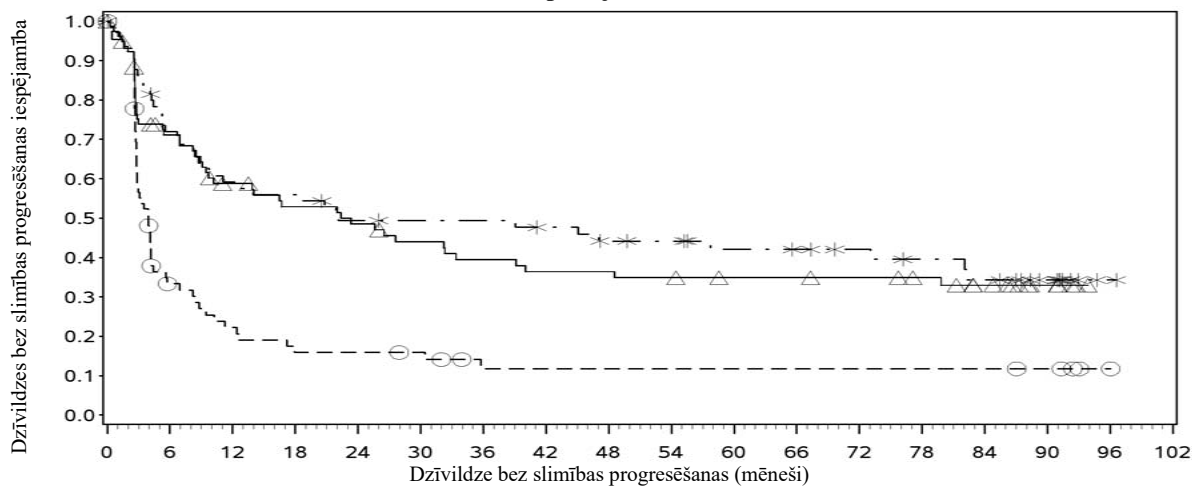
---○--- Ipilimumabs (gadījumi: 171/202), mediāna un 95% TI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumabs + ipilimumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība un 95% TI: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumabs salīdzinājumā ar ipilimumabu - riska attiecība un 95% TI: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,77 (0,61; 0,98)

**PD-L1 ekspresijas līmenis ≥ 5%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 36/68), mediāna un 95% TI: 22,11 (9,72, 82,07)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 48/80), mediāna un 95% TI: 22,34 (9,46; 39,13)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 60/75), mediāna un 95% TI: 3,94 (2,79, 4,21)

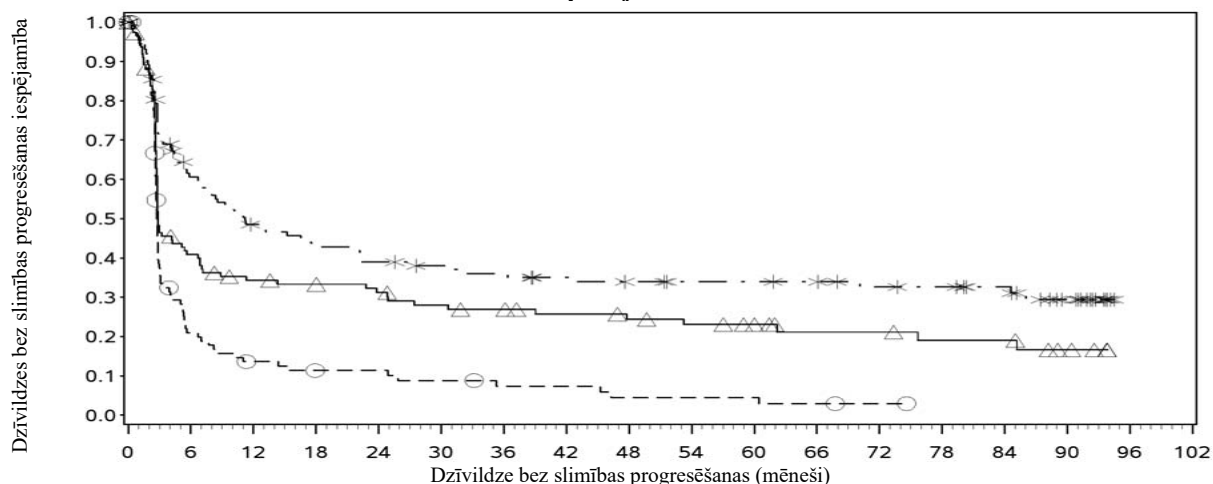
Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumabs salīdzinot ar ipilimumabu - riska attiecība un 95% TI: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,89 (0,58; 1,35)

**4. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas atkarībā no PD-L1 ekspresijas līmeņa: 1% nogriežņi (CA209067)**

**PD-L1 ekspresijas līmenis < 1%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/123), mediāna un 95% TI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 85/117), mediāna un 95% TI: 2,83 (2,76; 5,62)

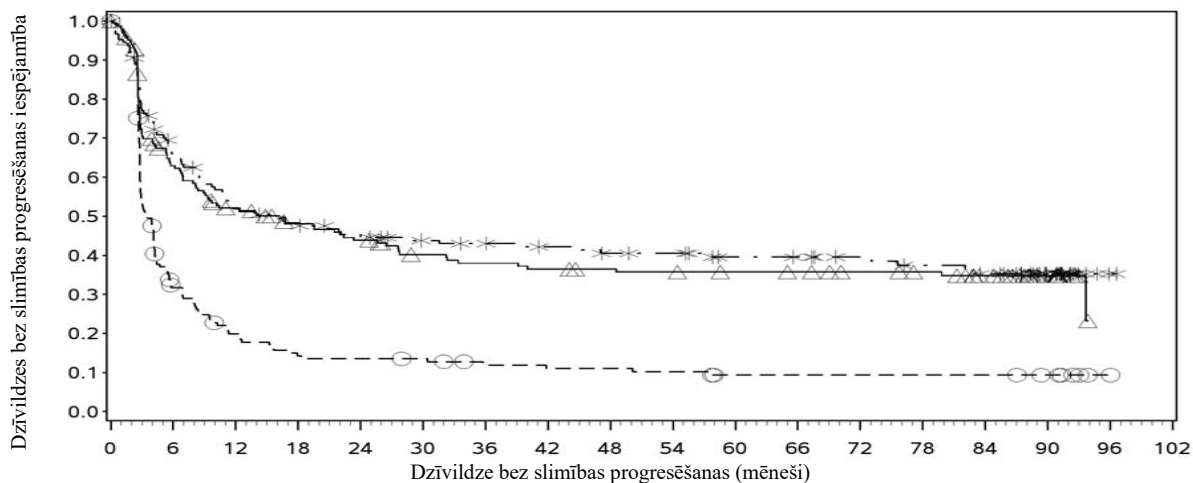
---○--- Ipilimumabs (gadījumi: 94/113), mediāna un 95% TI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, –riska attiecība un 95% TI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, –riska attiecība un 95% TI: 0,66 (0,48; 0,90)

**PD-L1 ekspresija līmenis ≥ 1%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 90/155), mediāna un 95% TI: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 102/171), mediāna un 95% TI: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumabs (notikumi: 137/164), mediāna un 95% TI: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – riska attiecība un 95% TI: 0,41 (0,31; 0,54)

Nivolumabs salīdzinot ar ipilimumabu - riska attiecība un 95% TI: 0,45 (0,35; 0,59)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu – riska attiecība un 95% TI: 0,92 (0,69; 1,22)

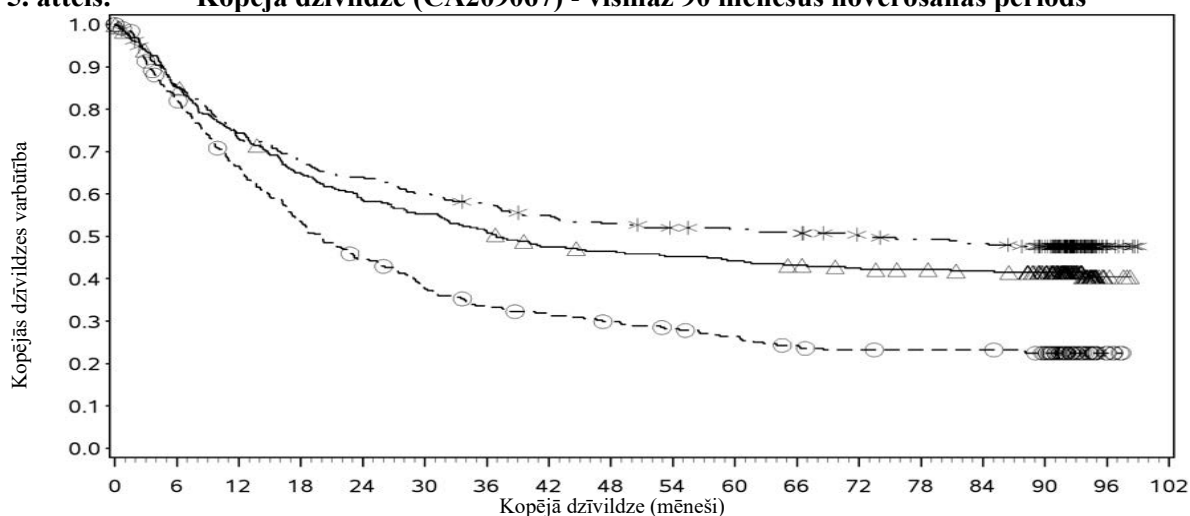


Pēdējā (primārā) OS analīze tika veikta, kad novērošanas ilgums visiem pacientiem bija vismaz 28 mēneši. 28 mēnešos nivolumaba grupā OS mediāna netika sasniegta salīdzinājumā ar 19,98 mēnešiem ipilimumaba grupā (RA = 0,63, 98% TI: 0,48, 0,81; p-vērtība: < 0,0001). OS mediāna netika sasniegta ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu grupā salīdzinājumā ar ipilimumaba grupu (RA = 0,55, 98% TI: 0,42, 0,72; p-vērtība: < 0,0001).

OS rezultāti papildu aprakstošajā analīzē, kas veikta vismaz ar 90 mēnešu novērošanas periodu, parāda rezultātus, kas atbilst sākotnējai primārai analīzei. OS raksturojošie rezultāti, kas iegūti analīzē ar minēto apsekošanas ilgumu, ir parādīti 5. attēlā (visi randomizētie pacienti), 6. un 7. attēlā (nogriežņi pie 5% un 1% audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa).

Šī OS analīze nebija koriģēta atbilstoši turpmāk veiktajai ārstēšanai. Turpmāko sistēmisko terapiju saņēma 36,0%, 49,1% un 66,3% pacientu attiecīgi kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā. Turpmāko imūnterapiju (tai skaitā anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 antivielu vai citu imūnterapiju) saņēma attiecīgi 19,1%, 34,2% un 48,3% pacientu kombinācijā, nivolumaba monoterapijā un ipilimumaba grupā.

### 5. attēls. Kopējā dzīvildze (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

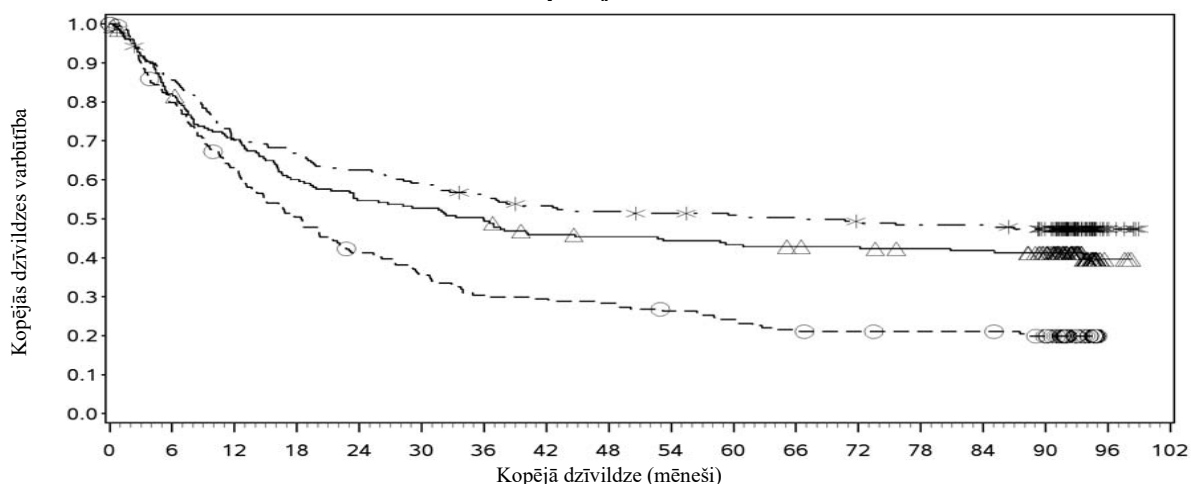
- \*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 162/314), mediāna un 95% TI: 72,08 (38,18, NA)  
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 73% (68, 78), 24 mēnešiem: 64% (59, 69), 36 mēnešiem: 58% (52, 63),  
60 mēnešiem: 52% (46, 57) un 90 mēnešiem: 48% (42, 53)
- △— Nivolumabs (notikumi: 182/316), mediāna un 95% TI: 36,93 mēneši (28,25; 58,71.)  
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 74% (69;79), 24 mēnešiem: 59% (53, 64), 36 mēnešiem: 52% (46; 57),  
60 mēnešiem: 44% (39; 50) un 90 mēnešiem: 42% (36, 47)
- Ipilimumabs (notikumi: 235/315), mediāna un 95% TI: 19,94 mēneši (16,85, 24,61)  
OS rādītājs un 95% TI pēc 12 mēnešiem: 67% (61, 72), 24 mēnešiem: 45% (39, 50), 36 mēnešiem: 34% (29, 39),  
60 mēnešiem: 26% (22, 31) un 90 mēnešiem: 22% (18, 27)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,53 (0,44; 0,65);

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,84 (0,68; 1,04)

**6. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 5% robežvērtība (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods**  
**PD-L1 ekspresijas līmenis < 5%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

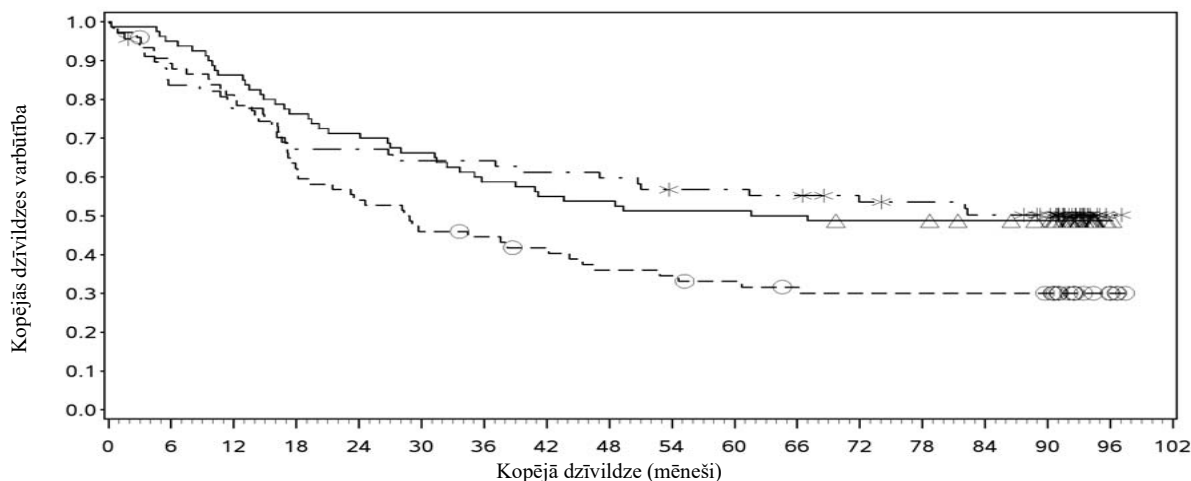
- \*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 109/210), mediāna un 95% TI: 65,94 (32,72, N.A.)
- △— Nivolumabs (gadījumi: 121/208), mediāna un 95% TI: 35,94 mēnešiem (23,06; 60,91)
- Ipilimumabs (gadījumi: 157/202), mediāna un 95% TI: 18,40 mēnešiem (13,70; 22,51)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumabs salīdzinājuma ar ipilimumabu - RA (95% TI): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,83 (0,64; 1,07)

**PD-L1 ekspresijas līmenis ≥ 5%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

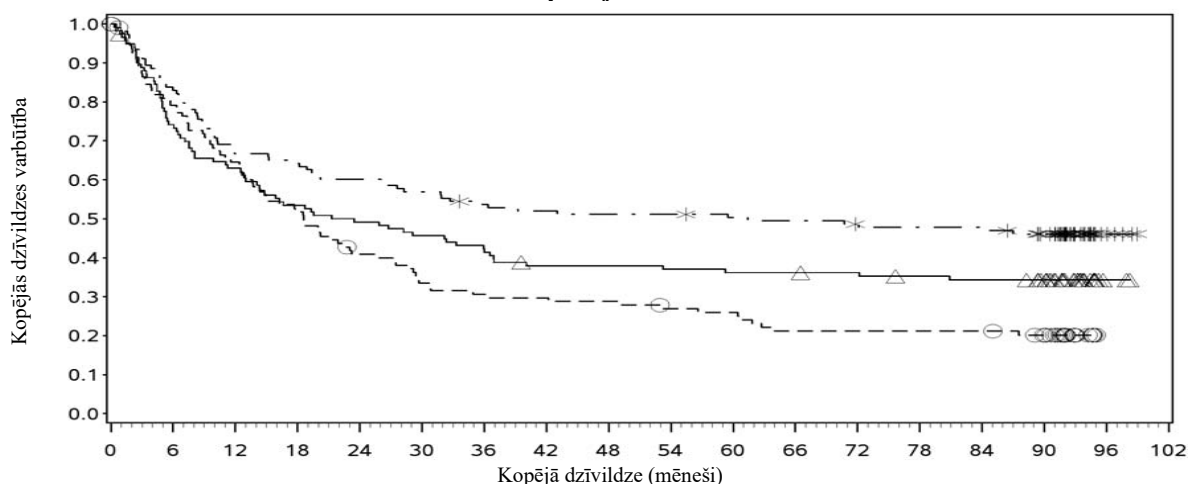
- \*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 33/68), mediāna un 95% TI: N.A. (39,06, NA)
- △— Nivolumabs (gadījumi: 41/80), mediāna un 95% TI 64,28 mēnešiem (33,64; NA)
- Ipilimumabs (gadījumi: 51/75), mediāna un 95% TI: 28,88 mēnešiem (18,10; 44,16)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,61 (0,39; 0,94)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,61 (0,41; 0,93)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,99 (0,63; 1,57)

