ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4 (IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmol sodu, co odpowiada 2,30 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

YERVOY w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (patrz punkt 4.4).

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability high, MSI-H)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach:
- pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy;
- leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Badania statusu MSI/MMR
Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu IVD z oznakowaniem CE przewidzianego do tego zastosowania. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

YERVOY w monoterapii

Czerniak
Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej
Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem

Czerniak
U dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie (patrz punkty 5.1 i 5.2), tak jak przedstawiono to w Tabeli 1. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce albo 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie **albo** w dawce 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie (patrz punkty 5.1 i 5.2), tak jak przedstawiono to w Tabeli 1.
W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; **lub**
- 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Tabela 1.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	**Faza monoterapii**
Niwolumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej, o masie ciała co najmniej 50 kg): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg): 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut **lub** 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej: 3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Rak nerkowokomórkowy
Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub
- 6 tygodni po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 2.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu RCC

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	**Faza monoterapii**
Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H
Zalecana dawka w pierwszej linii leczenia CRC z dMMR lub z MSI-H wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z 240 mg niwolumabu podawanych dożylnie co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie, **albo** w dawce 480 mg co 4 tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 3. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie z powodu CRC z dMMR lub z MSI-H, zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu podawanych dożylnie co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek, a następnie 240 mg niwolumabu w monoterapii podawanego dożylnie co 2 tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 3. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem.

Tabela 3.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu CRC z dMMR lub z MSI-H

		Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	**Faza monoterapii**
Niwolumab	Pierwsza linia	240 mg w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
	Po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab		1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

Złośliwy międzybłoniak opłucnej
Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Płaskonabłonkowy rak przełyku
Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Rak wątrobowokomórkowy
Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie maksymalnie do 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się niwolumab w monoterapii podawany dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie (patrz punkty 5.1 i 5.2), tak jak przedstawiono to w Tabeli 4. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:

- 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie lub dawkę 480 mg co 4 tygodnie.

Tabela 4.: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu HCC

	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	**Faza monoterapii**
Niwolumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut
Ipilimumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania).

Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji.

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby (ang. LFTs) i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz Tabele 5A, 5B oraz punkt 4.4).

Dzieci w wieku poniżej 12 lat
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaprzestanie leczenia lub wstrzymanie dawek

Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem YERVOY i włączenia ogólnego podawania dużych dawek kortykosteroidów. W niektórych przypadkach można rozważyć podanie innego produktu immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

Wytyczne dotyczące zaprzestania leczenia lub wstrzymania dawek dla monoterapii produktem YERVOY opisano w Tabelach 5A i 5B, a dla leczenia produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem lub w drugiej fazie leczenia (niwolumab w fazie monoterapii) po zastosowaniu leczenia skojarzonego opisano w Tabeli 5C. Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

Tabela 5A: Kiedy całkowicie zaprzestać podawania produktu YERVOY w monoterapii

YERVOY należy całkowicie odstawić u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi. Leczenie tych działań niepożądanych, w przypadku dowiedzionego lub przypuszczalnego pochodzenia immunologicznego, może wymagać także podawania dużych dawek kortykosteroidów (szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania znajdują się w punkcie 4.4).	
Działania niepożądane	**stopień NCI-CTCAE v4[a]**
Dotyczące żołądka i jelit: Ciężkie objawy (ból brzucha, ciężka biegunka lub istotna zmiana liczby stolców, krew w stolcu, krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego)	▪ Biegunka lub zapalenie jelit stopnia 3. lub 4.
Dotyczące wątroby: Duży wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub bilirubiny całkowitej lub objawy hepatotoksyczności	▪ Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT, lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.
Dotyczące skóry: Zagrażająca życiu wysypka skórna (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna nekroliza naskórka) lub ciężki uogólniony świąd wpływający na codzienne aktywności lub wymagający interwencji lekarskiej	▪ Wysypka stopnia 4. lub świąd stopnia 3.
Neurologiczne: Wystąpienie lub pogorszenie objawów ciężkiej neuropatii ruchowej lub czuciowej	▪ Neuropatia ruchowa lub czuciowa stopnia 3. lub 4.
Inne układy narządowe[b]: (np. zapalenie nerek, zapalenie płuc, zapalenie trzustki, nieinfekcyjne zapalenie mięśnia sercowego, cukrzyca)	▪ ≥ Reakcje pochodzenia immunologicznego stopnia 3.[c] ▪ ≥ Zaburzenia oczne pochodzenia immunologicznego NIEODPOWIADAJĄCE na miejscowe leczenie immunosupresyjne, stopnia 2. ▪ Cukrzyca stopnia 4.

[a] Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[b] Każde inne działania niepożądane, które są związane lub podejrzewa się, że są związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o przerwaniu leczenia produktem YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.

[c] Pacjenci z ciężką (stopnia 3. lub 4.) endokrynopatią kontrolowaną hormonalnym leczeniem zastępczym mogą być dalej leczeni.

Tabela 5B: Kiedy wstrzymać dawkę produktu YERVOY w monoterapii

Należy wstrzymać dawkę[a] produktu YERVOY u pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania opisano w punkcie 4.4.	
Działania niepożądane	**Działanie**
Dotyczące żołądka i jelit: Biegunka lub zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu, które albo nie poddają się kontroli terapeutycznej lub są przewlekłe (5-7 dni) lub nawracają	1. Wstrzymać dawkę do czasu zmniejszenia się nasilenia działania niepożądanego do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego). 2. Jeśli toksyczność ustąpiła, należy powrócić do dawkowania.[d] 3. Jeśli toksyczność nie ustąpiła, należy wstrzymać dawki aż do ustąpienia działania toksycznego a następnie powrócić do dawkowania.[d] 4. Odstawić YERVOY, jeśli nasilenie działania toksycznego nie zmniejszy się do stopnia 1. lub 0. (lub powrotu do stanu wyjściowego).
Dotyczące wątroby: Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT, lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2.	
Dotyczące skóry: Umiarkowana lub ciężka (stopnia 3.)[b] wysypka skórna lub dotyczący całego ciała/nasilony świąd (stopnia 2.), niezależnie od jego etiologii	
Dotyczące układu dokrewnego: Ciężkie działania niepożądane dotyczące gruczołów dokrewnych, np. zapalenie przysadki mózgowej lub zapalenie tarczycy, które nie są odpowiednio kontrolowane za pomocą hormonalnego leczenia zastępczego lub leczenia immunosupresyjnego w dużych dawkach Cukrzyca stopnia 3.	
Neurologiczne: Umiarkowana (stopnia 2.)[b] niejasna diagnostycznie neuropatia ruchowa, osłabienie mięśniowe lub neuropatia czuciowa (trwająca dłużej niż 4 dni)	
Inne działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu[c]	

[a] Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu YERVOY.
[b] Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).
[c] Każde inne działania niepożądane dotyczące układów narządowych, które uważa się za związane z aktywnością układu immunologicznego, należy stopniować zgodnie z CTCAE. Decyzję o wstrzymaniu dawki produktu YERVOY należy uzależnić od ciężkości zdarzeń.
[d] Do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Tabela 5C: Zalecane modyfikacje leczenia produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem lub w drugiej fazie leczenia (niwolumab w fazie monoterapii) po zastosowaniu leczenia skojarzonego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelit stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	**Ciężkość**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego bez HCC	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne. Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego z HCC	Jeśli aktywność AspAT/AlAT mieści się w granicach normy na początku leczenia i zwiększa się do > 3 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 1 i ≤ 3 razy GGN i zwiększa się do > 5 i ≤ 10 razy GGN lub aktywność AspAT/AlAT na początku leczenia wynosi > 3 i ≤ 5 razy GGN i zwiększa się do > 8 i ≤ 10 razy GGN Aktywność AspAT/AlAT zwiększa się do > 10 razy GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększa się do > 3 razy GGN	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Wstrzymać stosowanie dawki (dawek) do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów. Trwale odstawić leczenie
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3. Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą[a], do czasu kiedy nie występują objawy. Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN)	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów[b]
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

[a] Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

[b] U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem jest nieznane.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem należy trwale odstawić w przypadku:
- działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.;
- utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia.