**7. attēls. Kopējā dzīvildze pēc PD-L1 ekspresijas: 1% robežvērtība (CA209067) - vismaz 90 mēnešus novērošanas periods**  
**PD-L1 ekspresijas līmenis < 1%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumabs

117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumabs

113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 66/123), mediāna un 95% TI: 61,44 (26,45, N.A.)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 76/117), mediāna un 95% TI: 23,46 mēnešiem (13,01; 36,53)

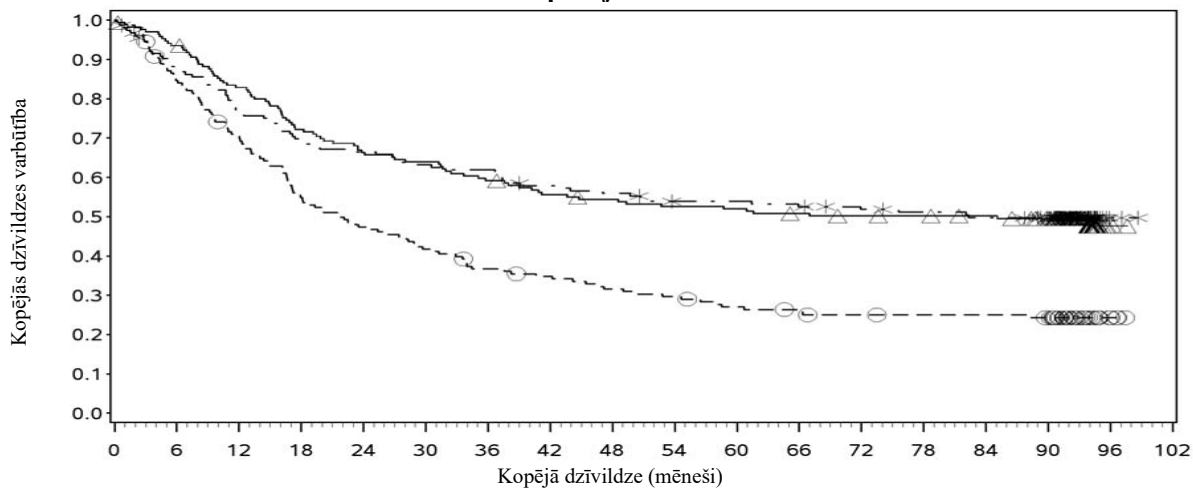
---○--- Ipilimumabs (gadījumi: 87/113), mediāna un 95% TI: 18,56 mēnešiem (13,67; 23,20)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 0,71 (0,51; 0,99)

**PD-L1 ekspresijas līmenis > 1%**



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Nivolumabs

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

Ipilimumabs

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

---\*--- Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija (gadījumi: 76/155), mediāna un 95% TI: 82,30 (39,06, N.A.)

—△— Nivolumabs (gadījumi: 86/171), mediāna un 95% TI: 85,09 mēnešiem (39,00, NA)

---○--- Ipilimumabs (gadījumi: 121/164), mediāna un 95% TI: 21,49 mēnešiem (16,85; 29,08)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumabs, salīdzinot ar ipilimumabu, – RA (95% TI): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumaba un ipilimumaba kombinācija, salīdzinot ar nivolumabu, – RA (95% TI): 1,01 (0,74; 1,37)

**Minimālais novērošanas laiks ORR analīzei bija 90 mēneši. Dati par atbildes reakciju ir apkopoti 10. tabulā.**

**10. tabula. Objektīva atbildes reakcija (CA209067)**

	<b>nivolumabs + ipilimumabs (n = 314)</b>	<b>nivolumabs (n = 316)</b>	<b>ipilimumabs (n = 315)</b>
<b>Objektīva atbildes reakcija</b>	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% TI)	(52,6, 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9, 23,8)
Izredžu attiecība (salīdzinājumā ar ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95% TI)	(4,38, 9,22)	(2,49; 5,16)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabila slimība (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>			
Mediāna (diapazons), mēneši	NA (69,1-N.A)	90,8 (45,7-N.A)	19,3 (8,8-47,4)
Proporcija, ja ilgums ir ≥ 12 mēneši	68%	73%	44%
Proporcija, ja ilgums ir ≥ 24 mēneši	58%	63%	30%
<b>ORR (95% TI) atbilstoši audzēja PD-L1 ekspresijai</b>			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4, 72) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

Salīdzinot ar ipilimumaba monoterapijas grupu, abās nivolumaba grupās tika novērots būtisks PFS un OS rādītāju uzlabojums un labāki ORR rādītāji. Novērotie PFS rezultāti pēc 18 mēnešus ilga novērošanas perioda un ORR un OS rezultāti pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda bija atbilstoši dažādās pacientu apakšgrupās, tai skaitā dalot pēc funkcionālo spēju statusa saskaņā ar ECOG klasifikāciju, BRAF statusa, M stadijas, vecuma, metastāzēm galvas smadzenēs anamnēzē un sākotnējā LDH līmeņa. Šis novērojums ar OS rezultātiem saglabājās vismaz 90 mēnešu novērošanas laikā.

Tam 131 pacientam, kuram šī kombinētā terapija tika pārtraukta nevēlamo blakusparādību dēļ pēc 28 mēnešus ilga novērošanas perioda, ORR bija 71% (93/131), turklāt 20% pacientu (26/131) tika panākta pilnīga atbildes reakcija, bet OS mediāna netika sasniegta.

Salīdzinot ar ipilimumabu, abās nivolumaba grupās neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa tika pierādīti labāki objektīvas atbildes reakcijas rādītāji. Salīdzinot ar nivolumaba monoterapiju, nivolumaba un ipilimumaba kombinētās terapijas grupā novēroja labākus ORR rādītājus neatkarīgi no

audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa (10. tabula) pēc 90 mēnešus ilga novērošanas perioda, un labākie kopējie pilnīgas atbildes reakcijas rādītāji korelēja ar labākiem dzīvildzes rādītājiem.

Pēc 90 mēnešus ilga novērošanas perioda atbildes reakcijas ilguma mediāna pacientiem ar  $\geq 5\%$  PD-L1 ekspresijas līmeni audzējā kombinētās terapijas grupā bija 78,19 mēneši (diapazons: 18,07-NA), nivolumaba monoterapijas grupā bija 77,21 mēnesis (diapazons: 26,25-NA), bet ipilimumaba grupā tā bija 31,28 mēneši (diapazons: 6,08-NA). Pacientiem ar  $< 5\%$  PD-L1 ekspresijas līmeni audzējā atbildes reakcijas ilguma mediāna kombinētās terapijas grupā nebija sasniegta (diapazons: 61,93-NA), nivolumaba monoterapijas grupā tā bija 90,84 mēneši (diapazons: 50,43-NA), bet ipilimumaba grupā tā bija 19,25 mēneši (diapazons: 5,32-47,44).

Apsverot piemērojamos audzēja atbildes reakcijas un PFS un OS vērtēšanas kritērijus, nav iespējams skaidri noteikt viennozīmīgas PD-L1 ekspresijas robežvērtības. Pētnieciskās analizēs ar vairākiem mainīgajiem iegūtie rezultāti liecina, ka dzīvildzi var ietekmēt pacienta un audzēja īpašības (funkcionālo spēju statuss pēc ECOG sistēmas, M stadija, sākotnējais LDH līmenis, BRAF mutāciju statuss, PD-L1 statuss un dzimums).

#### Efektivitāte atkarībā no BRAF statusa:

Pēc 90 mēnešus ilga novērošanas perioda PFS mediāna ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā randomizētajiem pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un pacientiem ar savvaļas tipa BRAF bija attiecīgi 16,76 mēneši (95% TI: 8,28, 32,0) un 11,17 mēneši (95% TI: 7,0, 19,32), turpretī nivolumaba monoterapijas grupā PFS mediāna bija attiecīgi 5,62 mēneši (95% TI: 2,79, 9,46) un 8,18 mēneši (95% TI: 5,13, 19,55). Pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju un savvaļas tipa BRAF, kuri tika randomizēti ipilimumaba monoterapijai, PFS mediāna attiecīgi bija 3,09 mēneši (95% TI: 2,79; 5,19) un 2,83 mēneši (95% TI: 2,76; 3,06).

Pēc 90 mēnešus ilga novērošanas perioda ORR rādītāji ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā randomizētajiem pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un pacientiem ar savvaļas tipa BRAF bija attiecīgi 67,0% (95% TI: 57,0, 75,9; n = 103) un 54,0% (95% TI: 47,1, 60,9; n = 211), turpretī nivolumaba monoterapijas grupā ORR bija attiecīgi 37,87% (95% TI: 28,2, 48,1; n = 98) un 48,2% (95% TI: 41,4, 55,0; n = 218). Ipilimumaba monoterapijas grupā randomizētajiem pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un pacientiem ar savvaļas tipa BRAF ORR rādītājs bija attiecīgi 23,0% (95% TI: 15,2, 32,5; n = 100) un 17,2% (95% TI: 12,4, 22,9; n = 215).

Pēc 90 mēnešu novērošanas pacientiem ar BRAF[V600] pozitīvu mutāciju OS mediāna netika sasniegta kombinētajā grupā, bet nivolumaba monoterapijas grupā tā bija 45,5 mēneši. Ipilimumaba monoterapijas grupā OS mediāna pacientiem ar BRAF [V600] mutācijām bija 24,6 mēneši. Pacientiem ar savvaļas tipa BRAF OS mediāna bija 39,06 mēneši kombinētās terapijas grupā, 34,37 mēneši nivolumaba monoterapijas grupā un 18,5 mēneši ipilimumaba monoterapijas grupā. OS RA ipilimumaba un nivolumaba kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar nivolumaba monoterapiju bija 0,66 (95% TI: 0,44, 0,98) pacientiem ar BRAF[V600] mutācijām un 0,95 (95% TI: 0,74, 1,22) pacientiem ar savvaļas tipa BRAF.

#### Randomizēts 2. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ipilimumabu (CA209069)

Pētījums CA209069 bija randomizēts, dubultmaskēts 2. fāzes pētījums, kurā nivolumaba un ipilimumaba kombinēto terapiju salīdzināja ar ipilimumaba monoterapiju 142 pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu; iekļaušanas kritēriji bija līdzīgi kā pētījumā CA209067, un primārajā analizē tika iekļauti dati par melanomas pacientiem ar savvaļas tipa BRAF (77% pacientu). ORR pētnieka vērtējumā bija 61% (95% TI: 48,9, 72,4) kombinētās terapijas grupā (n = 72) un 11% (95% TI: 3,0, 25,4) ipilimumaba grupā (n = 37). Prognozējamie 2 un 3 gadu OS rādītāji bija attiecīgi 68% (95% TI: 56, 78) un 61% (95% TI: 49, 71) kombinētās terapijas grupā (n = 73) un 53% (95% TI: 36, 68) un 44% (95% TI: 28, 60) ipilimumaba grupā (n = 37).

## Nieru šūnu karcinoma (NŠK)

### Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu salīdzinātu ar sunitinibu (CA209214)

Ipilimumaba 1 mg/kg un nivolumaba 1 mg/kg kombinētās terapijas drošums un efektivitāte progresējušas/metastātiskas NŠK ārstēšanā tika vērtēts randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA209214). Pētījumā tika iekļauti pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar iepriekš neārstētu, progresējušu vai metastātisku nieru šūnu karcinomu ar gaišo šūnu komponenti. Primārā efektivitātes populācija ietvēra vidēja/augsta riska pacientus ar vismaz vienu vai vairākiem no 6 prognostiskajiem riska faktoriem, atbilstoši Starptautiskās metastātiskas RCC datubāzes konsorcijs (IMDC) kritērijiem (mazāk nekā gadu no sākotnējās nieru šūnu karcinomas diagnozes līdz randomizācijai, Karnofsky veiktspējas statuss < 80%, hemoglobīns zemāks par normas apakšējo robežu, koriģētais kalcījs, kas ir lielāks par 10 mg/dL, trombocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu un absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pārsniedz normas augšējo robežu). Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar Karnofsky veiktspējas statusu < 70% un pacienti ar anamnēzē vai vienlaicīgi esošām metastāzēm smadzenēs, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Pacientus stratificēja pēc IMDC prognostiska novērtējuma un reģiona.

Pētījumā tika randomizēti 1 096 pacienti, no kuriem 847 pacientiem bija vidēja vai augsta riska pakāpes NŠK un kuri saņēma vai nu 1 mg/kg ipilimumaba (n = 425), kas tika ievadīts intravenozi 30 minūtes kombinācijā ar nivolumabu, kas tika ievadīts intravenozi vairāk nekā 60 minūtes ik pēc 3 nedēļām 4 devas, kam sekoja 3 mg/kg nivolumaba monoterapija ik pēc 2 nedēļām vai sunitinibs (n = 422) 50 mg dienā, lietojot to perorāli 4 nedēļas, pēc tam 2 nedēļas izlaižot, katru ciklu. Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr vien bija vērojams klīniskais ieguvums, vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Pirmie audzēja novērtējumi tika veikti 12 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam ik pēc 6 nedēļām pirmo gadu, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz progresēšanai vai terapijas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Ārstēšana pēc pētnieka novērotas slimības progresēšanas, kas definēta saskaņā ar RECIST 1.1 versiju, bija atļauta, ja pacients saņēma klīnisku ieguvumu un saskaņā ar pētnieka vērtējumu. Primārais efektivitāti raksturojošais rezultāts bija OS, ORR un PFS ko noteica neatkarīgā, maskētā režīmā organizētā centrālā pārbaudē (BICR) vidēja vai augsta riska pacientu vidū.

Sākotnējie raksturlielumi abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 21-85 gadi), 38% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 8% pacientu ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija vīrieši (73%) un baltās rases (87%), un 31% un 69% pacientu sākotnējais KPS bija attiecīgi 70-80% un 90-100%. Laika mediāna no sākotnējās diagnozes līdz randomizācijai bija 0,4 gadi gan 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijas ar 3 mg/kg nivolumabu grupā, gan sunitiniba grupā. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 7,9 mēneši (robežās: 1 diena - 21,4<sup>+</sup> mēneši) ar ipilimumabu un nivolumabu ārstētiem pacientiem un 7,8 mēneši (robežās: 1 diena - 20,2<sup>+</sup> mēneši) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem. 29% pacientu ipilimumaba lietošana kopā ar nivolumabu tika turpināta pēc progresēšanas.

Efektivitātes rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem ir attēloti 11. tabulā (primārā analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 17,5 mēneši un ar minimālo novērošanas ilgumu 60 mēneši) un 8. attēlā (minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši).

OS rezultāti papildus aprakstošajā analīzē, kas tika veikta pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas, liecina, ka iznākumi atbilst sākotnējai primārajai analīzei.

**11. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti vidēja/augsta riska pacientiem (CA209214)**

	<b>nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)</b>	<b>sunitinibs (n = 422)</b>
<b>Primārā analīze</b> vismaz 17,5 mēnešus ilga novērošana		
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Gadījumi	140 (33%)	188 (45%)
Riska attiecība <sup>a</sup>		0,63
99,8% TI		(0,44; 0,89)
p-vērtība <sup>b, c</sup>		< 0.0001
Mediāna (95% TI)	NA (28,2; NA)	25,9 (22,1, NA)
Rādītājs (95% TI)		
Pēc 6 mēnešiem	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Pēc 12 mēnešiem	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riska attiecība <sup>a</sup>		0,82
99,1% TI		(0,64; 1,05)
p-vērtība <sup>b,h</sup>		0,0331
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
<b>Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)</b>		
(95% TI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Atšķirība ORR (95% TI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)
p-vērtība <sup>e,f</sup>		< 0.0001
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabila slimība (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
<b>Mediānais atbildes reakcijas ilgums<sup>g</sup></b>		
Mēneši (diapazons)	NA (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )	18,17 (1,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> )
<b>Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai</b>		
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9; -11,3)	3,0 (0,6; -15,0)
<b>Atjaunināta analīze*</b> vismaz 60 mēnešus ilga novērošana		
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Gadījumi	242 (57%)	282 (67%)
Riska attiecība <sup>a</sup>		0,68
95% TI		(0,58; 0,81)
Mediāna (95% TI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Rādītājs (95% TI)		
Pēc 24 mēnešiem	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
Pēc 36 mēnešiem	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
Pēc 48 mēnešiem	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
Pēc 60 mēnešiem	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	<b>nivolumabs + ipilimumabs (n = 425)</b>	<b>sunitinibs (n = 422)</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Riska attiecība <sup>a</sup>		0,73
95% TI		(0,61; 0,87)
Mediāna (95% TI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
<b>Apstiprināta objektīva atbildes reakcija (BICR)</b>		
(95% TI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Atšķirība ORR (95% TI) <sup>d,e</sup>	16,2 (10,0; 22,5)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabila slimība (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
<b>Mediānais atbildes reakcijas ilgums<sup>g</sup></b>		
Mēneši (diapazons)	NA (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai</b>		
Mēneši (diapazons)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

<sup>a</sup> Atvasināts no stratificētā proporcionālā riska modeļa.

<sup>b</sup> Atvasināts no stratificētā *log-rank* testa rezultātiem.

<sup>c</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar alfa 0,002, lai sasniegtu statistisku nozīmību.

<sup>d</sup> Strata koriģētā starpība.

<sup>e</sup> Pamatojoties uz stratificēto *DerSimonian-Laird* testu.

<sup>c</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar alfa 0,001, lai sasniegtu statistisku nozīmību.

<sup>g</sup> Aprēķināts, izmantojot Kaplan-Meier metodi.

<sup>c</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar alfa 0,009, lai sasniegtu statistisku nozīmību.

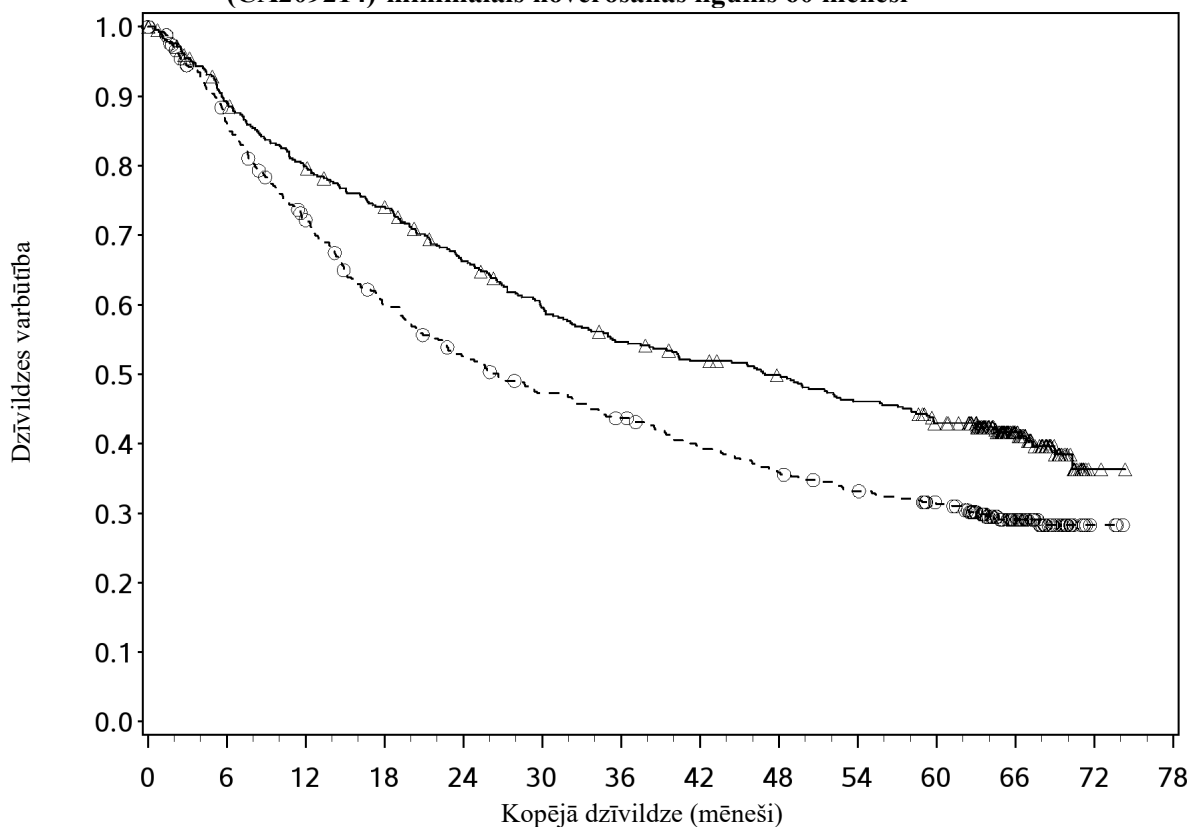
<sup>+,+</sup> Apzīmē cenzētu novērojumu.

NA = nav attiecināms.

\* Aprakstošā analīze balstīta uz datu ievākšanas beigu datumu: 2021. gada 26. februāris.



8. attēls. Kaplan-Meijera OS līknes pacientiem ar vidēju vai augstu riska pakāpi (CA209214)-minimālais novērošanas ilgums 60 mēneši



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

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

—△— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 242/425), mediāna un 95,0% TI: 46,95 (35,35; 57,43)  
 ---○--- Sunitinibs (gadījumi: 282/422), mediāna un 95,0% TI: 26,64 (22,08; 33,54)

Atjaunināta aprakstoša OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem novērošanas periods bija vismaz 24 mēneši. Šīs analīzes laikā riska attiecība bija 0,66; (99,8% TI 0,48-0,91) ar 166/425 gadījumiem kombinētajā grupā un 209/422 gadījumiem sunitiniba grupā. Vidēja un augsta riska pacientiem OS ieguvumu novēroja ipilimumaba kombinācijas ar nivolumabu grupā, salīdzinot ar sunitinibu, neatkarīgi no audzēja PD L1 ekspresijas. OS mediāna audzējiem ar PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$  netika sasniegta ipilimumaba kombinācijas ar nivolumabu grupā, un bija 19,61 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,52; 95% TI: 0,34; 0,78). Audzējiem ar PD-L1 ekspresiju  $< 1\%$  OS mediāna bija 34,7 mēneši ipilimumaba kombinācijas ar nivolumabu grupā un 32,2 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,70; 95% TI: 0,54; 0,92).

CA209214 pētījumā randomizēja arī 249 pacientus ar labvēlīgu riska pakāpi pēc IMDC kritērijiem ipilimumaba un nivolumaba grupā (n = 125) vai sunitiniba grupā (n = 124). Šie pacienti netika vērtēti kā daļa no primārās efektivitātes populācijas. Pēc vismaz 24 mēnešus ilgas novērošanas OS pacientiem ar labvēlīgu riska pakāpi, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu riska attiecība salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, bija 1,13 (95% TI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Pēc vismaz 60 mēnešus ilgas novērošanas OS RA bija 0,94 (95% TI: 0,65; 1,37).

Nav datu par ipilimumaba lietošanu kombinācijā ar nivolumabu pacientiem ar tikai ne gaišo šūnu histoloģiju pirmās līnijas NŠK gadījumā.

CA209214 pētījumā pacienti  $\geq 75$  gadu vecumā bija 8% no visiem vidējā/augsta riska pacientiem, un ipilimumaba un nivolumaba kombinācija šajā apakšgrupā uzrādīja skaitliski mazāku ietekmi uz OS salīdzinot ar kopējo populāciju (HR 0,97, 95% TI: 0,48, 1,95) ar vismaz 17,5 mēnešus ilgu

novērošanas periodu. Ņemot vērā šīs apakšgrupas mazo izmēru, no šiem datiem nevar izdarīt galīgus secinājumus.

*Pirmās izvēles terapija nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai*

Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un 2 platīna bāzes ķīmijterapijas cikliem salīdzinājumā ar 4 platīna bāzes ķīmijterapijas cikliem (CA2099LA)

Ipilimumaba 1 mg/kg ik pēc 6 nedēļām, nivolumaba 360 mg ik pēc 3 nedēļām un 2 platīna bāzes ķīmijterapijas ciklu kombinētās terapijas drošumu un efektivitāti vērtēja randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā (CA2099LA). Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti (no 18 gadu vecuma) ar histoloģiski apstiprinātu neplakanšūnu vai plakanšūnu IV stadijas vai recidivējošu NSSPV (atbilstoši Plaušu vēža izpētes starptautiskās asociācijas 7. klasifikācijai), ECOG veiktspējas statusu 0 vai 1, kuri iepriekš nebija saņēmuši terapiju vēža ārstēšanai (t. sk. ar EGFR un ALK inhibitoriem). Pacienti tika iesaistīti pētījumā neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar sensibilizējošām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām, aktīvām (neārstētām) metastāzēm galvas smadzenēs, karcinomatozu meningītu, aktīvu autoimūnu slimību vai medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija. Pacienti ar ārstētām metastāzēm galvas smadzenēs bija piemēroti pētījumam, ja ne mazāk kā 2 nedēļas pirms iesaistīšanas viņiem bija atjaunojies neiroloģiskais sākumstāvoklis un ja viņi vai nu nelietoja kortikosteroīdus, vai arī lietoja tos stabilā vai mazināmā devā, kas atbilda < 10 mg prednizona ekvivalentu dienā. Randomizācija tika stratificēta atkarībā no histoloģijas (plakanšūnu vai neplakanšūnu audzējs), audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa ( $\geq 1\%$  vai  $< 1\%$ ) un pacienta dzimuma (vīriešu vai sieviešu dzimums).

Kopumā tika randomizēti 719 pacienti, lai saņemtu vai nu ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un platīna bāzes ķīmijterapiju (n = 361), vai platīna bāzes ķīmijterapiju (n = 358). Pacienti grupā, kurā lietoja ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un platīna bāzes ķīmijterapiju, saņēma 1 mg/kg ipilimumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām kombinācijā ar 360 mg nivolumaba intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām un platīna bāzes ķīmijterapiju, ko 2 ciklos lietoja ik pēc 3 nedēļām. Pacienti ķīmijterapijas grupā saņēma platīna bāzes ķīmijterapiju, ko lietoja 4 ciklos ik pēc 3 nedēļām; pacienti ar neplakanšūnu vēzi varēja saņemt izvēles uzturošo terapiju ar pemetreksedu.

Platīna bāzes ķīmijterapija ietvēra karboplatīnu (AUC 5 vai 6) un pemetreksedu 500 mg/m<sup>2</sup>; vai cisplatīnu 75 mg/m<sup>2</sup> un pemetreksedu 500 mg/m<sup>2</sup> neplakanšūnu NSSPV ārstēšanai; vai karboplatīnu (AUC 6) un paklitakselu 200 mg/m<sup>2</sup> plakanšūnu NSSPV ārstēšanai.

Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 24 mēnešu garumā. Ja pacienta stāvoklis bija klīniski stabils un pētnieks uzskatīja, ka pacientam ir klīnisks ieguvums, terapiju varēja turpināt arī pēc slimības progresēšanas. Pacienti, kuriem kombinēto terapiju pārtrauca ar ipilimumabu saistāmu nevēlamu blakusparādību dēļ, varēja turpināt saņemt nivolumaba monoterapiju. Audzēja novērtējumu pēc pirmās pētījuma zāļu saņemšanas veica ik pēc 6 nedēļām pirmo 12 mēnešu laikā, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai pētījuma terapijas pārtraukšanai.

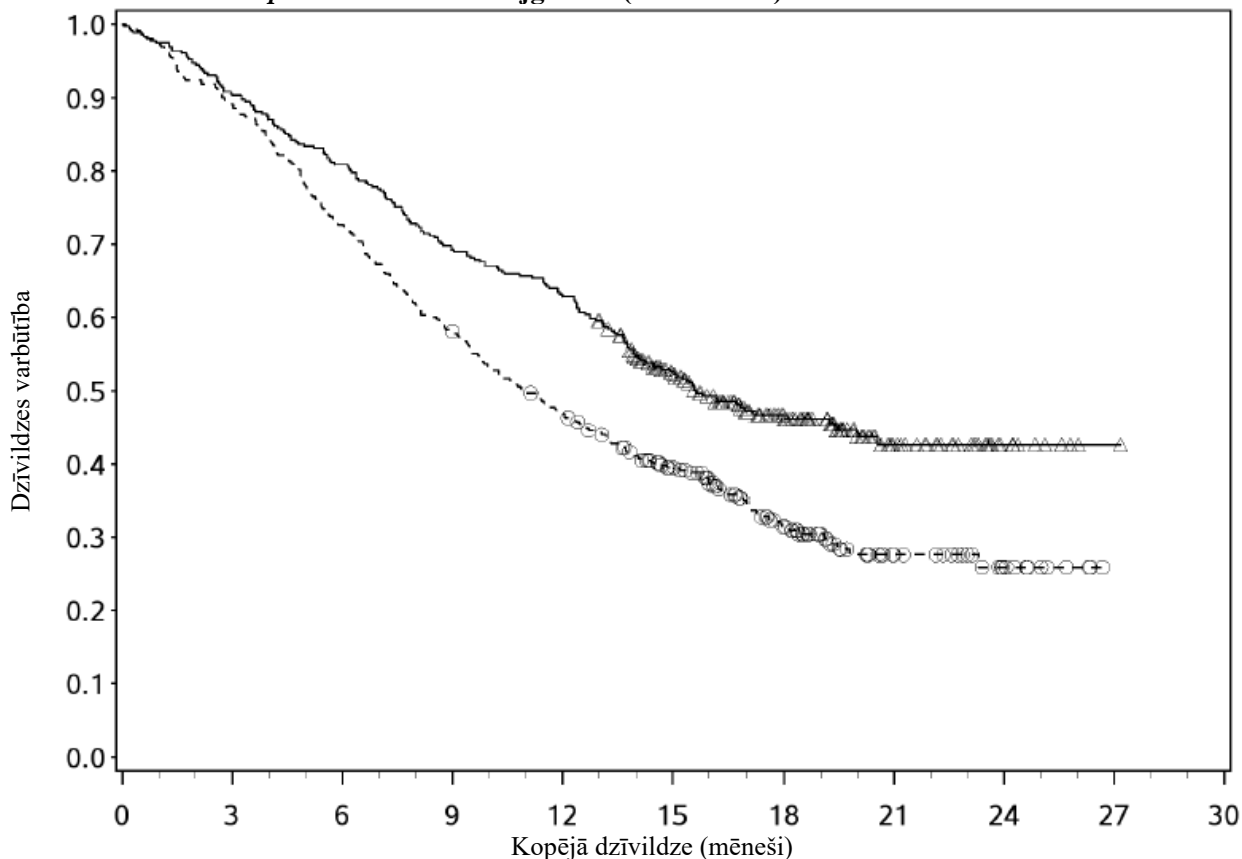
CA2099LA sākotnējie raksturlielumi kopumā bija sabalansēti starp visām ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 26-86 gadi), 51% pacientu bija  $\geq 65$  gadus veci, un 10% pacientu  $\geq 75$  gadus veci. Lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei (89%) un bija vīriešu dzimuma (70%). Sākotnējais ECOG veiktspējas statuss bija 0 (31%) vai 1 (68%), 57% pacientu bija PD-L1  $\geq 1\%$  un 37% bija PD-L1  $< 1\%$ , 31% bija plakanšūnu audzējs, bet 69% bija neplakanšūnu histoloģija, 17% bija metastāzes galvas smadzenēs, un 86% bija bijušie vai pašreizējie smēķētāji. Nevienam pacientam iepriekš nebija saņemis imūnterapiju.

CA2099LA primārais efektivitātes rādītājs bija OS. Papildu efektivitātes rādītāji bija PFS, ORR un atbildes reakcijas ilgums, ko vērtēja pēc BICR.

Šī pētījuma starprezultātu definētās starpanalīzes laikā pēc 351 gadījuma novērošanas (tika analizēti 87% no galīgajai analīzei paredzētajiem gadījumiem) ir konstatēts, ka salīdzinājumā ar izmantoto monoķīmijterapiju uz platīna bāzes ipilimumaba, nivolumaba un ķīmijterapijas uz platīna bāzes kombinācijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās OS, PFS un ORR. Minimālais novērošanas ilgums OS analīzei bija 8,1 mēnesis.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 9. attēlā (atjaunināta OS analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 12,7 mēneši) un 12. tabulā (primārā analīze ar minimālo novērošanas ilgumu 8,1 mēnesis). Atjaunināta efektivitātes analīze tika veikta, kad visiem pacientiem minimālais novērošanas periods bija vismaz 12,7 mēneši (skatīt 9. attēlu). Šīs analīzes laikā OS riska attiecība bija 0,66 (95% TI: 0,55, 0,80) un PFS riska attiecība bija 0,68 (95% TI: 0,57, 0,82).

9. attēls. *Kaplan-Meier OS izklājgrafiki (CA2099LA)*



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Ķīmijterapija

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumabs + ipilimumabs + ķīmijterapija (notikumi: 190/361), mediāna un 95% TI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Ķīmijterapija (gadījumi: 242/358), mediāna un 95% TI: 10,91 (9,46; 12,55)

**12. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti (CA2099LA)**

	ipilimumabs + nivolumabs + ķīmijterapija (n = 361)	ķīmijterapija (n = 358)
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Gadījumi	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riska attiecība (96,71% TI) <sup>a</sup>		0,69 (0,55; 0,87)
Stratificētā log-rank p-vērtība <sup>b</sup>		0,0006
Mediāna (mēneši) (95% TI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Biezums (95% TI) pēc 6 mēnešiem	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Riska attiecība (97,48% TI) <sup>a</sup>		0,70 (0,57; 0,86)
Stratificētā log-rank p-vērtība <sup>c</sup>		0,0001
Mediāna (mēneši) <sup>d</sup> (95% TI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Biezums (95% TI) pēc 6 mēnešiem	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
<b>Kopējais atbildes reakcijas biežums<sup>e</sup></b>		
(95% TI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratificētā CMH testa p-vērtība <sup>f</sup>		0,0003
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>		
Mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>d</sup>	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% ar ilgumu ≥ 6 mēnešiem <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

<sup>b</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,0329 šai starpanalīzei.

<sup>c</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,0252 šai starpanalīzei.

<sup>d</sup> *Kaplan-Meier* prognostiskā vērtība.

<sup>e</sup> Daļa ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju; TI balstīts uz *Clopper* un *Pearson* metodi.

<sup>f</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,025 šai starpanalīzei.