W czasie podawania produktu YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie niwolumabu w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY stosowanego w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są bardzo ograniczone dane. Produktu leczniczego YERVOY nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YERVOY stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Osoby w podeszłym wieku
Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Dane uzyskane od pacjentów otrzymujących leczenie pierwszej linii RCC w wieku 75 lat lub starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć

wnioski dotyczące tej populacji (patrz punkt 5.1). Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z farmakokinetycznych badań populacyjnych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z aktywnością aminotransferaz ≥ 5 x GGN lub stężeniem bilirubiny > 3 x GGN przed rozpoczęciem leczenia, produkt YERVOY należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.

YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml.

Produktu YERVOY nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt YERVOY należy podawać po nim, a następnie chemioterapię (jeśli dotyczy) tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.

Instrukcja dotycząca przygotowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Ocena statusu MSI/MMR
W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego. Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem niwolumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.2). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także zdarzenia niepożądane dotyczące serca oraz zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt 4.2).

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

Objawy pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki ipilimumabu. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z ipilimumabem. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu.

W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych.
Specyficzne dla ipilimumabu wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego dla ipilimumabu stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z niwolumabem opisano poniżej.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po uzyskaniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U

pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z nowolumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Objawy pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego

Ipilimumab w monoterapii
Podanie ipilimumabu wiąże się z występowaniem ciężkich objawów pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu 3. fazy zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010-20, patrz punkt 5.1), mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopień 3.–5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu badania wytycznych postępowania, w większości przypadków (90%) nastąpiła poprawa (definiowana jako powrót do stanu łagodnego [stopień 1.] lub lżejszego, lub do stanu przed rozpoczęciem leczenia), przy czym mediana czasu od wystąpienia objawów do uzyskania poprawy wynosiła 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni).
U pacjentów należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego lub perforacji przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny może obejmować biegunkę, zwiększoną częstość wypróżnień, ból brzucha lub obecność krwi w kale, z lub bez gorączki. W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi. Po dopuszczeniu leku do obrotu opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej. Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego, należy wykonać odpowiednie badanie kału w celu wykluczenia etiologii zakaźnej lub innej.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego opierają się na nasileniu objawów (zgodnie z klasyfikacją stopnia ciężkości wg NCI-CTCAE v4). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną (stopnia 1. lub 2.) biegunką (lub zwiększeniem liczby wypróżnień do 6 na dobę) lub podejrzewanym łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem jelita grubego (np. ból brzucha lub obecność krwi w stolcu) mogą kontynuować przyjmowanie ipilimumabu. Zalecane jest leczenie objawowe (np. loperamid, uzupełnianie płynów) i ścisłe monitorowanie. Jeśli łagodne lub umiarkowane objawy nawracają lub utrzymują się przez 5–7 dni, zaplanowaną dawkę ipilimumabu należy wstrzymać i zaleca się włączenie leczenia kortykosteroidami (np. prednizon 1 mg/kg mc. doustnie raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy). Jeśli objawy ulegną złagodzeniu do stopnia 0.–1. lub powrócą do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia, można wznowić podawanie ipilimumabu (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) biegunką lub zapaleniem jelita grubego (patrz punkt 4.2) i zaleca się natychmiastowe leczenie ogólne kortykosteroidami w dużych dawkach podawanymi dożylnie. (W badaniach klinicznych stosowano metylprednizolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę). Gdy biegunka oraz inne objawy zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. W badaniach klinicznych szybkie zmniejszanie dawki (w okresie < 1 miesiąca) powodowało u niektórych pacjentów nawrót biegunki lub zapalenia jelita grubego. Pacjentów należy badać czy nie doszło do perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenia otrzewnej.

Doświadczenie z badań klinicznych, dotyczących postępowania w opornej na steroidy biegunce i zapaleniu jelita grubego jest ograniczone. Po wykluczeniu innych przyczyn [w tym zakażenia (reaktywacji zakażenia) wirusem cytomegalii (CMV), ocenianego metodą PCR wirusa w próbce z biopsji, i zakażenia innymi wirusami, bakteriami lub pasożytami) u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej należy rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych, przy braku przeciwwskazań, podawano pojedynczą dawkę infliksymabu 5 mg/kg mc. Infliksymabu nie należy stosować w przypadku podejrzewania perforacji przewodu pokarmowego lub posocznicy (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego infliksymabu).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony.

Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w monoterapii
Podanie ipilimumabu jest związane z ciężką hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki prowadzącej do zgonu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.–5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu zaleceń okres do ustąpienia objawów wynosił od 0,7 do 2 tygodni.

Przed podaniem każdej dawki ipilimumabu należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny, gdyż zmiany wyników badań laboratoryjnych mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2). Wzrost wartości wskaźników określających czynność wątroby może wystąpić bez objawów klinicznych. W celu wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia wątroby, w tym wskutek infekcji, progresji nowotworu lub działania jednocześnie stosowanych leków, a także w celu monitorowania objawów, aż do ich ustąpienia należy oznaczać aktywność AspAT, AlAT i stężenie bilirubiny całkowitej. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi).

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej stopnia 2., należy wstrzymać zaplanowaną dawkę ipilimumabu, a wskaźniki czynności wątroby monitorować aż do ustąpienia nieprawidłowości. Po uzyskaniu poprawy, podawanie ipilimumabu można wznowić (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz, albo zwiększonym stężeniem bilirubiny stopnia 3. lub 4., należy zaprzestać leczenia na stałe (patrz punkt 4.2) i zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie ogólnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów podawanych dożylnie (np. metylprednizolonem 2 mg/kg mc. na dobę lub równoważnym produktem leczniczym). U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie podwyższonych wskaźników czynności wątroby aż do ich normalizacji. Gdy objawy ustąpią, a wskaźniki czynności wątroby wykazywać będą trwałą poprawę lub powrót do wartości wyjściowych, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca. Wzrost wartości wskaźników czynności wątroby w czasie zmniejszania dawki steroidów można opanować zwiększając dawkę i spowalniając szybkość zmniejszania dawki.

W przypadku pacjentów z istotnym podwyższeniem wskaźników czynności wątroby, które jest oporne na leczenie kortykosteroidami, można rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami oraz ze wzrostem wskaźników czynności wątroby w czasie stopniowego zmniejszania dawki steroidów, który nie odpowiadał na zwiększenie dawki kortykosteroidów, stosowano mykofenolan mofetylu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla mykofenolanu mofetylu).

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu reakcja skórna w związku z wcześniejszą immunostymulacyjną terapią przeciwnowotworową.

Ipilimumab w monoterapii
Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry, które mogą być pochodzenia immunologicznego. Obserwowano rzadkie przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis - TEN) (w tym zespół Stevensa-Johnsona), niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki polekowych reakcji z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (patrz punkt 4.8).