<sup>g</sup> Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* prognostisko atbildes reakcijas ilgumu.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Turpmāk sistēmisku terapiju kombinētās terapijas un ķīmijterapijas grupās saņēma attiecīgi 28,8% un 41,1% pacientu. Turpmāk imūnterapiju (tai skaitā pret PD-1 vai PD-L1 vērstus līdzekļus, anti-CTLA-4 antivielas) kombinētās terapijas un ķīmijterapijas grupās saņēma attiecīgi 3,9%, un 27,9% pacientu.

Pētījumā CA2099LA apakšgrupu aprakstošajā analīzē par ķīmijterapiju tika pierādīts OS ieguvums pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju - pacientiem ar plakanšūnu histoloģiju (RA [95% TI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) un pacientiem ar ne-plakanšūnu histoloģiju (RA [95% TI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

13. tabulā ir efektivitāti raksturojošo OS, PFS un ORR rezultātu kopsavilkums iepriekš noteiktajās apakšgrupu analīzēs atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas.

**13. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas (CA2099LA)**

	ipilimumabs + nivolumabs + ķīmijterapija	ķīmijte- rapija	ipilimumabs + nivolumabs + ķīmijterapija	ķīmijte- rapija	Ipilimumabs ( <i>ipilimumab</i> ) + nivolumabs + ķīmijterapija	ķīmijte- rapija	Ipilimumabs ( <i>ipilimumab</i> ) + nivolumabs + ķīmijterapija	ķīmijte- rapija
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% līdz 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>	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 riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Riska attiecība, pamatojoties uz nestratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

Kopumā pētījumā CA2099LA piedalījās 70 pacienti ≥ 75 gadu vecumā ar NSŠPV (37 pacienti ipilimumaba, nivolumaba un ķīmijterapijas kombinācijas grupā un 33 pacienti ķīmijterapijas grupā). Šajā pētījuma apakšgrupā ipilimumabam kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju novērotā RA attiecībā uz OS bija 1,36 (95% TI: 0,74; 2,52), bet RA attiecībā uz PFS bija 1,12 (95% TI: 0,64; 1,96). Ipilimumaba, lietota kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju, grupā ORR bija 27,0%, bet ķīmijterapijas grupā tas bija 15,2%. Četrdesmit trīs procentiem pacientu ≥ 75 gadu vecumā terapija ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju tika pārtraukta. Dati par ipilimumaba, lietota kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju, efektivitāti un drošumu šajā populācijā ir ierobežoti.

Apakšgrupu analīzē novēroja mazāku dzīvildzes ieguvumu ar ipilimumaba kombināciju ar nivolumabu un ķīmijterapiju salīdzinājumā ar ķīmijterapiju pacientiem, kuri nekad nebija bijuši smēķētāji. Tomēr, ņemot vērā nelielu pacietu skaitu, no šiem datiem nevar izdarīt konkrētus secinājumus.

#### Ļaundabīga pleiras mezotelioma

##### Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (CA209743)

Ipilimumaba drošums un efektivitāte, lietojot 1 mg/kg katru 6. nedēļu kombinācijā ar nivolumabu 3 mg/kg katru 2. nedēļu, tika izvērtēta nemaskētā nejaušinātā 3. fāzes pētījumā (CA209743). Pētījumā tika iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti ar histoloģiski apstiprinātu un vēl neārstētu ļaundabīgu pleiras mezoteliomu ar epiteloīdu vai neepiteloīdu histoloģiju, vispārējā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1 pēc ECOG, kuri 14 dienu laikā pirms pirmās pētāmo zāļu devas saņemšanas nebija saņēmuši paliatīvu staru terapiju. Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no audzēja PD-L1 statusa.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar primitīvu vēderplēves, perikarda, sēklinieku vai sēklinieku serozā apvalka mezoteliomu, intersticiālu plaušu slimību, aktīvu autoimūnu slimību, patoloģijām, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnterapija, un ar metastāzēm galvas smadzenēs, ja vien nebija izdarīta ķirurģiska rezekcija vai veikta sterotaksiska staru terapija un trīs mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā nebija notikusi evolūcija. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja histoloģiskajiem rādītājiem (epiteloīds salīdzinājumā ar sarkomatoīdu vai jauktas histoloģijas apakštipa) un dzimuma (vīrieši salīdzinājumā ar sievietēm).

Pavisam tika randomizēti 605 pacienti, lai saņemtu vai nu ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (n = 303) vai ķīmijterapiju (n = 302). Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupas pacienti ne ilgāk kā 2 gadus ik pēc 6 nedēļām 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā saņēma 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 3 mg/kg nivolumaba 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām. Ķīmijterapijas grupas pacienti saņēma ne vairāk kā 6 ķīmijterapijas ciklus (katra cikla

ilgums bija 21 diena). Ķīmijterapijai tika izmantots cisplatīns pa 75 mg/m<sup>2</sup> un pemetrekseds pa 500 mg/m<sup>2</sup> vai karboplatīns 5 AUC un pemetrekseds pa 500 mg/m<sup>2</sup>.

Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Ja pacienta stāvoklis bija klīniski stabils un pētnieks uzskatīja, ka pacientam ir klīnisks ieguvums, terapiju varēja turpināt arī pēc slimības progresēšanas. Pacientiem, kuriem kombinēto terapiju pārtrauca ar ipilimumabu saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ, bija atļauts turpināt saņemot nivolumaba monoterapiju. Audzēja novērtējumu pēc pirmās pētījuma zāļu saņemšanas veica ik pēc 6 nedēļām pirmo 12 mēnešu laikā, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanai.

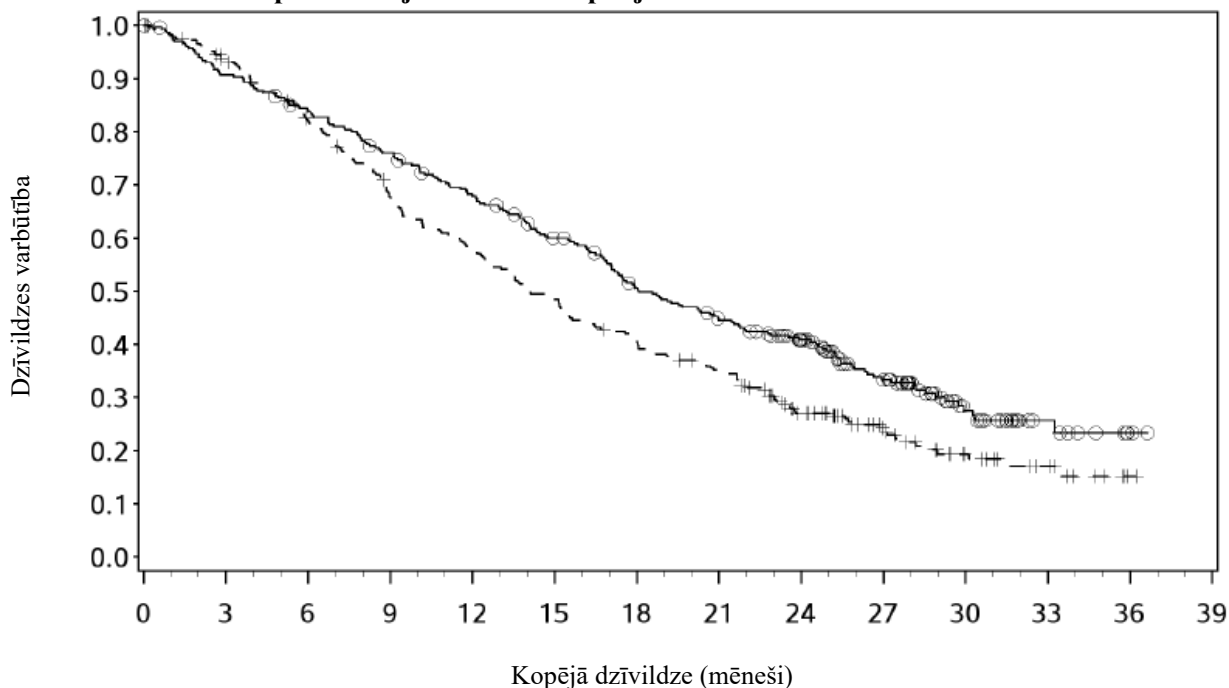
Pētījumā CA209743 pacientu sākotnējās īpašības visās terapijas grupās kopumā bija līdzīgas. Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: 25-89 gadi), 72% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un 26% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Vairums (85%) pacientu bija baltādaini un vīrieši (77%). Pētījuma sākumā vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija 0 (40%) vai 1 (60%), 80% pacientu PD-L1 bija ≥ 1%, 20% pacientu PD-L1 bija < 1%, 75% pacientu audzējs bija epiteloīds, un 25% pacientu audzējs bija neepiteloīds.

Pētījumā CA209743 primārais efektivitātes rādītājs bija OS. Galvenie sekundārie efektivitātes rādītāji bija PFS, ORR un atbildes reakcijas ilgums, ko vērtēja pēc BICR, izmantojot modificētos RECIST kritērijus pleiras mezoteliomas ārstēšanai. Aprakstošās analīzes rezultāti par šiem sekundārajiem mērķa kritērijiem ir parādīti 14. tabulā.

Šī pētījuma starprezultātu definētās analīzes laikā pēc 419 gadījumu novērošanas (tika analizēti 89% no galīgajai analīzei paredzētajiem gadījumiem) ir novērots, ka salīdzinājumā ar ķīmijterapijas izmantošanu ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas lietošanai randomizētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās OS. Minimālais OS novērošanas ilgums bija 22 mēneši.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 10. attēlā un 14. tabulā.

10. attēls. Kaplana-Meijera OS līknes pētījumā CA209743



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Nivolūmab + ipilimumab

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

Ķīmijterapija

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

—○— Nivolūmab + ipilimumab (gadījumi: 200/303), mediāna un 95% TI: 18,07 (16,82; 21,45).

---+--- Ķīmijterapija (gadījumi: 219/302), mediāna un 95% TI: 14,09 (12,45; 16,23)

14. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā CA209743

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	ķīmijterapija (n = 302)
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Gadījumi	200 (66%)	219 (73%)
Riska attiecība (96.6% TI) <sup>a</sup>		0,74 (0,60, 0,91)
Stratificētā <i>l</i> Log-rank p-vērtība <sup>b</sup>		0,002
Mediāna (mēneši) <sup>c</sup> (95% TI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Sastopamība (95% TI) pēc 24 mēnešiem <sup>c</sup>	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi	218 (72%)	209 (69%)
Riska attiecība (96.6% TI) <sup>a</sup>		1,0 (0,82, 1,21)
Mediāna (mēneši) <sup>c</sup> (95% TI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	<b>ipilimumabs + nivolumabs (n = 303)</b>	<b>ķīmijterapija (n = 302)</b>
<b>Atbildes reakcijas kopējā sastopamība</b>	40%	43%
(95% TI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	1,7%	0
Daļēja atbildes reakcija (PR)	38%	43%
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>		
Mediāna (mēneši) <sup>c</sup>	11,0	6,7
(95% TI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

<sup>a</sup> Pamatojoties uz stratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

<sup>b</sup> p-vērtība ir salīdzināta ar noteikto alfa 0,0345 šai starpanalīzei.

<sup>c</sup> Kaplan-Meier prognostiskā vērtība.

Turpmāk sistēmisku terapiju saņēma 44,2% un 40,7% pacientu attiecīgi kombinētas terapijas un ķīmijterapijas grupās. Turpmāk imūnterapiju (tai skaitā pret PD-1 vērstus līdzekļus, anti-PD-L1 un anti-CTLA-4) saņēma 3,3%, un 20,2% pacientu attiecīgi kombinētas terapijas un ķīmijterapijas grupās.

15. tabulā ir apkopoti definēto apakšgrupu analīzes laikā iegūtie ar OS, PFS un ORR saistītie efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no histoloģiskajiem rādītājiem.

**15. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no histoloģiskajiem rādītājiem (CA209743)**

	<b>Epiteloīds audzējs (n = 471)</b>		<b>Neepiteloīds audzējs (n = 134)</b>	
	<b>Ipilimumabs (<i>ipilimumab</i>) + nivolumabs (n = 236)</b>	<b>ķīmijterapija (n = 235)</b>	<b>Ipilimumabs (<i>ipilimumab</i>) + nivolumabs (n = 67)</b>	<b>ķīmijterapija (n = 67)</b>
<b>Kopējā dzīvildze</b>				
Gadījumi	157	164	43	55
Riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Sastopamība (95% TI) pēc 24 mēnešiem	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>				
Riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Mediāna (mēneši) (95% TI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
<b>Atbildes reakcijas kopējā sastopamība</b>	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% TI) <sup>b</sup>	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>c</sup>	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, NP)	(2,79, 7,03)

<sup>a</sup> Riska attiecība, pamatojoties uz nestratificēto Cox proporcionālā riska modeli.



<sup>b</sup> Ticamības intervāls, pamatojoties uz Clopper un Pearson metodi.

<sup>c</sup> Mediāna aprēķināta pēc Kaplana-Meijera metodes.

16. tabulā ir apkopoti definēto apakšgrupu analīzes laikā iegūtie ar OS, PFS un ORR saistītie efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas pētījuma sākumā.

**16. tabula. Pētījumā CA209141 novērotie efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	Ipilimumabs ( <i>ipilimumab</i> ) + nivolumabs (n = 57)	ķīmijterapija (n = 78)	Ipilimumabs ( <i>ipilimumab</i> ) + nivolumabs (n = 232)	ķīmijterapija (n = 219)
<b>Kopējā dzīvildze</b>				
Gadījumi	40	58	150	157
Riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>b</sup>	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Rādītājs (95% TI) pēc 24 mēnešiem	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>				
Riska attiecība (95% TI) <sup>a</sup>		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>b</sup>	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
<b>Atbildes reakcijas kopējā sastopamība</b>				
	21,1% (95% TI) <sup>c</sup>	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

<sup>a</sup> Riska attiecība, pamatojoties uz nestratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

<sup>b</sup> Mediāna aprēķināta pēc Kaplana-Meijera metodes.

<sup>c</sup> Ticamības intervāls, pamatojoties uz Clopper un Pearson metodi.

Pētījumā CA209743 kopā bija iekļauti 157 ≥ 75 gadus veci LPM pacienti (78 ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā un 79 ķīmijterapijas grupā). RA 1,02 (95% TI 0,70, 1,48) šajā pētījuma apakšgrupā saistībā ar OS tika novērota ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu. Ir novērots, ka pacientiem no 75 gadu vecuma nopietnas nevēlamas blakusparādības radās biežāk un terapija nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta biežāk nekā visiem pacientiem, kuri saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (skatīt 4.8. apakšpunktu), tomēr tādēļ, ka šī apakšgrupu analīze bija pētnieciska, precīzus secinājumus nav iespējams izdarīt.

#### dMMR vai MSI-H kolorektāls vēzis

Ipilimumaba 1 mg/kg kombinācijā ar nivolumabu 3 mg/kg drošums un efektivitāte, ārstējot metastātisku dMMR vai MSI-H KRV, ir vērtēta nemaskētā 2. fāzes daudzcentru pētījumā ar vienu grupu (CA209142).

Pētījumā bija iekļauti vismaz 18 gadus veci pacienti, kuriem bija lokāli atklāts dMMR vai MSI-H statuss un kuriem slimība bija progresējusi iepriekš izmantotās fluorpirimidīna un oksaliplatīna vai irinotekāna terapijas laikā vai pēc tās, vai kuriem šāda ārstēšana nebija panesama. Pacientiem, kuri pašu pēdējo terapijas veidu bija saņēmuši kā papildterapiju, bija jābūt bijuši slimības progresijai adjuvantās ķīmijterapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas. Pacientu vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 vai 1, un viņi bija iekļauti neatkarīgi no audzēja

PD-L1 statusa. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīvas metastāzes galvas smadzenēs, aktīva autoimūna slimība vai patoloģijas, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija.

Pavisam 119 pacienti ik pēc 3 nedēļām tika ārstēti ar 1 mg/kg ipilimumaba devām, kas 90 minūšu laikā tika intravenozi ievadītas kombinācijā ar 60 minūšu laikā ievadītām 3 mg/kg nivolumaba devām. Pavisam tika ievadītas 4 devas, un pēc tam ik pēc 2 nedēļām monoterapijas veidā tika ievadītas nivolumaba 3 mg/kg devas. Ārstēšanu turpināja tik ilgi, kamēr vien bija vērojams klīnisks ieguvums, vai līdz brīdim, kad zāles vairs nebija panesamas. Audzēji pēc RECIST 1.1. versijas pirmajās 24 nedēļās pēc nejaušināšanas tika vērtēti ik pēc 6 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Primārais vērtējams kritērijs bija ORR no pētnieka viedokļa. Sekundārie vērtējamie kritēriji bija ORR no BICR viedokļa un slimības kontroles pakāpe. Analizējamie ORR rādītāji bija atbildes reakcijas ilgums un laiks līdz tās sasniegšanai. Pētnieciskie vērtējamie kritēriji bija PFS un OS.

Vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons: 21-88), 32% pacientu bija  $\geq 65$  gadus veci, 9% pacientu bija  $\geq 75$  gadus veci, 59% bija vīrieši, un 92% bija baltādaini. Sākotnējais vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (45% pacientu) vai 1 (55% pacientu), 25% pacientu bija BRAF mutācijas, 37% bija KRAS mutācijas, un 12% pacientu statuss nebija zināms. No 119 ārstētajiem pacientiem 109 jau bija saņēmuši ķīmijterapiju uz fluorpirimidīna bāzes, ārstējot metastātisku slimību, un deviņi pacienti jau bija saņēmuši adjuvantu terapiju. Pirms šo 119 jau ārstēto pacientu iekļaušanas pētījumā 118 (99%) no viņiem bija saņēmuši fluoruracilu, 111 (93%) bija saņēmuši oksaliplafīnu, 87 (73%) saistībā ar iepriekš izmantotajiem terapijas veidiem bija saņēmuši irinotekānu, un 82 (69%) saistībā ar iepriekš izmantotajiem terapijas veidiem bija saņēmuši fluorpirimidīnu, oksaliplafīnu un irinotekānu. 23%, 36%, 24% un 16% pacientu jau bija saņēmuši attiecīgi 1, 2, 3, 4 vai vēl vairākus terapijas kursus, un 29% pacientu bija saņēmuši EGFR inhibitoru.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti pēc vismaz 46,9 mēnešus ilgas novērošanas (novērošanas ilguma mediāna bija 51,1 mēnesis) ir parādīti 17. tabulā.

**17. tabula. Pētījumā CA209142 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti, ārstējot pacientus, kuriem bija dMMR vai MSI-H KRV\***

	ipilimumabs + nivolumabs (n = 119)
<b>Apstiprināta objektīva atbildes reakcija, n (%)</b>	77 (64,7)
(95% TI)	(55,4; 73,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	15 (12,6)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	62 (52,1)
Slimības stabilizēšanās (SD), n (%)	25 (21,0)
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>	
Mediāna (diapazons), mēneši	NS (1,4, 58,0+)
<b>Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai</b>	
Mēneši (diapazons)	2,8 (1,1, 37,1)

\* saskaņā ar pētnieka novērtējumu

“+” nozīmē cenzētu novērojumu.

NS = nav sasniegts

Saskaņā ar BICR novērtējumu ORR bija 61,3% (95% TI 52,0, 70,1), tai skaitā CR sastopamība 20,2% (95% TI 13,4, 28,5), PR sastopamība bija 41,2% (95% TI 32,2, 50,6) un par stabilu slimību tika ziņots 22,7% pacientu. BICR novērtējums kopumā atbilda pētnieka novērtējumam. Apstiprināta atbildes reakcija tika novērota neatkarīgi no BRAF vai KRAS mutācijas statusa un audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa.

No 119 pacientiem 11 (9,2%) bija  $\geq 75$  gadus veci. Saskaņā ar pētnieka novērtējumu  $\geq 75$  gadus veco pacientu ORR bija 45,5% (95% TI 16,7, 76,6).

## Barības vada plakanšūnu karcinoma

### Randomizēts 3. fāzes pētījums par ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu salīdzinājumu ar ķīmijterapiju pirmās izvēles terapijai (CA209648)

Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā, atklātā 3. fāzes pētījumā CA209648. Pētījumā bija iekļauti pieauguši pacienti (no 18 gadu vecuma), kuriem bija vēl neārstēta nerezecējama progresējoša, recidivējoša vai metastātiska barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPK). Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no viņu audzēju PD-L1 statusa, un audzēja šūnu PD-L1 ekspresija tika noteikta, izmantojot PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Pacientiem bija jābūt noteiktai ar ķīmijterapijas, staru terapijas vai ķirurģiskām metodēm neārstējamas barības vada plakanšūnu karcinomas vai adenoskvamozo šūnu karcinomas diagnozei. Pirms iekļaušanas pētījumā notikusi adjuvanta, neoadjuvanta vai radikāla ķīmijterapija, staru terapija vai kombinēta ķīmijterapija un staru terapija bija atļauta, ja tā bija izmantota kā shēma, lai mēģinātu izārstēt pacientus. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums bija  $\geq 2$  punkti, bija simptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs, bija aktīva autoimūna slimība, pacienti, kuri lietoja sistēmiskos kortikosteroīdus vai imūnsupresantus, kā arī pacienti, kam bija liels asiņošanas vai fistulu rašanās risks tādēļ, ka bija notikusi redzama audzēja invāzija barības vada audzēja tuvumā esošajos orgānos. Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja šūnu PD-L1 statusa ( $\geq 1\%$  pret  $< 1\%$  vai nenosakāmu), reģiona (Austrumāzija pret Āzijas pārējo daļu, pret pārējām pasaules daļām), vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG skalas (0 pret 1) un metastāžu skarto orgānu skaita ( $\leq 1$  pret  $\geq 2$ ).

Pavisam tika randomizēti 649 pacienti, lai saņemtu vai nu ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu ( $n = 325$ ), vai ķīmijterapiju ( $n = 324$ ). No šiem 315 pacientiem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija  $\geq 1\%$  158 ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā un 157 ķīmijterapijas grupā. Ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupas pacienti ik pēc sešām nedēļām saņēma 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 3 mg/kg nivolumaba ik pēc divām nedēļām. Ķīmijterapijas grupas pacienti katra četras nedēļas ilgā cikla 1.–5. dienā (piecas dienas pēc kārtas) intravenozi saņēma pa 800 mg/m<sup>2</sup> fluoruracila un 1. dienā intravenozi saņēma pa 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatīna. Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Pacientiem, kuriem kombinētā terapija tika pārtraukta ar ipilimumabu saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ, bija atļauts turpināt saņemt nivolumaba monoterapiju.

Pacientu sākotnējās īpašības terapijas grupās kopumā bija līdzīgas. Pacientu ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$  vidējais vecums bija 63 gadi (26–85 gadi), 8,2% pacientu bija  $\geq 75$  gadus veci, 81,8% pacientu bija vīrieši, 73,1% pacientu bija Āzijas izcelsmes, un 23,3% pacientu bija baltādaini. 98,9% pacientu bija histoloģiski apstiprināta plakanšūnu karcinoma, un 1,1% pacientu bija histoloģiski apstiprināta adenoskvamozo šūnu karcinoma. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas bija “0” (45,2% pacientu) vai “1” (54,8% pacientu).

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija PFS (pēc BICR) un OS, kas tika vērtēta pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$ . Sekundārie visu randomizēto pacientu definētās hierarhiskās testēšanas mērķa kritēriji bija OS, PFS (pēc BICR) un ORR (pēc BICR). Audzēja vērtēšana pēc RECIST v1.1 līdz 48 nedēļai (ieskaitot) notika ik pēc sešām nedēļām, bet vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Primārās definētās analīzes laikā pēc vismaz 13,1 mēnesi ilgas novērošanas pētījumā pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$  tika novērota statistiski nozīmīga OS uzlabošanās. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 18. tabulā.

**18. tabula. Pētījumā CA209648 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti par pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$**

	<b>ipilimumabs + nivolumabs (n = 158)</b>	<b>ķīmijterapija (n = 157)</b>
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Gadījumi	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Riska attiecība (98,6% TI) <sup>b</sup>		0,64 (0,46, 0,90)
p-vērtība <sup>c</sup>		0,0010
Mediāna (95% TI) (mēneši) <sup>d</sup>	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos <sup>d</sup>	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas<sup>e</sup></b>		
Gadījumi	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Riska attiecība (98,5% TI) <sup>b</sup>		1,02 (0,73, 1,43)
p-vērtība <sup>c</sup>		0,8958
Mediāna (95% TI) (mēneši) <sup>d</sup>	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Sastopamība (95% TI) 12 mēnešos <sup>d</sup>	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
<b>Kopējā objektīvās atbildes reakcijas sastopamība, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95% TI)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Pilnīga atbildes reakcija	28 (17,7)	8 (5,1)
Daļēja atbildes reakcija	28 (17,7)	23 (14,6)
<b>Atbildes reakcijas ilgums<sup>e</sup></b>		
Mediāna (95% TI) (mēneši) <sup>d</sup>	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazons	1,4 <sup>+</sup> , 34,5 <sup>+</sup>	1,4 <sup>+</sup> , 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluoruracils un cisplatīns.

<sup>b</sup> Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli.

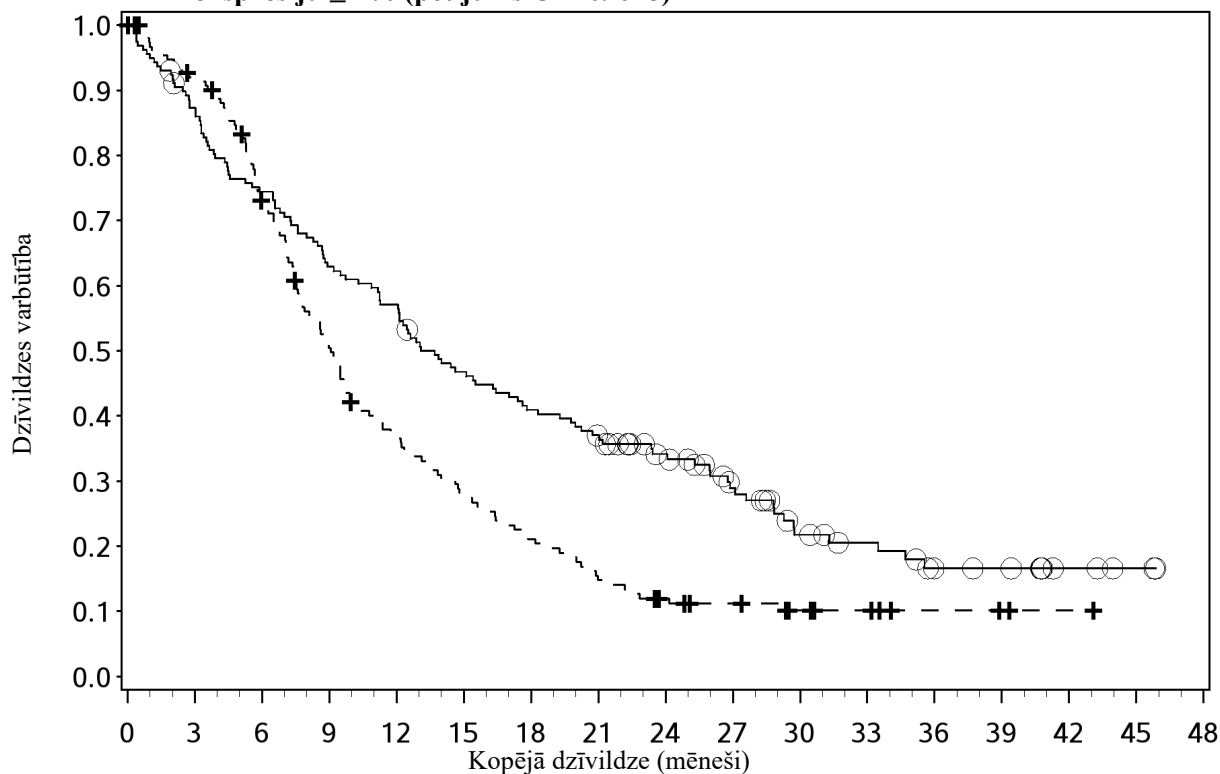
<sup>c</sup> Pamatojoties uz stratificētā divpusējā *log-rank* testa rezultātiem.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz aprēķinu pēc Kaplana-Meijera metodes.

<sup>e</sup> Novērtējums pēc BICR.

Atjauninātās aprakstošās analīzes laikā pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas OS uzlabošanās atbilda tai, kas tika novērota primārās analīzes laikā. OS mediāna bija 13,70 mēneši (95% TI 11,24–17,41 mēnešis) ipilimumaba un nivolumaba grupā pret 9,07 mēnešiem (95% TI 7,69–10,02 mēneši) ķīmijterapijas grupā (RA = 0,63; 95% TI 0,49–0,82). PFS mediāna bija 4,04 mēneši (95% TI 2,40–4,93 mēneši) ipilimumaba un nivolumaba grupā pret 4,44 mēnešiem (95% TI 2,89–5,82 mēneši) ķīmijterapijas grupā (RA = 1,02; 95% TI 0,77–1,34 mēneši). ORR bija 35,4% (95% TI 28,0–43,4) ipilimumaba un nivolumaba kombinācijas grupā pret 9,07 (95% TI 13,8–26,8) ķīmijterapijas grupā. Pēc Kaplana-Meijera metodes pēc vismaz 20 mēnešus ilgas novērošanas aprēķinātās OS līknes ir parādītas 11. attēlā.

11. attēls. Kaplana-Meijera līknes, kas raksturo OS pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $\geq 1\%$  (pētījums CA209648)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs + ipilimumabs

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

Ķīmijterapija

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

—○— Nivolumabs + ipilimumabs (gadījumi: 119/158), mediāna un 95% TI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Ķīmijterapija (gadījumi: 130/157), mediāna un 95% TI: 9,07 (7,69, 10,02)

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2021. gada 23. augustam pēc vismaz 20 mēnešus ilgā novērošanas.

## Pediātriskā populācija

### *Ipilimumabs monoterapijas veidā*

Pētījums CA184070 bija daudzcentru, 1. fāzes, atklāts, ipilimumaba devas palielināšanas pētījums pediātriskiem pacientiem no  $\geq 1$  līdz  $\leq 21$  gadu vecumam, kuriem bija izmērāmi/izvērtējami, neārstējami, atkārtoti vai rezistenti norobežoti ļaundabīgie audzēji, kuri nepakļaujas ārstēšanai ar standarta terapiju. Pētījumā tika iekļauti 13 pacienti līdz 12 gadu vecumam un 20 pacienti pēc 12 gadu vecuma. 4 ipilimumaba devas ievadīja ik pēc 3 nedēļām un tad turpināja ik pēc 12 nedēļām, ja nenovēroja devu ierobežojošu toksicitāti (DIT) un slimības progresiju. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija drošums un farmakokinētika (FK). No 12 gadu veciem un vecākiem pacientiem ar progresējošu melanomu trīs pacienti saņēma 5 mg/kg ipilimumaba un divi pacienti saņēma 10 mg/kg ipilimumaba. Slimības stabilizācija tika sasniegta diviem pacientiem ar ipilimumaba devu 5 mg/kg, vienam no kuriem tās ilgums bija  $> 22$  mēnešiem.

Pētījums CA184178 bija nerandomizēts, daudzcentru, atklāts, 2. fāzes pētījums pusaudžu vecuma pacientiem no 12 līdz  $< 18$  gadu vecumam ar iepriekš ārstētu vai neārstētu, neoperējamu ļaundabīgu melanomu III vai IV stadijā. 4 devas ipilimumaba nozīmēja ik pēc 3 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 1 gada dzīvildzes rādītājs. Sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju - vispārējās atbildes reakcijas (VAR), slimības stabilizācijas (SS), slimības kontroles rādītāju (SKR) un dzīvildzes bez slimības progresēšanas (DzBSP), pamatā bija PVO kritēriji un tos noteica pētnieka vērtējums. Tika izvērtēta arī kopējā dzīvildze (OS). Audzējs tika vērtēts 12. nedēļā. Visi pacienti tika novēroti vismaz 1 gadu. Četri pacienti saņēma 3 mg/kg ipilimumaba un astoņi pacienti saņēma 10 mg/kg ipilimumaba. Vairums pacientu bija vīrieši (58%) un baltie (92%). Pacientu vecuma mediāna bija

15 gadi. Slimības stabilizācija 260 dienas tika sasniegta vienam pacientam, kurš saņēma 3 mg/kg, un aptuveni 14 mēnešus vienam pacientam, kurš saņēma 10 mg/kg. Diviem pacientiem, kuri saņēma 10 mg/kg ipilimumaba, novēroja daļēju atbildes reakciju, vienam no kuriem tās ilgums bija vairāk kā 1 gads. Papildus efektivitātes rezultāti ir parādīti 19. tabulā.

**19. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā CA184178**

	Ipilimumabs 3 mg/kg N = 4	Ipilimumabs 10 mg/kg N = 8
1-gada OS (%) (95% TI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
VAR (%) (95% TI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SS (n/N) <sup>a</sup>	1/4	1/8
SKR (%) (95% TI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediāna DzBSP (mēneši) (95% TI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7,NI <sup>a</sup> )
Mediāna OS (mēneši) (95% TI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nav sasniegts (5,2; NS)

<sup>a</sup> NI = nav izvērtējams

#### Ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu

Pētījums CA209070 bija atklāts, vienas grupas, devu apstiprināšanas un paplašināšanas, 1./2. fāzes pētījums, kurā tika pētīts nivolumabs monoterapijā un nivolumaba kombinācija ar ipilimumabu pediatriem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar atkārtotu vai refraktāru norobežotu vai hematoloģisku audzēju, tajā skaitā neiroblastomu, osteosarkomu, rabdomiosarkomu, Jūinga sarkomu, progresējošu melanomu, kHL un Nehodžkina limfomu (NHL). No 126 ārstētajiem pacientiem 97 pacienti bija pediatriem vecumā no 12 mēnešiem līdz < 18 gadiem. No 97 pediatriem pacientiem 64 pacienti saņēma nivolumabu monoterapijas veidā (3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām), un 33 pacienti saņēma ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (nivolumabs 1 mg/kg vai 3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā kombinācijā ar ipilimumabu 1 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām, lietojot pirmās 4 devas, kam sekoja nivolumabs monoterapijas veidā 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām). Pacienti saņēma nivolumabu monoterapijas veidā (mediāna: 2 devas; diapazons: 1, 89) vai ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu (mediāna: 2 devas; diapazons: 1, 24). Galvenie primārie mērķa kritēriji bija drošums, panesamība un pretaudzēja aktivitāte, ko vērtēja pēc ORR un OS.

No 64 pediatriem pacientiem, kuri saņēma nivolumabu monoterapijas veidā, 60 pacientiem bija vērtējama atbildes reakcija (melanoma n = 1, norobežoti audzēji n = 47 un hematoloģiski audzēji n = 12). No 48 pediatriem pacientiem ar melanomu vai norobežotu audzēju, kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, nevienam netika novērota objektīva atbildes reakcija. No 12 pediatriem pacientiem ar hematoloģisku audzēju, kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, ORR bija 25,0% (95% TI: 5,5; 57,2), tajā skaitā 1 pilnīga atbildes reakcija pie kHL un 2 daļējas atbildes reakcijas, pa vienai pie kHL un NHL. Aprakstošajā analīzē 64 pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu monoterapijas veidā, OS mediāna bija 6,67 mēneši (95% TI: 5,98; NA); 6,14 mēneši (95% TI: 5,39; 24,67) pacientiem ar melanomu un norobežotiem audzējiem, un tā netika sasniegta pacientiem ar hematoloģiskiem audzējiem.