Zespół DRESS ma postać wysypki z eozynofilią, której towarzyszy jeden lub więcej spośród następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Zespół DRESS może charakteryzować się długim opóźnieniem (od dwóch do ośmiu tygodni) pomiędzy ekspozycją na produkt leczniczy i wystąpieniem zaburzeń.

Wysypka i świąd indukowane przez ipilimumab miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. U pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.–5.) działań niepożądanych wynosiła 3 tygodnie (0,9–16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu specyficznych dla protokołu wytycznych postępowania objawy ustępowały; mediana czasu od wystąpienia objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni).

Leczenie wysypki i świądu, indukowanych przez ipilimumab, zależy od ich nasilenia. Pacjenci z wysypką o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) mogą kontynuować leczenie ipilimumabem, stosując leczenie objawowe (np. leki antyhistaminowe). Przy łagodnej lub umiarkowanej wysypce lub łagodnym świądzie, które trwają przez 1–2 tygodnie i nie ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów miejscowo, należy rozpocząć doustne leczenie kortykosteroidami (np. prednizon w dawce 1 mg/kg mc. raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy).

W przypadku pacjentów z ciężką (stopnia 3.) wysypką, należy wstrzymać zaplanowaną dawkę ipilimumabu. Jeśli początkowe objawy ulegną złagodzeniu (do stopnia 1.) lub ustąpią, leczenie ipilimumabem można wznowić (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać leczenia ipilimumabem u pacjentów z bardzo ciężką (stopnia 4.) wysypką lub ciężkim (stopnia 3.) świądem (patrz punkt 4.2) i natychmiast rozpocząć ogólne, dożylne podanie kortykosteroidów w dużych dawkach (np. metylprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę). Gdy wysypka

lub świąd zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w monoterapii
Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zespołu Guillain-Barré, które prowadziły do zgonu. Zgłaszano także występowanie objawów przypominających miastenię (patrz punkt 4.8). U pacjentów może wystąpić osłabienie mięśniowe oraz neuropatia czuciowa.

Należy przeanalizować przypadki niemożliwej do wyjaśnienia neuropatii ruchowej, osłabienia mięśniowego lub neuropatii czuciowej trwającej > 4 dni oraz wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, infekcje, zespoły metaboliczne oraz działania jednocześnie stosowanych leków. U pacjentów z umiarkowaną (stopnia 2.) neuropatią ruchową (z elementem czuciowym lub bez elementu czuciowego), prawdopodobnie związana ze stosowaniem ipilimumabu, należy wstrzymać zaplanowaną dawkę. Jeśli nasilenie objawów neurologicznych powróci do stanu sprzed leczenia, u pacjenta można wznowić podawanie ipilimumabu (patrz punkt 4.2).

Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią czuciową o dowiedzionym lub podejrzewanym związku ze stosowaniem ipilimumabu (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy leczyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania z neuropatią czuciową oraz natychmiast rozpocząć dożylne podanie kortykosteroidów (np. metylprednizolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę).

Należy zwrócić uwagę na postępujące objawy neuropatii ruchowej i zastosować odpowiednie leczenie. Należy zaprzestać podawania ipilimumabu u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią ruchową, niezależnie od jej przyczyny (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w monoterapii
Podanie ipilimumabu może powodować stan zapalny narządów wydzielania wewnętrznego, objawiający się jako niedoczynność podwzgórza, przysadki mózgowej, niewydolność nadnerczy, niedoczynność tarczycy, cukrzyca typu 1 i cukrzycowa kwasica ketonowa (patrz punkty 4.2 i 4.8), a pacjenci mogą prezentować objawy niespecyficzne, które mogą przypominać inne stany patologiczne, np. przerzuty do mózgu lub inne choroby. Najczęstszym obrazem klinicznym są bóle głowy i zmęczenie. Mogą wystąpić także zaburzenia pola widzenia, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz zmniejszenie ciśnienia. Należy wykluczyć przełom nadnerczowy jako przyczynę objawów występujących u pacjenta. Doświadczenie kliniczne dotyczące endokrynopatii związanej ze stosowaniem ipilimumabu jest ograniczone.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.–4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się kontroli za pomocą leczenia immunosupresyjnego i hormonalnego leczenia zastępczego.

W przypadku wystąpienia objawów przełomu nadnerczowego, np. ciężkiego odwodnienia, niedociśnienia lub wstrząsu zaleca się jak najszybsze dożylne podanie kortykosteroidów oraz należy ocenić czy pacjent nie ma sepsy lub zakażenia. Jeżeli obecne są objawy niewydolności nadnerczy, ale pacjent nie jest w przełomie nadnerczowym, należy rozważyć wykonanie dalszych badań, w tym laboratoryjnych i obrazowych. Ocena badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych może być wykonana zanim rozpocznie się leczenie kortykosteroidami. W przypadku nieprawidłowych wyników badań obrazowych przysadki mózgowej lub badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych, zaleca się krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami w dużej dawce (np. deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin lub równoważny produkt leczniczy), w celu leczenia stanu zapalnego danego narządu, zaś zaplanowaną dawkę ipilimumabu należy wstrzymać (patrz punkt 4.2). Obecnie nie wiadomo, czy podawanie kortykosteroidów leczy dysfunkcję narządu dokrewnego. Należy także włączyć odpowiednie hormonalne leczenie zastępcze. Konieczne może być długoterminowe hormonalne leczenie zastępcze.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić ipilimumab w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Gdy objawy lub zaburzenia wyników badań laboratoryjnych zostaną opanowane, a stan ogólny pacjenta ulegnie poprawie można wznowić podawanie ipilimumabu, a po ocenie stanu klinicznego rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 miesiąc.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Podczas leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórna

niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności kory nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzewania ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającego życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

<u>Reakcje na wlew</u>

Ipilimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem
W badaniach klinicznych ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zgrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać ipilimumab lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w monoterapii
U pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20 zgłaszano następujące działania niepożądane o możliwym pochodzeniu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych. Ponadto u pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. + szczepionką peptydową gp100 w badaniu MDX010-20 zgłaszano zapalenie tęczówki, anemię hemolityczną, wzrost aktywności amylazy, niewydolność wielonarządową oraz zapalenie płuc. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jeśli działania te będą miały ciężkie nasilenie (stopnia 3. lub 4.), mogą wymagać natychmiastowego ogólnego leczenia kortykosteroidami w dużych dawkach i zaprzestania podawania ipilimumabu (patrz punkt 4.2). W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki, surowiczego odwarstwienia siatkówki lub zapalenia nadtwardówki, związanych z leczeniem ipilimumabem, należy rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu. U pacjentów z zapaleniem oka związanym z ipilimumabem obserwowano przemijającą utratę widzenia.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego u pacjentów leczonych ipilimumabem. Leczenie ipilimumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów litych. U tych pacjentów należy rozważyć korzyść z leczenia ipilimumabem w stosunku do ryzyka możliwego odrzucenia narządu.

Ipilimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1
Limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) obserwowano podczas stosowania ipilimumabu w monoterapii oraz podczas stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (w tym niwolumabem). Należy zachować ostrożność podczas stosowania ipilimumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Jeśli zostanie potwierdzona HLH, należy zaprzestać podawania ipilimumabu lub ipilimumabu w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wdrożyć leczenie HLH.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
W badaniach klinicznych z różnymi dawkami i różnymi typami nowotworów zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzowego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporaźną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rabdomiolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów z zapaleniem oka związanym z ipilimumabem obserwowano przemijającą utratę widzenia.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem musi być trwale odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Po podaniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomioliza), niektóre z przebiegiem

śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ścisłe monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (patrz punkt 4.2) oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem należy wstrzymać lub trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Czerniak
Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego i czynnymi przerzutami do mózgu nie włączano do badania MDX010-20 (patrz punkt 5.1).

Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej nie włączano do badania klinicznego CA184-169. Jednakże, pacjentów z przerzutami do mózgu włączano do tego badania, jeśli nie występowały u nich objawy neurologiczne związane z przerzutami do mózgu i jeśli nie było konieczne lub też nie zastosowano leczenia ogólnego kortykosteroidami w okresie 10 dni przed rozpoczęciem terapii ipilimumabem (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu i wcześniej leczeni ipilimumabem nie byli włączeni do badania pediatrycznego CA184070 (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej, aktywnymi przerzutami do mózgu i wcześniej leczeni lekami działającymi na CTLA-4, PD-1, PD-L1 lub CD137 nie byli włączeni do badania pediatrycznego CA184178 (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem nie uczestniczyli pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub chorobami autoimmunologicznymi, a także pacjenci, którzy otrzymywali systemowo leki immunosupresyjne przed włączeniem do badania. Pacjenci z czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej byli wykluczeni z badań klinicznych dotyczących czerniaka. W przypadku braku danych, niwolumab należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy PFS dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. U pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (PD-L1 ≥ 1%) poprawa OS była podobna dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i niwolumabu w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta i charakterystykę guza, biorąc pod uwagę obserwowane korzyści i toksyczność leczenia skojarzonego w porównaniu z niwolumabem w monoterapii (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów z czerniakiem z szybko postępującą chorobą.
Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy
Pacjenci z jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni badań klinicznych ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Pacjenci z czynną chorobą autoimmunologiczną, z objawową śródmiąższową chorobą płuc, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej, z aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, którzy otrzymywali wcześniej leczenie układowe zaawansowanej choroby lub którzy mieli aktywujące mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia pierwszej linii NDRP (patrz punkty 4.5 i 5.1). U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) dostępne dane są ograniczone (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej
Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z głównego badania klinicznego dotyczącego pierwszej linii leczenia MPM (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Płaskonabłonkowy rak przełyku
Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby (patrz punkt 5.1).

Rak wątrobowokomórkowy
Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2, po wcześniejszym przeszczepieniu wątroby, z chorobą wątroby w stadium C według klasyfikacji Childa-Pugha, z współistniejącymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, z encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), z klinicznie istotnym wodobrzuszem, z zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), z aktywną chorobą

autoimmunologiczną lub stanami medycznymi wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zostali wykluczeni z badania klinicznego dotyczącego HCC (patrz punkty 4.5 i 5.1). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z HCC w stadium B według klasyfikacji Childa-Pugha. Z powodu braku danych, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem, a następnie niwolumab w monoterapii należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

W przypadku HCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 6 miesięcy w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do lenwatynibu lub sorafenibu. Wyższe ryzyko zgonu może być związane z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lekarze powinni wziąć pod uwagę to ryzyko przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem.

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi

W badaniach klinicznych nie badano pacjentów, którzy w wywiadzie podawali choroby autoimmunologiczne (inne niż bielactwo i odpowiednio kontrolowane niedobory endokrynologiczne, takie jak hypotyroidyzm), w tym wymagające ogólnego leczenia immunosupresyjnego z powodu wcześniej rozpoznanej aktywnej choroby autoimmunologicznej lub jako leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu narządu. Ipilimumab jest produktem nasilającym aktywność limfocytów T, które umożliwiają odpowiedź immunologiczną (patrz punkt 5.1) i może wpływać na leczenie immunosupresyjne, powodując zaostrzenie choroby podstawowej lub zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Stosowania ipilimumabu należy unikać u pacjentów z ciężką chorobą autoimmunologiczną, w której dalsza aktywacja układu immunologicznego mogłaby stanowić nieuchronne zagrożenie życia. U innych pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, ipilimumab należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu prawdopodobnego, indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści.

Pacjenci na diecie z kontrolowaną zawartością sodu

Produkt leczniczy zawiera 23 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 92 mg sodu w fiolce zawierającej 40 ml koncentratu, co odpowiada 1,15% i 4,60% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

Jednoczesne podawanie z wemurafenibem

W badaniu 1. fazy zgłaszano bezobjawowe, stopnia 3. zwiększenia aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT > 5 × GGN) i bilirubiny (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 × GGN) w przypadku jednoczesnego podawania ipilimumabu (3 mg/kg) i wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę lub 720 mg dwa razy na dobę). Na podstawie tych wstępnych danych, jednoczesne podawanie ipilimumabu i wemurafenibu nie jest zalecane.

Podanie po zastosowaniu wemurafenibu

W badaniu 2. fazy u pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF leczonych ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. po zastosowaniu wemurafenibu wykazano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. dotyczących skóry w porównaniu do samego ipilimumabu. Należy zachować ostrożność podając ipilimumab po leczeniu wemurafenibem.

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane, natomiast brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu nie należy stosować ipilimumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w monoterapii u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej należy dokładnie ocenić indywidualnego pacjenta, biorąc pod uwagę dostępne ograniczone dane, obserwowane korzyści i toksyczność ipilimumabu w monoterapii u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYPs) oraz inne enzymy metabolizujące leki.

U dorosłych przeprowadzono badanie interakcji lekowych ipilimumabu podawanego w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (z dakarbazyną lub paklitakselem/karboplatyną), oceniające interakcje z izozymami cytochromu CYP (w szczególności CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 i CYP3A4) u pacjentów z nieleczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ipilimumabem a paklitakselem/karboplatyną, dakarbazyną lub jej metabolitem, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidem (AIC).

Inne rodzaje interakcji

Kortykosteroidy
Należy unikać stosowania ogólnego kortykosteroidów przed rozpoczęciem podawania ipilimumabu z powodu ich potencjalnego wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność ipilimumabu. Jednakże po włączeniu ipilimumabu można stosować ogólnie kortykosteroidy oraz inne leki immunosupresyjne w leczeniu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wydaje się, że ogólne stosowanie kortykosteroidów po włączeniu ipilimumabu nie zaburza jego skuteczności.

Leki zmniejszające krzepliwość
Wiadomo, że zastosowanie leków zmniejszających krzepliwość krwi zwiększa ryzyko krwotoków z przewodu pokarmowego. Ponieważ krwotoki z przewodu pokarmowego są działaniem niepożądanym związanym z ipilimumabem (patrz punkt 4.8), pacjentów u których konieczne jest równoczesne stosowanie leczenia zmniejszającego krzepliwość należy dokładnie monitorować.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ipilimumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ludzkie IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. Możliwe zagrożenie dla rozwijającego się płodu spowodowane leczeniem jest nieznane. Yervoy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Stwierdzono, że bardzo niewielkie ilości ipilimumabu występują w mleku małp cynomolgus leczonych podczas ciąży. Nie wiadomo, czy ipilimumab przenika do mleka ludzkiego. Przenikanie immunoglobulin typu G (IgGs) do ludzkiego mleka jest niewielkie, a ich doustna biodostępność mała. Nie przypuszcza się, aby narażenie ogólne noworodka było duże i nie oczekuje się wpływu na karmionego piersią noworodka/dziecko. Jednakże, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu YERVOY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem YERVOY dla matki.

Płodność

Nie prowadzono badań oceniających wpływ ipilimumabu na płodność. Dlatego nie jest znany wpływ ipilimumabu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

YERVOY wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie (patrz punkt 4.8), pacjentom należy poradzić, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, dopóki nie będą przekonani, że ipilimumab nie będzie wywierał na nich niekorzystnego działania.

4.8 Działania niepożądane

Ipilimumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ipilimumab podawano u około 10 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, (patrz punkt 5.1), pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1–4).

Ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu (patrz punkt 4.4, dotyczący postępowania z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego).

U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (≥ 10% pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie łaknienia i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie *ipilimumabem* przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych (n = 767) oraz pochodzące z monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w Tabeli 6.

Reakcje te sklasyfikowano według układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Odsetki chorych z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego u pacjentów z dodatnim HLA-A2*0201, którzy otrzymali ipilimumab w badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych.

Profil bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. u niepoddawanych wcześniej chemioterapii pacjentów ustalony na podstawie połączonych danych uzyskanych w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy (N = 75; leczonych) oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów w dwóch retrospektywnych badaniach obserwacyjnych (N = 273 i N = 157) i w badaniu CA184-169 (N = 362) był podobny do uzyskanego u pacjentów z leczonym wcześniej zaawansowanym czerniakiem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z przerzutami, leczonych ipilimumabem (3 mg/kg mc. z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 3 lata) i włączonych do międzynarodowego, prospektywnego, obserwacyjnego badania CA184143 (N = 1151) były podobne do zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących stosowania ipilimumabu w zaawansowanym czerniaku.

Tabela 6.: Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.[a]

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica[b], zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego
Niezbyt często	wstrząs septyczny[b], zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	zespół paranowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość, limfopenia, małopłytkowość, neutropenia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna[b], eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna[e]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Bardzo rzadko	reakcja anafilaktyczna
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[e]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność przysadki mózgowej[c], niedoczynność tarczycy[c]
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy[c], wtórna niewydolność nadnerczy[d], nadczynność tarczycy[c], hipogonadyzm
Rzadko	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy[d], zapalenie tarczycy[d]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
Często	odwodnienie, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia
Niezbyt często	zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza, hipokalcemia[d]
Rzadko	cukrzyca typu 1 (w tym cukrzycowa kwasica ketonowa)[h]
Zaburzenia psychiczne	
Często	stan splątania, depresja
Niezbyt często	zmiany stanu umysłowego, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré[b,c], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), autoimmunologiczna neuropatia ośrodkowa (zapalenie mózgu)[d], omdlenie, ataksja, drżenie, mioklonie, dyzartria
Rzadko	miastenia[d]
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, ból oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka[c], krwawienie do ciała szklistego, zapalenie tęczówki[c], obrzęk oka[d], zapalenie powiek[d], zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady[e], surowicze odwarstwienie siatkówki

Zaburzenia serca	
Często	arytmia, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca
Niezbyt często	zapalenie naczyń, angiopatia[b], niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna
Rzadko	zapalenie tętnicy skroniowej[d]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	duszność, kaszel, alergiczny nieżyt nosa
Niezbyt często	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)[b], nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka[c], wymioty, nudności, zaparcie, ból brzucha
Często	krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit[b,c], refluks żołądkowo przełykowy, zapalenie błon śluzowych[d], zapalenie żołądka i jelit, zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	perforacja przewodu pokarmowego[b,c], perforacja jelita grubego[b,c], perforacja jelit[b,c], zapalenie otrzewnej[b], zapalenie uchyłków, zapalenie trzustki, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód jelita grubego, zapalenie przełyku, niedrożność jelit[d], zapalenie odbytu[d]
Rzadko	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiaklia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często	niewydolność wątroby[b,c], zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[c], świąd[c]
Często	zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk[d], łysienie, nocne poty, suchość skóry
Niezbyt często	toksyczna nekroliza naskórka[b,c], leukoklastyczne zapalenie naczyń, łuszczenie skóry, zmiany koloru włosów[d]
Rzadko	rumień wielopostaciowy[d], łuszczyca[d], polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS)[d]
Częstość nieznana	pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[f]
Często	ból stawów, ból mięśni, kurcze mięśniowe, zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie mięśni[d], osłabienie mięśni[d]
Rzadko	zapalenie wielomięśniowe[d]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek[b]
Niezbyt często	kłębuszkowe zapalenie nerek[c], autoimmunologiczne zapalenie nerek[d], kwasica kanalikowa, krwiomocz[d], niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[g], białkomocz[d]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk, ból
Często	dreszcze, astenia, objawy grypopodobne[d]
Niezbyt często	niewydolność wielonarządowa[b,c], zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej[d], reakcja związana z podaniem wlewu

Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[c], zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej[c], zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi[d], zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy[c]
Niezbyt często	zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy[d], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi (TSH), zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi[c], dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych[d], zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi
Rzadko	zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi[d], zmniejszenie stężenia tyroksyny[d], nieprawidłowe stężenie prolaktyny we krwi[d]

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 6. nie mogą być w pełni przypisane ipilimumabowi, ale mogą wynikać z choroby podstawowej.

[a] Częstości ustalono na podstawie danych zebranych w 9 badaniach klinicznych ipilimumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka.

[b] W tym zgon

[c] Dodatkowe informacje o tych potencjalnie zapalnych działaniach niepożądanych znajdują się w punkcie "Opis wybranych działań niepożądanych" oraz w punkcie 4.4. Dane prezentowane w tych punktach zasadniczo odzwierciedlają doświadczenie z badania 3. fazy MDX010-20.

[d] Dane spoza 9 zakończonych badań klinicznych dotyczących czerniaka włączono do oceny częstości.

[e] Zdarzenia po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[f] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[g] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[h] Cukrzyca typu 1, która może być związana z cukrzycową kwasicą ketonową

Dodatkowe działania niepożądane, niewymienione w Tabeli 6., zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki (zarówno < jak i > 3 mg/kg mc.) ipilimumabu w badaniach klinicznych dotyczących czerniaka. Następujące dodatkowe reakcje występowały z częstością <1%, o ile nie zaznaczono inaczej: zespół podrażnieniowo-oponowy (meningismus), zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, kardiomiopatia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, rumień guzowaty, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, nadczynność przysadki mózgowej, niedoczynność przytarczyc, zakaźne zapalenie otrzewnej, zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki, objaw Raynauda, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół uwalniania cytokin, sarkoidoza, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, leukopenia, policytemia, limfocytoza, zapalenie mięśni gałki ocznej i niedosłuch neurosensoryczny.