No 30 pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumaba un nivolumaba kombināciju (citi norobežoti audzēji, ne tikai melanoma) un kuriem bija vērtējama atbildes reakcija, nevienam netika novērota objektīva atbildes reakcija. Aprakstošajā analīzē 33 pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu, OS mediāna bija 8,25 mēneši (95% TI: 5,45; 16,95).

Pētījums CA209908 bija atklāts, secīgas grupas, 1.b/2. fāzes nivolumaba monoterapijas un ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu klīniskais pētījums bērniem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar augstas pakāpes primāriem CNS ļaundabīgiem audzējiem, tostarp difūzu iekšējo pontīna gliomu (DIPG), augstas pakāpes gliomu, medulloblastomu, endimomu un citiem recidivējošiem augstas pakāpes CNS ļaundabīgo audzēju apakštipiem (piemēram, pineoblastoma, netipisks teratoīds/rabdoīds audzējs un embrionāli CNS audzēji). No 151 pētījumā iesaistītiem pediatriem

pacienti (vecumā no  $\geq 6$  mēnešiem līdz  $< 18$  gadiem), 77 tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju (3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām), un 74 tika ārstēti ar 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar nivolumabu 3 mg/kg, kam seko nivolumaba monoterapija 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Primārie efektivitātes iznākuma rādītāji bija OS DIPG kohortā un pētnieku novērtētais PFS, pamatojoties uz RANO kritērijiem, visiem citiem audzēju veidiem. OS mediāna DIPG kohortā bija 10,97 mēneši (80% TI: 9,92; 12,16) pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumaba monoterapiju, un 10,50 mēneši (80% TI: 9,10; 12,32) pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu. Visiem citiem pētītajiem pediatriem CNS audzēju veidiem PFS mediāna bija no 1,23 līdz 2,35 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar nivolumabu monoterapiju, un no 1,45 līdz 3,09 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu. Pētījumā netika novērotas objektīvas atbildes reakcijas, izņemot vienu pacientu ar ependimomu, kurš tika ārstēts ar nivolumabu monoterapijā un kuram bija daļēja atbildes reakcija. CA209908 pētījumā novērotie OS, PFS un ORR rezultāti neliecina par klīniski nozīmīgu ieguvumu salīdzinājumā ar sagaidāmo šajās pacientu grupās.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ipilimumaba farmakokinētika tika pētīta 785 pacientiem ar progresējošu melanomu, kuri saņēma indukcijas terapijas devas diapazonā no 0,3 līdz 10 mg/kg, ievadot ik pēc 3 nedēļām, kopumā 4 devas. Tika konstatēts, ka pētītajā devu diapazonā ipilimumaba  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  un AUC ir proporcionāli devai. Pēc atkārtotas ipilimumaba ievadīšanas ik pēc 3 nedēļām tika konstatēts, ka klīrenss nav atkarīgs no laika, un tika novērota minimāla sistēmiskā uzkrāšanās, ko apliecināja uzkrāšanās indeksa palielināšanās par 1,5 reizēm vai mazāk. Ipilimumaba līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta pēc trešās devas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika iegūti šādi ipilimumaba vidējie rādītāji (variācijas koeficients procentos): terminālais eliminācijas pusperiods 15,4 dienas (34,4%); sistēmiskais klīrenss 16,8 ml/h (38,1%) un izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī 7,47 l (10,1%). Ipilimumaba vidējā  $C_{min}$  (variācijas koeficients procentos) līdzsvara stāvoklī, lietojot 3 mg/kg indukcijas shēmu, bija 19,4  $\mu\text{g/ml}$  (74,6%).

Ipilimumaba klīrenss palielinājās, palielinoties ķermeņa masai un paaugstinoties LDH koncentrācijai sākuma stāvoklī; tomēr, ievadot devu, kas aprēķināta mg/kg, nav nepieciešama devas pielāgošana paaugstinātas LDH koncentrācijas vai paaugstinātas ķermeņa masas gadījumā. Klīrensu neietekmēja vecums (diapazons 23–88 gadi), dzimums, vienlaicīga budezonīda vai dakarbazīna lietošana, vispārīgais veselības stāvoklis, HLA-A2\*0201 stāvoklis, viegli aknu darbības traucējumi, nieru darbības traucējumi, imūngenitāte un iepriekšēja pretaudzēju terapija. Rases ietekme netika izvērtēta, jo nebija pietiekamu datu par citas rases, izņemot baltās rases, etniskajām grupām. Kontrolēti pētījumi, lai izvērtētu ipilimumaba farmakokinētiku pediatrikajā populācijā vai pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi 497 pacientiem ar progresējošu melanomu, OS nav atkarīga no iepriekš lietotās sistēmiskās pretaudzēju terapijas un palielinās, paaugstinoties ipilimumaba  $C_{min}$  koncentrācijai plazmā.

*Yervoy kombinācijā ar nivolumabu:* Lietojot 1 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 3 mg/kg nivolumaba, ipilimumaba CL samazinājās par 1,5%, bet nivolumaba CL palielinājās par 1%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Lietojot 3 mg/kg ipilimumaba kombinācijā ar 1 mg/kg nivolumaba, ipilimumaba CL palielinājās par 9%, bet nivolumaba CL palielinājās par 29%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Pēc kombinētas lietošanas ar nivolumabu ipilimumaba CL palielinājās par 5,7% ipilimumaba antivielu klātbūtnē un nivolumaba CL palielinājās par 20% nivolumaba antivielu klātbūtnē. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

*Yervoy kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju:* Lietojot 1 mg/kg ipilimumaba ik pēc 6 nedēļām kombinācijā ar nivolumabu devā 360 mg ik pēc 3 nedēļām un 2 ķīmijterapijas cikliem, ipilimumaba CL palielinājās par aptuveni 22% un nivolumaba CL samazinājās par aptuveni 10%, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

### Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku melanomu, liecina, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi pirms terapijas neietekmē ipilimumaba klīrensu. Klīniskie un farmakokinētiskie dati par smagiem nieru darbības traucējumiem pirms terapijas ir ierobežoti; iespējamo nepieciešamību pielāgot devu nevar noteikt.

### Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku melanomu, liecina, ka viegli aknu darbības traucējumi pirms terapijas neietekmē ipilimumaba klīrensu. Klīniskie un farmakokinētiskie dati par vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirms terapijas ir ierobežoti; iespējamo nepieciešamību pielāgot devu nevar noteikt. Klīniskajos pētījumos nebija pacientu, kuriem pirms terapijas būtu smagi aknu darbības traucējumi.

### Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, izmantojot apkopotus datus par 565 pacientiem no četriem 2. fāzes pētījumiem pieaugušajiem (N = 521) un diviem pediātriskajiem pētījumiem (N = 44), ipilimumaba klīrenss palielinājās, palielinoties sākotnējai ķermeņa masaī, lietojot ipilimumabu monoterapijas veidā. Vecums (2-87 gadi) klīniski nozīmīgi neietekmēja ipilimumaba klīrensu. Aprēķinātais ģeometriskais vidējais klīrenss (CL) ir 8,72 mL/h pusaudžu vecuma pacientiem no  $\geq 12$  līdz  $< 18$  gadiem. Iedarbība pusaudžiem ir salīdzināma ar pieaugušajiem novēroto, lietojot tādu pašu devu mg/kg. Pamatojoties uz simulāciju pieaugušajiem un pediātriskiem pacientiem, salīdzināma iedarbība pieaugušajiem un pediātriskiem pacientiem panākta pie rekomendētās devas 3 mg/kg ik pēc 3 nedēļām.

Lietojot ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu ieteicamajā devā, ipilimumaba un nivolumaba iedarbība pediātriskajiem pacientiem no 12 gadu vecuma ir sagaidāma līdzīga kā pieaugušiem pacientiem.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Intravenozu atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar pērtiķiem kopumā novēroja labu ipilimumaba panesamību. Retos gadījumos novēroja ar imūno sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības (~3%), un tās ietvēra kolītu (kas bija vienīgais letālais gadījums), dermatītu un ar infūziju saistītu reakciju (iespējams, pārāk lielā infūzijas ātruma izraisītas akūtas citokīnu atbrīvošanās dēļ). Vienā pētījumā novēroja vairogdziedzera un sēklinieku masas samazināšanos bez pavadošas histopatoloģiskās atradnes; šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Ipilimumaba ietekme uz prenatālo un pēcdzemdību attīstību pētīja makakiem. Grūsnas mātītes saņēma ipilimumabu ik pēc 3 nedēļām laikā no organoģenēzes sākuma pirmajā trimestrī līdz dzemdībām, lai panāktu iedarbības līmeni (AUC), kas ir līdzīgs pakāpei, kāda saistīta ar ipilimumaba klīnisko devu 3 mg/kg, vai to pārsniedz. Pirmajos divos grūsnības trimestros netika atklāta ar zālēm saistīta nevēlama ietekme uz reprodukciju. Sākot no trešā trimestra, abās ipilimumaba grupās novēroja lielāku aborta, nedzīvi dzimušu mazuļu, priekšlaicīgu dzemdību (ar atbilstoši mazāku dzimšanas masu) sastopamību un mazuļu mirstību, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem; šīs atrades bija atkarīgas no devas. Bez tam diviem mazuļiem, kas *in utero* bija pakļauti ipilimumaba ietekmei, atklāja ārējas vai viscerālas uroģenitālās sistēmas attīstības patoloģijas. Vienam sievišķa dzimuma mazulim bija vienpusēja kreisās nieres un urīnvada aģenēze, bet vienam vīrišķa dzimuma mazulim bija urīnizvadkanāls bez atveres un ar to saistīta urīnceļu obstrukcija, kā arī sēklinieku maisiņa zemādas tūska. Šo anomāliju saistība ar terapiju nav skaidra.

Pētījumi, lai izvērtētu ipilimumaba iespējamo mutagenitāti un kancerogenitāti, nav veikti. Fertilitātes pētījumi nav veikti.



## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tris hidrohlorīds (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propāndiolhidrohlorīds)  
Nātrija hlorīds  
Mannīts (E421)  
Pentetīnskābe (dietilēntriāminopentaetiķskābe)  
Polisorbāts 80  
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)  
Sālsskābe (pH korekcijai).  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc atvēršanas:

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas nekavējoties jāievada infūzijas veidā vai jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā. Neatšķaidīts vai atšķaidīts koncentrāts (diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml) ķīmisko un fizikālo lietošanas stabilitāti saglabā 24 stundas, uzglabājot to 25°C temperatūrā vai 2°C līdz 8°C temperatūrā. Ja infūzijas šķīdums (neatšķaidīts vai atšķaidīts) netiek nekavējoties izmantots, to var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2°C līdz 8°C) vai istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).  
Nesalsdēt.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

10 ml koncentrāts flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (pārklāts butilkaučuks) un noņemamu noslēgu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 gb.  
40 ml koncentrāts flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (pārklāts butilkaučuks) un noņemamu noslēgu (alumīnijs). Iepakojuma lielums: 1 gb.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Sagatavošana jāveic apmācītam personālam atbilstoši labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

### Devas aprēķināšana:

Ipilimumaba monoterapija vai ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu:  
pacientam izrakstītā deva ir norādīta mg/kg. Pamatojoties uz šo izrakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu. Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens YERVOY flakons.

- Katrā 10 ml YERVOY flakona koncentrātā ir 50 mg ipilimumaba; katrā 40 ml flakonā ir 200 mg ipilimumaba.
- Kopējā ipilimumaba deva mg = pacienta svars kg × izrakstītā deva mg/kg.
- YERVOY koncentrāta tilpums, lai sagatavotu devu (ml) = kopējā deva ml, izdalīta ar 5 (YERVOY koncentrāta stiprums ir 5 mg/ml).

### Infūzijas sagatavošana:

sagatavojot infūziju, rūpējieties, lai tiktu ievērota aseptiska tehnika.

YERVOY intravenozai lietošanai var izmantot:

- vai nu bez atšķaidīšanas pēc zāļu pārņemšanas infūzijas konteinerā ar piemērotu sterilu šļirci; vai arī
- pēc atšķaidīšanas līdz tilpumam, kas līdz 5 reizēm pārsniedz oriģinālo koncentrāta tilpumu (līdz 4 daļām šķīdinātāja uz 1 daļu koncentrāta). Galīgai koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml. YERVOY koncentrāta atšķaidīšanai var izmantot:
  - 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai
  - 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

#### 1. SOLIS

- Paturiet atbilstošu YERVOY flakonu skaitu istabas temperatūrā aptuveni 5 minūtes.
- Pārbaudiet, vai YERVOY koncentrāts nesatur piemaisījumus vai nav mainījis krāsu. YERVOY koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nelielu daudzumu (dažas) daļiņas. Nelietojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir neparasti daudz daļiņu.
- Atvelciet nepieciešamo YERVOY koncentrāta tilpumu, izmantojot piemērotu sterilu šļirci.

#### 2. SOLIS

- Pārnēsiet koncentrātu sterilā stikla pudelē, kurā izveidots vakuums, vai intravenozā maisā (PVH vai ne-PVH).
- Ja piemērojams, atšķaidiet ar nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai vienkāršotu sagatavošanu, koncentrātu var arī pārnest tieši iepriekš uzpildītā maisā, kas satur atbilstošu daudzumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet infūziju, veicot manuāli rotējot.

### Ievadīšana:

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.  
Ievadiet YERVOY infūziju intravenozi 30 minūšu laikā.

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūzijas sistēmu.

Izmantojiet infūzijas komplektu un sistēmā integrētu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm)

YERVOY infūzija ir savietojama ar:

- PVH infūzijas komplektiem;
- poliētersulfona (no 0,2 μm līdz 1,2 μm) un neilona (0,2 μm) sistēmā integrētajiem filtriem.

Infūzijas beigās izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/698/001-002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2011. gada 13. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 21. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PADZ)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka visiem ārstiem, kuri varētu izrakstīt YERVOY, tiek piegādāti/ir pieejami šādi dokumenti, lai nodrošinātu tos pacientiem

- pPacientam paredzētā informācijas brošūra, tai skaitā Pacienta kartīte.

Galvenie elementi, kas jāiekļauj Pacientam paredzētajā informācijas brošūrā un Pacienta kartītē:

- īss apraksts par ipilimumabu un šo riska mazināšanas dokumentu mērķi;
- informācija par to, ka ipilimumabs var izraisīt nopietnas blakusparādības daudzās organisma daļās, kas var izraisīt nāvi un kuras nekavējoties jāārstē;
- prasība pirms ārstēšanas informēt ārstu par visām saslimšanām;
- galveno isNB simptomu apraksts un norāde par to, ka svarīgi ir nekavējoties informēt ārstējošo ārstu, ja parādās, pastāv vai pasliktinās simptomi:
  - kuņģa-zarnu trakts: caureja, asins piejaukums izkārnījumos, sāpes vēderā, slikta dūša vai vemšana;
  - aknas: ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa;
  - āda: izsitumi, pūšļi un/vai ādas lobīšanās, čūlas mutē;
  - acis: neskaidra redze, redzes traucējumi, sāpes acī;
  - vispārīgi: drudzis, galvassāpes, noguruma sajūta, reibonis vai ģībšana, tumšs urīns, asiņošana, vājums, kāju, roku vai sejas nejutīgums, izmaiņas uzvedībā, piemēram, pavājināta dzimumtieksme, viegla aizkaitināmība vai aizmāršība;
- norāde par to, ka svarīgi ir nemēģināt pašam ārstēt simptomus, pirms tam nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu;
- īpašnieks, tai skaitā saite uz lietošanas instrukciju EMA tīmekļa vietnē;
- norāde par to, ka svarīgi vienmēr nēsāt līdzī atvienojamo, naudas maka lieluma Pacienta kartīti, lai to uzrādītu visās vizītēs veselības aprūpes speciālistiem, kuri neizraksta zāles (piemēram, neatliekamās palīdzības veselības aprūpes speciālistiem). Kartīte pacientam atgādina par galvenajiem simptomiem, par kuriem nekavējoties jāziņo ārstam/medicīnas māšai. Tajā ir atvēlēta vieta arī ārsta kontaktinformācijas ierakstīšanai un brīdinājums citiem ārstiem, ka pacients saņem ipilimumaba terapiju.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas par iepriekš minētā materiāla formātu un saturu ar valsts kompetento institūciju pirms zāļu nonākšanas tirgū dalībvalstī.

- **Pienākums veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES). Lai labāk izskaidrotu ipilimumaba nozīmi nivolumaba un ipilimumaba kombinācijas terapijas efektivitātē un toksicitātē, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic un jāiesniedz randomizētu klīnisko pētījumu rezultāti, kuros salīdzināta nivolumaba kombinācijas ar ipilimumabu un nivolumaba monoterapijas efektivitāte un drošums iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēju vai zemu progresējošas nieru šūnu karcinomas risku un atbilstošu PD-L1 ekspresijas līmeni. Šis pētījums jāveic atbilstoši saskaņotam protokolam.	2024. gada 31. oktobris

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Ipilimumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba.  
Katrs flakons satur 50 mg ipilimumaba.  
Katrs flakons satur 200 mg ipilimumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: Tris hidrohlorīds, nātrijs hlorīds, mannīts (E421), pentaēniskābe, polisorbāts 80, nātrijs hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tikai vienreizējai lietošanai.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
<NN>

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **FLAKONA MARKĒJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

YERVOY 5 mg/ml sterils koncentrāts  
Ipilimumab

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs koncentrāta ml satur 5 mg ipilimumaba.  
Katrs flakons satur 50 mg ipilimumaba.  
Katrs flakons satur 200 mg ipilimumaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: Tris hidrohlorīds, nātrija hlorīds, mannīts (E421), pentetīnskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Sterils koncentrāts

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

i.v. lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tikai vienreizējai lietošanai.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA RECEPŠU ZĀLES.****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### YERVOY 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ipilimumab

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir YERVOY un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms YERVOY lietošanas
3. Kā lietot YERVOY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt YERVOY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. KAS IR YERVOY UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

YERVOY satur aktīvo vielu ipilimumabu – olbaltumvielu, kas palīdz imūnai sistēmai cīnīties un iznīcināt vēža šūnas, izmantojot pašas imūnās sistēmas šūnas.