Ogólny profil bezpieczeństwa ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w badaniu klinicznym CA184-169 (N = 362) był zgodny z tym określonym dla ipilimumabu u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (patrz punkt 4.2)

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego(produktów leczniczych). Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z ipilimumabem, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Wyniki zebrane dla ipilimumabu podawanego w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem

1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania ≥ 10% większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 7. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) (n = 2626) i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 7.: Działania niepożądane ipilimumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość[b,i], małopłytkowość[b], leukopenia[b], limfocytopenia[b], neutropenia[b]
Często	eozynofilia
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość
Rzadko	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[f]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca
Niezbyt często	kwasica ketonowa
Rzadko	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b], hipoglikemia[b]
Często	odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	kwasica metaboliczna
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[g]

	W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	polineuropatia, porażenie nerwu strzałkowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zapalenie mózgu, miastenia rzekomoporaźna
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwów, zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, suchość oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady, surowicze odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], arytmia (w tym arytmia komorowa)[a], bradykardia
Częstość nieznana	zaburzenia osierdzia[h]
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc[a], zatorowość płucna[a], wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie dwunastnicy
Rzadko	perforacja jelit[a], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiaklia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[c], świąd
Często	łysienie, bielactwo, pokrzywka, suchość skóry, rumień
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, łuszczyca, inne zmiany liszajowate[j]
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,d], liszaj twardzinowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów
Często	skurcze mięśni, słabość mięśniowa, zapalenie stawów
Niezbyt często	reumatyczny ból wielomięśniowy, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a]
Rzadko	spondyloartropatia, zespół Sjogrena, rabdomioliza[a]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego

	W skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Często	ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej[b], zwiększenie aktywności AspAT[b], zwiększenie aktywności AIAT[b], zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej[b], zwiększenie stężenia kreatyniny[b], zwiększenie aktywności amylazy[b], zwiększenie aktywności lipazy[b], hiponatremia[b], hiperkaliemia[b], hipokaliemia[b], hiperkalcemia[b], hipokalcemia[b]
Często	hipernatremia[b], hipermagnezemia[b], zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 7. nie mogą być w pełni przypisane ipilimumabowi stosowanemu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, ale mogą wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane produktem leczniczym stosowanym w skojarzeniu.

[a] Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

[b] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych" poniżej.

[c] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę guzkową i pemfigoid.

[d] Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

[e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

[f] Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu (patrz także punkt 4.4).

[g] Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

[h] Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera.

[i] Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

[j] Zaburzenia liszajopodobne to termin złożony, który obejmuje liszaj rogowaciejący i liszaj płaski.

Opis wybranych działań niepożądanych

Z wyjątkiem zaznaczonych przypadków, dane dotyczące ipilimumabu w monoterapii pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii (n = 131) albo ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100 (n = 380) w badaniu 3. fazy dotyczących zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) (MDX010 20, patrz punkt 5.1).

Stosowanie ipilimumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia imunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było zasadniczo konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. W Tabeli 8. przedstawiono odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, którzy trwale zaprzestali leczenia. Ponadto w Tabeli 8. przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Tabela 8.: Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów

	Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	2,1
Zapalenie jelita grubego	6
Zapalenie wątroby	5
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	1,1
Endokrynopatie	2,2
Skóra	1,0
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	0,3
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów[a,b]	
Zapalenie płuc	59
Zapalenie jelita grubego	32
Zapalenie wątroby	39
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	27
Endokrynopatie	18
Skóra	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	18

[a] w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę
[b] częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego
Podawanie ipilimumabu wiąże się z występowaniem ciężkich działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. Zgon w wyniku perforacji przewodu pokarmowego stwierdzono u <1% pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z gp100.

W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, biegunkę i zapalenie jelita grubego zgłaszano, odpowiednio, u 27% i 8% pacjentów. Częstość ciężkiej (stopnia 3. lub 4.) biegunki i ciężkiego (stopnia 3. lub 4.) zapalenia jelita grubego wynosiła po 5%. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 3.–5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, w większości przypadków (90%) następowała poprawa (definiowana jako poprawa do stanu łagodnego [stopień 1.] lub lżejszego lub do stanu sprzed leczenia) z medianą wynoszącą 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 26,0% (682/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–48,9). Zaburzenia ustąpiły u 618 pacjentów (91%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,9 tygodnia (zakres: 0,1–170,0^{+}). U pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z

niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 46,7%, w tym stopnia 2. (13,6%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (0,4%).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,0% (157/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) i 0,3% (8/2626) pacjentów. U czterech pacjentów (0,2%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,1–56,8). Zaburzenia ustąpiły u 129 pacjentów (82,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: $0,1^{+}$–$149,3^{+}$).

Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego
Ipilimumab jest związany z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. Prowadzącą do zgonu niewydolność wątroby stwierdzono u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii.

Wzrost aktywności AspAT i AlAT o różnym nasileniu zgłaszano, odpowiednio, u 1% i 2% pacjentów. Nie zgłaszano znacznego (stopnia 3. lub 4.) zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT. Czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.–5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń, okres zdrowienia wynosił od 0,7 do 2 tygodni. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi).

U pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce większej niż zalecana w skojarzeniu z dakarbazyną hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii.

U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,2% (556/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (132/2626); 8,3% (218/2626) i 1,3% (34/2626) pacjentów. U siedmiu pacjentów (0,3%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 0,0–36,6). Zaburzenia ustąpiły u 482 pacjentów (87,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: $0,1$–$175,9^{+}$). Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 30,1%, w tym przypadki stopnia 2. (6,9%), stopnia 3. (15,8%) i stopnia 4. (1,8%). U pacjentów z HCC leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 34,3%, w tym stopnia 2. (8,4%), stopnia 3. (14,2%) i stopnia 4. (2,7%).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry
Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry, które mogą być pochodzenia immunologicznego. Toksyczną nekrolizę naskórka (w tym zespół Stevensa-Johnsona, SJS) zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z gp100 (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano polekowe reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) po podaniu ipilimumabu. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki występowania pemfigoidu.

W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii wysypkę i świąd o różnym nasileniu zgłaszano u 26% pacjentów. Wysypka i świąd, związane z ipilimumabem, były przeważnie łagodne (stopnia 1.) lub umiarkowane (stopnia 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.–5.) działań niepożądanych ze

strony skóry wynosiła 3 tygodnie (0,9–16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu określonych w protokole badania zaleceń objawy ustąpiły; mediana czasu od pojawienia się objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni).

U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania wysypki wynosiła 46,1% (1210/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 14,3% (375/2626); 4,6% (120/2626) i 0,1% (3/2626) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,0–33,8). Zaburzenia ustąpiły u 843 pacjentów (70%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,1–268,7^{+}). Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. częstość występowania wysypki wynosiła 65,2%, w tym przypadki stopnia 2. (20,3%) i stopnia 3. (7,8%).

Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego
Podanie ipilimumabu jest związane z poważnymi działaniami neurologicznymi pochodzenia immunologicznego. Prowadzące do zgonu przypadki zespołu Guillain-Barré zgłaszano u <1% pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc., w skojarzeniu z gp100. Objawy przypominające miastenię zgłaszano także u <1% pacjentów, którzy otrzymywali większe dawki ipilimumabu w badaniach klinicznych.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek
U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,4% (141/2626). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (52/2626); 0,8% (21/2626) i 0,4% (11/2626) pacjentów. U dwóch pacjentów (< 0,1%) miały one przebieg śmiertelny. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,0–34,8). Zaburzenia ustąpiły u 110 pacjentów (78,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,1–172,1^{+}).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u 4% pacjentów zgłaszano niedoczynność przysadki mózgowej o różnym nasileniu. Niewydolność nadnerczy, nadczynność i niedoczynność tarczycy o różnym nasileniu zgłaszano u 2% pacjentów. Ciężką (stopnia 3. lub 4.) niedoczynność przysadki mózgowej zgłaszano u 3% pacjentów. Czas do wystąpienia łagodnej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.–4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się hormonalnemu leczeniu zastępczemu.