Ipilimumabu izmanto progresējošas melanomas (ādas vēža veids) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu lieto

- progresējošas melanomas (ādas vēža veids) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.
- progresējošas nieru šūnu karcinomas (progresējoša nieru vēža) ārstēšanai pieaugušajiem.
- ļaundabīgas pleiras mezoteliomas (vēža veids, kas skar plaušu apvalku) ārstēšanai pieaugušajiem.
- progresējoša kolorektāla (resnās vai taisnās zarnas) vēža ārstēšanai pieaugušajiem.
- progresējoša barības vada vēža ārstēšanai pieaugušajiem.

Ipilimumabu kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju lieto progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža (plaušu vēža veids) ārstēšanai pieaugušajiem.

Tā kā YERVOY var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, Jums ir būtiski izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam.

#### 2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS YERVOY LIETOŠANAS

**Nelietojiet YERVOY šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret ipilimumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā **vaicājiet ārstam**.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms YERVOY lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo tas var izraisīt:

- **sirdsdarbības traucējumus**, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas vai sirds ritma traucējumus;

- **zarnu iekaisumu (kolītu)**, kas var pasliktināties un izraisīt asiņošanu vai zarnu perforāciju. Kolīta pazīmes un simptomi var būt šādi: caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), biežāka vēdera izeja nekā parasti, asins piejaukums izkārnījumiem vai tumšākas krāsas izkārnījumi, sāpes vai jutīgums vēdera rajonā;
- **plaušu darbības traucējumus**, piemēram, apgrūtinātu elpošanu vai klepu. Tās varētu būt plaušu iekaisuma (pneimonīta vai intersticiālas plaušu slimības) pazīmes;
- **aknu iekaisumu (hepatītu)**, kas var izraisīt aknu mazspēju. Hepatītam var būt šādas pazīmes un simptomi: acu baltumu vai ādas dzeltena nokrāsa (dzelte), sāpes labajā vēdera pusē, nogurums;
- **ādas iekaisumu**, kas var izraisīt nopietnu ādas reakciju (toksisko epidermas nekrolīzi, Stīvensa-Džonsona sindroms un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)). Smagas ādas reakcijas pazīmes un simptomi var būt šādi: izsitumi uz ādas ar niezi vai bez tās, ādas lobīšanās, sausa āda, drudzis, nespēks, sejas vai limfmezglu pietūkums, eozinofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) skaita palielināšanās un ietekme uz aknām, nierēm un plaušām. Lūdzu, ņemiet vērā, ka tā sauktā DRESS reakcija var veidoties pēc nedēļām vai mēnešiem kopš pēdējās devas saņemšanas;
- **nervu iekaisumu**, kas var izraisīt paralīzi. Nervu bojājumu pazīmes var būt šādas: muskuļu vājums, plaukstu vai pēdu nejutīgums vai tirpšana, samaņas zudums vai grūta pamošanās;
- **nieru iekaisumu vai nieru darbības traucējumus**. Pazīmes un simptomi var būt, piemēram, nieru funkcionālo rādītāju novirzes analīzēs vai samazināts urīna tilpums;
- **hormonus veidojošo dziedzeru** (īpaši hipofīzes, virsnieru un vairogdziedzera) iekaisumu, kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Pazīmes un simptomi, kas liecina par nepareizu dziedzeru darbību, var būt šādas: galvassāpes, neskaidra redze vai dubultošanās, nogurums, pavājināta dzimumtieksme, izmaiņas uzvedībā;
- **1. tipa cukura diabētu, tostarp diabētisko ketoacidozi** (skābe asinīs diabēta dēļ);
- **muskuļu iekaisumu**, piemēram, miokardītu (sirds muskuļa iekaisums), miozītu (muskuļu iekaisums) un rabdomiolīzi (muskuļu un locītavu stīvums, muskuļu spazmas). Pazīmes un simptomi var būt, piemēram, sāpes muskuļos, stīvums, vājums, sāpes krūškurvī vai izteikts nespēks;
- **acu iekaisumu**. Pazīmes un simptomi var būt šādi: apsārtums acī, sāpes acī, redzes traucējumi, neskaidra redze vai īslaicīgs redzes zudums;
- **hemofagocitāru limfohistiocitozi**. Reta slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz parasti normālu infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, limfmezglu palielināšanos, elpošanas traucējumus, vieglu zilumu veidošanos, nieru anomālijas un sirds problēmas;
- **transplantēta orgāna atgrūšanu**.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pastiprinās, **nekavējoties to izstāstiet ārstam. Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles**. Ārsts var nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu smagāku komplikāciju attīstību un samazinātu simptomus, izlaist nākamo YERVOY devu vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar YERVOY.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka šīs pazīmes un simptomi **reizēm parādās vēlīni** – tie var parādīties dažas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums būs jānodod arī **asins analīzes**.



### **Pirms YERVOY lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medicīnas māsu:**

- ja slimojat ar **autoimūnu slimību** (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām);
- ja slimojat vai kādreiz esat slimojis ar **hronisku aknu vīrusu infekciju**, tai skaitā B hepatītu (HBV) vai C hepatītu (HCV);
- ja slimojat ar **cilvēka imūndeficīta vīrusa** (HIV) infekciju vai iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS);
- ja ir bijusi izteikta nevēlama ādas reakcija uz iepriekšēju vēža terapiju;
- ja iepriekš esat pārslimojis plaušu iekaisumu.

### **Bērni un pusaudži**

YERVOY nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, izņemot pusaudžiem ar melanomu vecumā no 12 gadiem.

### **Citas zāles un YERVOY**

#### **Pirms YERVOY lietošanas pastāstiet ārstam:**

- ja lietojat jebkādas zāles, kas nomāc imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus. Šīs zāles var ietekmēt YERVOY darbību. Tomēr YERVOY terapijas laikā ārsts var nozīmēt Jums kortikosteroīdus, lai samazinātu blakusparādību izpausmes, kuras var rasties YERVOY terapijas laikā;
- ja lietojat jebkādas zāles, kas pavājina asins recēšanu (antikoagulantus). Šīs zāles var paaugstināt kuņģa vai zarnu asiņošanas iespējamību, kas ir YERVOY blakusparādība;
- ja Jums nesen bija nozīmētas Zelboraf (vemurafenibs, citas zāles ādas vēža ārstēšanai). Ja YERVOY lieto pēc iepriekšējas vemurafeniba terapijas, iespējams paaugstināts ādas blakusparādību risks.

**Tāpat pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.**

Ārstēšanas laikā **nelietojiet citas zāles** bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pamatojoties uz iepriekšējiem datiem, YERVOY (ipilimumabs) un vemurafeniba kombinācija nav ieteicama paaugstinātā aknu toksicitātes riska dēļ.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Pastāstiet ārstam**, ja Jūs esat grūtniece, ja plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti.

**Jūs nedrīkstat lietot YERVOY grūtniecības laikā**, ja vien ārsts to nav īpaši ieteicis. Nav zināma YERVOY iedarbība grūtniecības laikā nav zināma, bet iespējams, ka aktīvā viela ipilimumabs var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, YERVOY lietošanas laikā Jums jālieto **efektīva kontracepcijas metode**;
- Ja Jums iestājas grūtniecība YERVOY lietošanas laikā, **pastāstiet par to ārstam**.

Nav zināms, vai ipilimumabs izdalās cilvēka pienā. Tomēr, lietojot mātes pienu, nav paredzama būtiska ipilimumaba iedarbība zīdaiņiem, un ietekme uz zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Vaicājiet ārstam, vai varat barot bērnu ar krūti YERVOY terapijas laikā vai pēc tās.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc YERVOY lietošanas **nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien nejūtaties labi. Ļoti bieži YERVOY blakusparādība ir noguruma vai vājuma sajūta. Tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu un apkalpot mehānismus.

### **YERVOY satur nātriju**

Pirms YERVOY lietošanas **izstāstiet ārstam**, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija (samazinātu sāls) saturu.

Katrā šo zāļu 10 ml flakonā ir 23 mg nātrija (pārtikas sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 1,15% no maksimāli ieteicamā dienā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma pieaugušajiem.

Katrā šo zāļu 40 ml flakonā ir 92 mg nātrija (pārtikas sāls galvenā sastāvdaļa). Tas atbilst 4,60% no maksimāli ieteicamā dienā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma pieaugušajiem.

### **3. Kā lietot YERVOY**

#### **Kā ievada YERVOY**

YERVOY ievada slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Kad Yervoy lieto vienu pašu ādas vēža ārstēšanai, YERVOY ievadīs infūzijas veidā („iepillinās”) vēnā (intravenozi) 30 minūšu laikā.

Ja YERVOY lietos kombinācijā ar nivolumabu ādas vēža ārstēšanai, Jums pirmo 4 devu ievadīšanas laikā (kombinācijas fāze) būs 30 minūšu ilga infūzija ik pēc 3 nedēļām. Pēc tam nivolumabs tiks ievadīts 30 vai 60 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 2 vai 4 nedēļām, atkarībā no tā, kura deva Jums tiks lietota (vienu zāļu lietošanas fāze).

Ja YERVOY lietos kombinācijā ar nivolumabu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, Jums pirmo 4 devu ievadīšanas laikā (kombinācijas fāzē) būs 30 minūšu ilga infūzija ik pēc 3 nedēļām. Turpmāk nivolumabs 30 vai 60 minūšu ilgas infūzijas veidā tiks ievadītas ik pēc 2 nedēļām vai 4 nedēļām atkarībā no devas, kādu saņemat (vienu zāļu lietošanas fāze).

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai pieaugušajiem, pirmās 4 devas (kombinācijas fāze) Jums ievadīs 30 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Vēlāk šīs zāles ievadīs 30 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Kad YERVOY lietos kombinācijā ar nivolumabu ļaundabīgas pleiras mezoteliomas vai progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, Jums ievadīs infūziju 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām.

Kad YERVOY lietos kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju progresējoša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, Jums ievadīs infūziju 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām. Pēc 2 ķīmijterapijas ciklu pabeigšanas ipilimumabu lietos kombinācijā ar nivolumabu infūzijā 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām.

#### **Cik daudz YERVOY ievada**

Kad Yervoy lieto vienu pašu ādas vēža ārstēšanai, ieteicamā deva ir 3 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas.

Ievadāmo YERVOY daudzumu aprēķinās, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu. Atkarībā no devas daļu no YERVOY flakona satura vai visu flakona saturu pirms lietošanas atšķaidīs ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai iegūtu vajadzīgo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.

YERVOY Jums ievadīs ik pēc 3 nedēļām kopumā 4 devas. YERVOY terapijas laikā Jūs varat ievērot jaunu veidojumu parādīšanos vai esošo veidojumu augšanu uz ādas. Ārsts turpinās YERVOY terapiju atkarībā no tā, kā Jūs panesīsiet ārstēšanu, kopumā ievadot 4 devas.

Ja YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu ādas vēža ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, YERVOY ieteicamā deva pirmo 4 devu lietošanas laikā (kombinācijas fāze) ir 3 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām. Turpmāk ieteicamā nivolumaba deva (vienu zāļu lietošanas fāze) ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai arī 480 mg ik pēc 4 nedēļām pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 50 kg vai 3 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām, vai 6 mg nivolumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 4 nedēļām pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu mazāku par 50 kg.

Ja YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, YERVOY ieteicamā deva pirmo 4 devu lietošanas laikā (kombinācijas fāze) ir 1 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām. Turpmāk ieteicamā nivolumaba deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai arī 480 mg ik pēc 4 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu progresējoša resnās vai taisnās zarnas vēža ārstēšanai, YERVOY ieteicamā deva pirmo 4 devu lietošanas laikā (kombinācijas fāze) ir 1 mg ipilimumaba uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām. Vēlāk nivolumaba ieteicamā deva ir 240 mg ik pēc 2 nedēļām (vienu zāļu lietošanas fāze).

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu ļaundabīgas pleiras mezoteliomas vai progresējoša barības vada vēža ārstēšanai, YERVOY ieteicamā deva būs 1 mg ipilimumaba uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas ik pēc 6 nedēļām.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju progresējuša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai, YERVOY ieteicamā deva būs 1 mg ipilimumaba uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas. Jums ievadīs infūziju 30 minūšu laikā ik pēc 6 nedēļām.

#### **Ja esat aizmirsis YERVOY devu**

Ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām vizītēm, kurās paredzēta YERVOY ievadīšana. Ja neierodaties uz vizīti, vaicājiet ārstam, kad plānot nākamās devas ievadīšanu.

#### **Ja pārtraucat lietot YERVOY**

Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar YERVOY, ja vien neesat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu vai šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

Kad YERVOY lieto kombinācijā ar nivolumabu vai kombinācijā ar nivolumabu un ķīmijterapiju, Jums vispirms ievadīs nivolumabu, pēc tam YERVOY un tad - ķīmijterapiju.

Lai labāk saprastu Jums nozīmētās zāļu kombinācijas lietošanu, lūdzam skatīt arī citu paredzēto zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās apspriedīs ar Jums un izskaidros ārstēšanas riskus un ieguvumus.

#### **Ievērojiet svarīgus simptomus, kas liecina par iekaisumu**

YERVOY ietekmē imūnās sistēmas darbību un var izraisīt ķermeņa daļu **iekaisumu**.

Iekaisums var nopietni bojāt organismu, un dažas iekaisuma reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.

Ziņots par šādām blakusparādībām pacientiem, kuri saņēma vienīgi 3 mg/kg ipilimumaba.

#### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- ēstgribas trūkums;
- caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), vemšana vai slikta dūša (nelabums), aizcietējumi, sāpes vēderā;
- izsitumi uz ādas, nieze;
- muskuļu, kaulu, saišu, cīpslu un nervu sāpes;

- noguruma vai vājuma sajūta, reakcijas injekcijas vietā, drudzis, tūska (pietūkums), sāpes.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- nopietna bakteriāla asins infekcija (sepsē), urīnceļu infekcija, elpceļu infekcija;
- audzēja sāpes;
- samazināts sarkano asins šūnu (kas pārnēsā skābekli), balto asins šūnu (kurām ir svarīga loma cīņā pret infekcijām) vai trombocītu (kas palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- vairogdziedzera pavājināta darbība, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos, galvas smadzeņu pamatnē esošās hipofīzes pavājināta darbība (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts);
- dehidratācija;
- apjukums, depresija;
- pārmērīga šķidrums uzkrāšanās galvas smadzenēs, nervu bojājums (kas izraisa sāpes, vājumu vai krampjus), reibonis, galvassāpes;
- neskaidra redze, sāpes acī;
- neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens, īslaicīgs sejas un kakla apsārtums, spēcīga karstuma sajūta ar svīšanu un ātru sirdsdarbību;
- elpas trūkums (dispnoja), klepus, siena drudzis;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, zarnu iekaisums (kolīts), dedzināšana pakrūtē, čūlas un aukstumpumpas mutē (stomatīts);
- aknu darbības novirzes no normas;
- atsevišķu orgānu iekšējo virsmu pārklājuma iekaisums;
- ādas iekaisums un apsārtums, plankumveida ādas krāsas izmaiņas (vitiligo), nātrene (niezoši, grumbuļaini izsitumi), matu izkrišana vai plāni mati, pārmērīga svīšana naktī, sausa āda;
- muskuļu un locītavu sāpes (artralģija), muskuļu spazmas, locītavu iekaisums (artrīts);
- nieru mazspēja;
- drebuļi, enerģijas trūkums;
- gripai līdzīga slimība;
- ķermeņa masas samazināšanās.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- nopietnas bakteriālas asins infekcijas (septisks šoks), iekaisums ap galvas smadzenēm vai muguras smadzenēm, kuņģa un zarnu iekaisums, zarnu sienīgas iekaisums (kas izraisa drudzi, vemšanu un sāpes vēderā), plaušu infekcija (pneimonija);
- simptomu grupa, ko izraisa vēža izplatīšanās organismā, piemēram, liels kalcija un holesterīna līmenis asinīs un mazs cukura līmenis asinīs (paraneoplastiskais sindroms);
- eozinofīlo leikocītu (baltās asins šūnas) skaita palielināšanās;
- alerģiska reakcija;
- samazināta virsnieru dziedzera (dziedzeris, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcija, vairogdziedzera pastiprināta darbība, kas var izraisīt ātru sirdsdarbību, svīšanu un svara zudumu, dziedzeru, kuros veidojas dzimumhormoni, bojājums;
- pavājināta virsnieru darbība, ko izraisījusi pārāk vāja hipotalāma (galvas smadzeņu daļa) darbība;
- ar vielmaiņu saistītu komplikāciju grupa, kas veidojas pēc vēža terapijas, kam raksturīgs liels kālija un fosfāta līmenis asinīs un zems kalcija līmenis asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- psihiskās veselības izmaiņas, pavājināta dzimumtieksme;
- smags un, iespējams, letāls nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu vai paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), ģībšana, galvas smadzeņu nervu iekaisums, kustību koordinācijas traucējumi (ataksija), drebuļi, īslaicīgas patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, grūtības runāt;