U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 23,2% (608/2626). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 12,7% (333/2626) i 1,0% (27/2626) pacjentów. Przypadki zapalenia przysadki stopnia 2. i 3. (w tym limfocytowe zapalenie przysadki) stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626) i 1,5% (40/2626) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,6% (16/2626) i 0,5% (13/2626) pacjentów. Niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi i niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym) stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) i 0,2% (4/2626) pacjentów. Cukrzycę (w tym cukrzycę typu 1. i cukrzycową kwasicę ketonową) stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) i 0,2% (6/2626) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,0–28,1). Zaburzenia ustąpiły u 297 pacjentów (40,0%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 257,1^{+} tygodnia.

Reakcje na wlew
U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,5% (118/2626).

Przypadki stopnia 1., 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) i < 0,1% (1/2626) pacjentów. Wśród pacjentów z MPM leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12%.

Immunogenność
U mniej niż 2% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymali ipilimumab w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy, rozwinęły się przeciwciała przeciwko ipilimumabowi. U żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z podaniem wlewu, w okresie okołowlewowym oraz reakcje anafilaktyczne. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko ipilimumabowi. Ogółem nie obserwowano wyraźnego związku między rozwojem przeciwciał i działaniami niepożądanymi.

Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła od 6,3% do 13,7%. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła od 0 do 0,4%. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi lub przeciwciał neutralizujących przeciwko ipilimumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko ipilimumabowi wynosiła 7,5%, a częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciw ipilimumabowi wynosiła 1,6%. Wśród pacjentów badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi wynosiła 26% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 24,9% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni, 37,8% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 33,8% dla niwolumabu podawanego w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanym co 6 tygodni i chemioterapią. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących przeciwko niwolumabowi wynosiła 0,8% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie, 1,5% dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanego co 2 tygodnie i ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. podawanego co 6 tygodni, 4,6% dla niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. i ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. podawanych co 3 tygodnie i 2,6% dla niwolumabu podawanego w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i chemioterapią.

Podczas stosowania w skojarzeniu z niwolumabem, CL ipilimumabu nie zmienił się w obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi i nie ma dowodów na zmianę profilu toksyczności.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych
U pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,8% niedokrwistości; 1,8% małopłytkowości; 2,2% leukopenii; 6,9% limfocytopenii; 3,3% neutropenii; 2,7% zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; 9,8% zwiększenia aktywności AspAT; 9,3% zwiększenia aktywności AlAT; 2,3% zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej; 1,8% zwiększenia stężenia kreatyniny; 1,4% hipoalbuminemii; 7,1% hiperglikemii; 0,7% hipoglikemii; 7,8% zwiększenia aktywności amylazy; 16,3% zwiększenia aktywności lipazy; 0,8% hipokalcemii; 0,2% hipernatremii; 0,8% hiperkalcemii; 2,0% hiperkalemii; 0,8% hipermagnezemii; 0,4% hipomagnezemii; 3,0% hipokalemii i 8,7% hiponatremii.

Wśród pacjentów z czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących zwiększenia aktywności AlAT (15,3%).

Dzieci i młodzież

Ipilimumab w monoterapii
Nie zgłaszano nowych działań niepożądanych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

U pojedynczego pacjenta w wieku 12 lat i powyżej leczonego ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., w badaniu CA184070 nie zgłaszano działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irAR) stopnia 3. U dwóch (25,0%) z 8 pacjentów, u których stosowano dawkę 5 mg/kg mc. i u 1 (11,1%) z 9 pacjentów, u których stosowano dawkę 10 mg/kg mc. zgłaszano zdarzenia stopnia 3.–4. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do zgonu. Typy irAR były zgodne z doświadczeniem u dorosłych, przy czym we wszystkich grupach najczęściej zgłaszano irAR dotyczące żołądka i jelit (0 [3 mg/kg mc.], 62,5% [5 mg/kg mc.] i 44,4% [10 mg/kg mc.]), czynności wątroby (0 [3 mg/kg mc.], 75,0% [5 mg/kg mc.], 33,3% [10 mg/kg mc.]) i skóry (0 [3 mg/kg mc.], 25,0% [5 mg/kg mc.], 33,3% [10 mg/kg mc.]). W badaniu tym nie obserwowano nowych ani niespodziewanych irAR. Nie stwierdzono różnic w spektrum irAR zgłaszanych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

W badaniu CA184178 nie obserwowano nowych ani niespodziewanych irAR, a obserwowane irAR występowały z podobną częstością, nasileniem i umiejscowieniem narządowym do tych zgłaszanych w badaniach u dorosłych. U dwóch pacjentów w grupie, w której stosowano dawkę 10 mg/kg mc., w trakcie badania wystąpiło endokrynologiczne irAR stopnia 1. i stopnia 3. – hiperglikemia. Nie zgłaszano innych zaburzeń endokrynologicznych.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, jak również u dorosłych, przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9.: Podsumowanie zdarzeń niepożądanych po podaniu do czterech dawek 3, 5 i 10 mg/kg mc., wszyscy leczeni pacjenci

	Liczba pacjentów (%)						
	Wiek ≥ 12 do 21 lat			**Wiek 12 do < 18 lat**		**Dorośli**	
	Zaawansowany czerniak i guzy lite inne niż czerniak			**Zaawansowany czerniak**		**Zaawansowany czerniak**	
	CA184070			**CA184178**		**CA184004/ 022 łącznie**	**CA184004/ 007/008/022 łącznie**
	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**
Wszystkie zgony, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Zgony związane z leczeniem, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
SAEs związane z lekiem, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AEs prowadzące do przerwania stosowania leku badanego, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AEs związane z lekiem, prowadzące do przerwania stosowania leku badanego, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
irAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)

	Liczba pacjentów (%)						
	Wiek ≥ 12 do 21 lat			Wiek 12 do < 18 lat		Dorośli	
	Zaawansowany czerniak i guzy lite inne niż czerniak			Zaawansowany czerniak		Zaawansowany czerniak	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 łącznie	CA184004/ 007/008/022 łącznie
	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
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AEs związane z lekiem, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA wersja 17.0 dla CA184070, wersja 19.0 dla CA184178 i wersja 12.1 dla puli dorosłych do oceny bezpieczeństwa. NA = nie oceniano
W przypadku dorosłych, zgony odnotowane w tej tabeli miały miejsce w okresie do 70 dni od otrzymania ostatniej dawki niezależnie od związku przyczynowego z badanym lekiem. Zgony w przypadku dzieci i młodzieży oznaczają przypadki, w których zdarzenia wystąpiły w trakcie badania, w okresie do 30 dni od otrzymania ostatniej dawki, z wyjątkiem „Wszystkich zgonów", które dotyczą przypadków występujących >30 dni od otrzymania ostatniej dawki. W badaniu CA184178 zgony zgłaszano do upływu co najmniej 90 dni od otrzymania ostatniej dawki.
Związek przyczynowy z ipilimumabem określono jako możliwy, prawdopodobny, jednoznaczny lub nieznany w badaniu CA184178 i w puli dorosłych do oceny bezpieczeństwa oraz jako istniejący lub nieznany w badaniu CA184070.
Skróty: SAEs = poważne zdarzenia niepożądane; AEs = zdarzenia niepożądane; irAEs = zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu (w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w skojarzeniu z niwolumabem (w dawce 1 mg/kg mc. albo 3 mg/kg mc. w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie) oceniano u 33 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat (w tym 20 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym z zaawansowanym czerniakiem, w badaniu klinicznym CA209070. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do obserwowanego u dorosłych leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem były zmęczenie (33,3%) i wysypka plamisto-grudkowa (21,2%). Większość działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem miała nasilenie stopnia 1. lub 2. U dziesięciu pacjentów (30%) wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3. do 4.