- acs iekaisums (konjunktivīts), asinsizplūdums acī, acs pigmentētās daļas iekaisums, pavājināta redze, svešķermeņa sajūta acīs, pietūkušas, asarojošas acis, acs pietūkums, plakstiņu iekaisums;
- asinsvadu iekaisums, asinsvadu slimības, samazināts asins pieplūdums ekstremitātēm, zems asinsspiediens pieceļoties;
- īpaši apgrūtināta elpošana, šķidrums uzkrāšanās plaušās, plaušu iekaisums;
- zarnas perforācija, tievās zarnas iekaisums, resnās zarnas vai aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), peptiska čūla, barības vada iekaisums, zarnu nosprostošanās, tūpļa un taisnās zarnas iekaisums (raksturo izkārnījumi ar asiņu piejaukumu un bieža defekācijas vēlme);
- aknu mazspēja, aknu iekaisums, aknu palielināšanās, acu baltumu vai ādas dzeltena nokrāsa (dzelte);
- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiskā epidermas nekrolīze);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa gūžas un plecu locītavas sāpes vai stīvumu;
- nieru vai centrālās nervu sistēmas iekaisums;
- vairāku orgānu iekaisums;
- skeleta muskuļu iekaisums;
- muskuļu vājums;
- nieru slimība;
- menstruāciju izzušana;
- vairāku orgānu darbības traucējumi, ar zāļu infūziju saistīta reakcija;
- matu krāsas izmaiņas;
- urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):**

- asinsvadu (visbiežāk galvas artēriju) iekaisīga slimība;
- vairogdziedzera pietūkums (tiroīdīts);
- ādas slimība, ko raksturo sausi, sārti, zvīņām klāti plankumi (psoriāze);
- ādas iekaisums un apsārtums (multiformā eritēma);
- izteiktas ādas reakcijas ar izsitumiem kopā ar vienu vai vairākām no tālāk minētajām izpausmēm: drudzis, sejas vai limfmezglu pietūkums, eozinofilo leukocītu (baltās asins šūnas) skaita palielināšanās, ietekme uz aknām, nierēm un plaušām (tā sauktā DRESS reakcija).
- Iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms); membrānas atslāņošanās acs aizmugurē (seroza tīklenes atslāņošanās);
- 1. tipa diabēta vai diabētiskās ketoacidozes simptomi ietver izteiktāku izsalkuma vai slāpju sajūtu nekā parasti, nepieciešamību biežāk urinēt, ķermeņa masas samazināšanos, noguruma sajūtu, sliktu dūšu, sāpes vēderā, ātru un dziļu elpošanu, apjukumu, neparastu miegainību, saldi smaržojošu elpu, saldu vai metālisku garšu Jūsu mutē vai neparastu urīna vai sviedru smaku;
- muskuļu vājums un nogurums bez atrofijas (*myasthenia gravis*).

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):**

- nopietna, iespējams dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

Turklāt, klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja citas YERVOY devas, nevis 3mg/kg, ziņots par šādām retākām (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) blakusparādībām:

- simptomu triāde (meningisms): sprandas stīvums, spilgtas gaismas nepanesība un galvassāpes, gripai līdzīgs diskomforts;

- sirds muskuļa iekaisums, sirds muskuļa vājums, šķidruma uzkrāšanās ap sirdi;
- aknu vai aizkuņģa dziedzera iekaisums, iekaisuma šūnu mezgliņi dažādos orgānos;
- infekcija vēdera dobumā;
- sāpīgi ādas izsitumi uz rokām, kājām un sejas (mezglainā eritēma);
- pārāk aktīva hipofīzes darbība;
- epitēlijķermenīšu funkcijas pavājināšanās;
- acs iekaisums, acs muskuļa iekaisums;
- dzirdes pasliktināšanās;
- slikta asinsrite, kuras dēļ kāju un roku pirksti kļūst nejutīgi vai bāli;
- plaukstu un pēdu audu bojājums, kas rada apsārtumu, pietūkumu un pūšļus.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

### **Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- transplantēta orgāna atgrūšana;
- viena no slimībām, kuras gadījumā uz ādas veidojas pūšļi (tā sauktais pemfigoīds);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem, kas var izraisīt dažādus simptomus (tā saukto hemofagocitāro limfocitozī). Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, limfmezglu palielināšanos, elpošanas traucējumus, vieglu zilumu veidošanos, nieru anomālijas un sirds problēmas;
- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējumi (mielīts).

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

### **Izmaiņas analīžu rezultātos**

YERVOY var izraisīt izmaiņas ārsta nozīmētās analīzēs. Var novērot šādas izmaiņas:

- sarkano asins šūnu (kas pārnēsā skābekli), balto asins šūnu (kurām ir svarīga loma cīņā pret infekcijām) vai trombocītu (kas palīdz asinīm sarecēt) skaita izmaiņas;
- novirze no normas hormonu un aknu enzīmu koncentrācijā asinīs;
- novirze no normas aknu funkciju testos;
- novirzes kalcija, nātrija, fosfāta vai kālija koncentrācijā asinīs;
- asins vai olbaltumvielas urīnā;
- patoloģiski augsts sārņu līmenis asinīs un citos organisma audos;
- nieru nespēja normāli neitralizēt asinīs skābes;
- asinīs nosakāmas antivielas pret dažām paša organisma šūnām.

Pēc **ipilimumaba lietošanas kombinācijā ar citām pretvēža zālēm** ir ziņots par turpmāk minētajām blakusparādībām (to biežums un smagums var mainīties atkarībā no tā, kuras pretvēža zāles ir izmantotas kombinācijas sastāvā).

### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- augšējo elpceļu infekcija;
- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte (kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos)
- samazināts sarkano asins šūnu (kas pārnēsā skābekli), balto asins šūnu (kurām ir svarīga loma cīņā pret infekcijām) vai trombocītu (kas palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- ēstgribas trūkums, augsts (hiperglikēmija) vai zems (hipoglikēmija) cukura līmenis asinīs;
- galvassāpes, reibonis;
- elpas trūkums (dispnoja), klepus;
- caureja (ūdeņaini, mīksti vai šķidri izkārnījumi), vemšana vai slikta dūša, vēdersāpes, aizcietējums;

- ādas izsitumi, dažkārt ar tulznām, nieze;
- sāpes muskuļos un kaulos (muskuļu un skeleta sāpes), sāpes locītavās (artralģija);
- noguruma vai vājuma sajūta, drudzis, tūska.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- plaušu infekcija (pneimonija), bronhīts, acs iekaisums (konjunktivīts);
- eozinofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) skaita palielināšanās;
- alerģiska reakcija, ar zāļu infūziju saistītas reakcijas;
- vairogdziedzera pastiprināta darbība (kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un ķermeņa masas samazināšanos), samazināta virsnieru dziedzera (dziedzeris, kas atrodas virs nierēm) hormonu sekrēcija, dziedzera hipofīzes, kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, nepietiekama aktivitāte (hipopituitārisms) vai iekaisums (hipofizīts), vairogdziedzera pietūkums, diabēts;
- dehidratācija, samazināta albumīna un fosfātu koncentrācija asinīs, ķermeņa masas samazināšanās;
- nervu iekaisums (kas izraisa notirpumu, vājumu, tirpšanas vai dedzināšanas sajūtu rokās un kājās);
- neskaidra redze, acs sausums;
- paātrināta sirdsdarbība, sirds ritma vai pulsa izmaiņas, nevienmērīga vai patoloģiska sirdsdarbība;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana), šķidrums uzkrāšanās ap plaušām;
- zarnu iekaisums (kolīts), čūlas mutē un aukstumpumpas (stomatīts), aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), mutes sausums, kuņģa iekaisums (gastrīts);
- aknu iekaisums;
- izmainītas krāsas plankumi uz ādas (vitiligo), ādas apsārtums, neparasta matu izkrišana, nātrene (niezoši izsitumi, kas paceļas virs ādas virsmas), ādas sausums;
- locītavu iekaisums (artrīts), muskuļu spazmas, muskuļu vājums;
- nieru mazspēja (arī pēkšņš nieru funkcijas zudums);
- sāpes, sāpes krūškurvī, drebuļi.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

#### **Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās ar drudzi;
- skābe asinīs diabēta rezultātā (diabētiskā ketoacidoze);
- palielināts skābes līmenis asinīs;
- galvas smadzeņu iekaisums; nervu bojājums, kas izraida notirpumu un nespēku (polineuropātija); pēdu nokāršanās (fibulārā nerva parēze); nervu iekaisums, ko izraisa organisma reakcija pret sevi un kas rada notirpumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes (autoimūna neiropātija), muskuļu vājums un nogurums bez atrofijas (myasthenia gravis);
- acs iekaisums, kas izraisa sāpes un apsārtumu;
- nevienmērīga vai patoloģiska sirdsdarbība, sirds muskuļa iekaisums, lēna sirdsdarbība;
- divpadsmitpirkstu zarnas iekaisums;
- ādas slimība, ko raksturo sausi, sārti, zvīnām klāti plankumi (psoriāze), ādas slimība ar sarkaniem, bieži niezošiem plankumiem, līdzīgi kā masaliņu izsitumi, kas sākas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un pārējā ķermeņa (erythema multiforme), smaga ādas lobīšanās, kas var izraisīt arī nāves iestāšanos (Stīvensa-Džonsona sindroms);
- sāpes muskuļos, ar fizisko slodzi nesaistīts sāpīgums, jutīgums vai vājums muskuļos (miopātija), muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (polymyalgia rheumatica);
- nieru iekaisums.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

**Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):**

- galvas un muguras smadzeņu aizsargapvalku īslaicīgs un atgriezenisks neinfekciozs iekaisums (aseptisks meningīts);
- hroniskas slimības, kas saistītas ar iekaisuma šūnu uzkrāšanos dažādos orgānos un audos, visbiežāk plaušās (sarkoidoze);
- epitēlijķermenīšu funkcijas pavājināšanās;
- pārejošs nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu un paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), nervu iekaisums;
- sāpes, nejutīgums, tirpšana vai vājums rokās vai kājās; urīnpūšļa vai zarnu problēmas, tostarp nepieciešamība urinēt biežāk, urīna nesaturēšana, apgrūtināta urinēšana un aizcietējumi (mielīts/transverss mielīts);
- zarnu perforācija;
- smaga un iespējami letāla ādas lobīšanās (toksiskā epidermas nekrolīze), izmaiņas ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar to, ka āda kļūst sausāka un plānāka, var parādīties nieze un sāpes (sklerozējošā mezgliņēde vai citi mezgliņēdes veida ādas bojājumi).
- hroniska locītavu slimība (spondiloartropātija), slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma vēršas pret dziedzeriem, kas izdala šķidrumu, piemēram, asaras vai siekalas (Šēgrena sindroms), muskuļu spazmas (rabdomiolīze).
- iekaisīga rakstura traucējumi (visticamāk, autoimūnas izcelsmes), kas ietekmē acis, ādu un ausu membrānas, galvas un muguras smadzenes (Fogta-Kojanagi-Haradas sindroms); membrānas atslāņošanās acs aizmugurē (seroza tīklenes atslāņošanās);
- urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā.

➔ **Nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.  
**Nemēģiniet ārstēt simptomus, lietojot citas zāles.**

**Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu, kas nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- transplantēta orgāna atgrūšana;
- ar vielmaiņu saistītu komplikāciju grupa, kas veidojas pēc vēža terapijas, kam raksturīgs liels kālija un fosfāta līmenis asinīs un zems kalcija līmenis asinīs (audzēja sabrukšanas sindroms);
- sirds apvalka iekaisums un šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (perikarda traucējumi);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem, kas var izraisīt dažādus simptomus (tā saukto hemofagocitāro limfocitozī). Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, limfmezglu palielināšanos, elpošanas traucējumus, vieglu zilumu veidošanos, nieru anomālijas un sirds problēmas;

**Izmaiņas analīžu rezultātos**

YERVOY kombinācijā var izraisīt ārsta nozīmēto analīžu rezultātu izmaiņas. Var novērot šādas izmaiņas:

- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts aknu enzīmu aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes vai sārmainās fosfatāzes daudzums asinīs, paaugstināts atkritumvielas bilirubīna līmenis asinīs);
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts kreatinīna daudzums asinīs);
- paaugstināts enzīmu, kas šķeļ taukus, un enzīmu, kas šķeļ cieti, līmenis;
- palielināts vai samazināts kalcija vai kālija daudzums asinīs;
- paaugstināts vai pazemināts magnija vai nātrija līmenis asinīs;
- palielināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona daudzums.



## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu**. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt YERVOY**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Neuzglabājiēt neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko YERVOY satur**

- Aktīvā viela ir ipilimumabs.  
Katrs ml koncentrāta satur 5 mg ipilimumaba.  
Katrs 10 ml flakons satur 50 mg ipilimumaba.  
Katrs 40 ml flakons satur 200 mg ipilimumaba.
- Citas sastāvdaļas ir Tris hidrohlorīds, nātrija hlorīds (skatīt 2. punktā "YERVOY satur nātriju"), mannīts (E421), pentetīnskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, sāļsskābe un ūdens injekcijām.

### **YERVOY ārējais izskats un iepakojums**

YERVOY koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums, kas var saturēt nedaudz (dažas) daļiņas.

Tas ir pieejams iepakojumos ar vienu 10 ml stikla flakonu vai vienu 40 ml stikla flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

---

### Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sagatavošana jāveic apmācītam personālam atbilstoši labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

#### Devas aprēķināšana:

Ipilimumaba monoterapija vai ipilimumabs kombinācijā ar nivolumabu:  
pacientam **izrakstītā deva** ir norādīta mg/kg. Pamatojoties uz šo izrakstīto devu, aprēķiniet kopējo ievadāmo devu. Lai pacientam ievadītu kopējo devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens YERVOY flakons.

- Katrā 10 ml YERVOY flakona koncentrātā ir 50 mg ipilimumaba; katrā 40 ml flakonā ir 200 mg ipilimumaba.
- **Kopējā ipilimumaba deva** mg = pacienta svars kg × izrakstītā deva mg/kg.
- **YERVOY koncentrāta tilpums**, lai sagatavotu devu (ml) = kopējā deva ml, izdalīta ar 5 (YERVOY koncentrāta stiprums ir 5 mg/ml).

#### Infūzijas sagatavošana:

sagatavojot infūziju, **rūpējieties, lai tiktu ievērota aseptiska tehnika.**

YERVOY intravenozai lietošanai var izmantot:

- **bez atšķaidīšanas** pēc zāļu pārnesšanas infūzijas konteinerā ar piemērotu sterilu šļirci; vai
- **pēc atšķaidīšanas** līdz tilpumam, kas līdz 5 reizēm pārsniedz oriģinālo koncentrāta tilpumu (līdz 4 daļām šķīdinātāja uz 1 daļu koncentrāta). Galīgai koncentrācijai jābūt diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml. YERVOY koncentrāta atšķaidīšanai var izmantot:
  - 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai
  - 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

#### 1. SOLIS

- Paturiet atbilstošu YERVOY flakonu skaitu istabas temperatūrā aptuveni 5 minūtes.
- Pārbaudiet, vai YERVOY koncentrāts nesatur piemaisījumus vai nav mainījis krāsu. YERVOY koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķidrums, kas var saturēt nelielu daudzumu (dažas) daļiņas. Nelietojiet šķidrumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir neparasti daudz daļiņu.
- Atvelciet nepieciešamo YERVOY koncentrāta tilpumu, izmantojot piemērotu sterilu šļirci.

#### 2. SOLIS

- Pārnesiet koncentrātu sterilā stikla pudelē, kurā izveidots vakuums, vai i.v. maisā (PVH vai ne-PVH).
- Ja piemērojams, atšķaidiet ar nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām. Lai vienkāršotu sagatavošanu, koncentrātu var arī pārnest tieši iepriekš uzpildītā maisā, kas satur atbilstošu daudzumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Uzmanīgi samaisiet infūziju, veicot manuāli rotējot.

**Ievadīšana:**

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā. Ievadiet YERVOY infūziju intravenozi **30 minūšu laikā**.

YERVOY infūziju nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem. Infūzijai izmantojiet atsevišķu infūzijas līniju.

Izmantojiet infūzijas komplektu un sistēmā integrētu sterilu, apirogēnu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm)

YERVOY infūzija ir savietojama ar:

- PVH infūzijas komplektiem,
- poliētersulfona (no 0,2 μm līdz 1,2 μm) un neilona (0,2 μm) sistēmā integrētajiem filtriem.

Infūzijas beigās izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

**Uzglabāšanas apstākļi un derīguma termiņš:**Neatvērts flakons

YERVOY **jāuzglabā ledusskapī** (2°C līdz 8°C). Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas. YERVOY nedrīkst sasaldēt.

Nelietot YERVOY pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP/Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

YERVOY infūzija

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas **nekavējoties jāievada infūzijas veidā vai jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā**. Neatšķaidīts vai atšķaidīts infūzijas šķīdums (diapazonā no 1 līdz 4 mg/ml) ķīmisko un fizikālo lietošanas stabilitāti saglabā 24 stundas, uzglabājot to istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C) vai atdzesētā veidā (2°C līdz 8°C). Ja infūzijas šķīdums (neatšķaidīts vai atšķaidīts) netiek nekavējoties izmantots, tas jāizlieto 24 stundu laikā, ja to uzglabā atdzesētā veidā (2°C līdz 8°C) vai istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C). Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

**Iznīcināšana:**

neuzglabājat neizmantotu šķīdumu infūzijām, lai vēlāk to izmantotu vēlreiz. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.