W badaniu klinicznym CA209908 z udziałem 74 dzieci i młodzieży z pierwotnymi nowotworami złośliwymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wysokiego stopnia złośliwości nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1) w stosunku do danych dostępnych z badań u dorosłych w poszczególnych wskazaniach.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów z MPM, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 68% i 35%) w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (odpowiednio 54% i 28%). Dane dotyczące pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów z HCC częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była większa u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (odpowiednio 67% i 35%) w porównaniu do

wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (odpowiednio 53% i 27%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX04.

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z czerniakiem, którzy otrzymywali ipilimumab, średnia bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej (ang. absolute lymphocyte count, ALC) wzrastała przez cały okres indukcji. W badaniach 2. fazy, wzrost ten był zależny od dawki. W badaniu MDX010-20 (patrz punkt 5.1), ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. z gp100 lub bez gp100 zwiększał ALC w okresie indukcji, natomiast w grupie kontrolnej pacjentów, którzy otrzymywali tylko szczepionkę peptydową gp100, będącą trakcie badań, stwierdzono nieznamienną zmianę ALC.
We krwi obwodowej pacjentów z czerniakiem po leczeniu ipilimumabem obserwowano średni wzrost odsetka aktywowanych limfocytów T HLA-DR+ CD4+ i CD8+, co jest zgodne z mechanizmem działania produktu. Po leczeniu ipilimumabem obserwowano także średni wzrost odsetka limfocytów T (CCR7+ CD45RA-) CD4+ oraz CD8+, odpowiedzialnych za główną pamięć immunologiczną oraz mniejszy, ale znamienny średni wzrost odsetka limfocytów T (CCR7- CD45RA-) CD8+ T, odpowiedzialnych za pamięć efektorową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem
Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa związane z zaleceniami dawkowania niwolumabu podawanego w monoterapii po leczeniu skojarzonym z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego niwolumabu.

Na podstawie modelowania zależności między skutecznością i bezpieczeństwem a dawką i narażeniem, nie ma istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między niwolumabem w dawce 240 mg podawanym co 2 tygodnie lub w dawce 3 mg/kg mc. podawanym co 2 tygodnie. Ponadto na podstawie tych zależności nie ma istotnych klinicznie różnic między niwolumabem w dawce 480 mg podawanym co 4 tygodnie lub w dawce 3 mg/kg mc. podawanym co 2 tygodnie w zaawansowanym czerniaku i RCC.

Badania kliniczne z ipilimumabem w monoterapii

Czerniak

Korzyść w zakresie całkowitego przeżycia po stosowaniu ipilimumabu w zalecanej dawce 3 mg/kg mc. u pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) wykazano w badaniu 3. fazy (MDX010-20). Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego, czynnymi przerzutami do mózgu, z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie włączano do badania klinicznego MDX010-20. Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na >1 i czerniakiem błon śluzowych. Wykluczono także pacjentów bez przerzutów w wątrobie z początkową aktywnością AspAT > 2,5 x GGN, pacjentów z przerzutami do wątroby z początkową aktywnością AspAT > 5 x GGN oraz pacjentów z początkowym stężeniem bilirubiny całkowitej ≥ 3 x GGN.

Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, patrz również punkt 4.4.

Badanie MDX010-20
Do badania 3. fazy z podwójną ślepą próbą włączono pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli uprzednio leczeni schematem zawierającym jeden lub więcej z następujących leków: IL-2, dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna lub karboplatyna. Pacjentów zrandomizowano w proporcji 3:1:1 do grup otrzymujących ipilimumab 3 mg/kg mc. + szczepionkę peptydową gp100 (gp100), ipilimumab 3 mg/kg mc. w monoterapii lub gp100 w monoterapii. Wszyscy pacjenci mieli typ HLA-A2*0201; ten typ HLA wspiera prezentację immunologiczną gp100. Pacjentów włączano do badania niezależnie od wyjściowego statusu mutacji BRAF. Pacjenci otrzymywali ipilimumab co 3 tygodnie, ogółem 4 dawki, jeśli leczenie było tolerowane (terapia indukcyjna). U pacjentów z wyraźnym wzrostem guza przed zakończeniem okresu indukcji kontynuowano terapię indukcyjną, jeśli leczenie było tolerowane, pod warunkiem, że stan ich sprawności był zadawalający. Ocenę odpowiedzi guza na podanie ipilimumabu przeprowadzano w około 12. tygodniu, po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Dodatkowe leczenie ipilimumabem (ponowne leczenie) oferowano pacjentom, u których doszło do progresji choroby po początkowej klinicznej odpowiedzi na leczenie (odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita) lub z choroba stabilną (według zmodyfikowanych kryteriów WHO) > 3 miesiące po pierwszej ocenie guza. Pierwszorzędowym punktem końcowym było całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS) w grupie leczonej ipilimumabem + gp100 wobec grupy otrzymującej gp100. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite w grupie leczonej ipilimumabem + gp100 wobec grupy otrzymującej ipilimumab w monoterapii oraz w grupie otrzymującej ipilimumab w monoterapii wobec grupy otrzymującej gp100.

Ogółem zrandomizowano 676 pacjentów: 137 do grupy leczonej ipilimumabem w monoterapii, 403 do grupy leczonej ipilimumabem + gp100 i 136 do grupy otrzymującej wyłącznie gp100. Większość pacjentów otrzymała w fazie indukcji wszystkie 4 dawki produktu. Trzydziestu dwóch pacjentów

otrzymało produkt w ramach ponownego leczenia: 8 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii, 23 w grupie leczonej ipilimumabem + gp100 i 1 w grupie otrzymującej gp100. Okres obserwacji trwał do 55 miesięcy. Wyjściowa charakterystyka wszystkich grup była podobna. Mediana wieku pacjentów wynosiła 57 lat. U większości (71–73%) pacjentów stwierdzono stopień zaawansowania choroby M1c, a u 37–40% pacjentów podwyższoną wyjściowo aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Ogółem 77 pacjentów było uprzednio leczonych z powodu przerzutów do mózgu.

Schematy zawierające ipilimumab zapewniały statystycznie znamienną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w stosunku do grupy kontrolnej, leczonej gp100. Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) dla porównania całkowitego przeżycia pomiędzy ipilimumabem w monoterapii i gp100 wynosił 0,66 (95% CI: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Analiza podgrup wykazała, że obserwowane przedłużenie OS było podobne w większości podgrup pacjentów (stopień przerzutów, wcześniejsze podawanie interleukiny-2, aktywność LDH na początku leczenia, wiek, płeć oraz rodzaj i liczba wcześniejszych terapii). Jednakże, u kobiet powyżej 50 lat, dane potwierdzające przedłużenie OS są ograniczone. Ponieważ analiza podgrupy obejmowała tylko niewielką liczbę pacjentek nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie dostępnych danych.

Mediany oraz szacowane współczynniki całkowitego przeżycia (OS) po 1 i 2 latach przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.: Całkowite przeżycie w badaniu MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100[a] n = 136
Mediana Miesiące (95% CI)	10 miesięcy (8,0; 13,8)	6 miesięcy (5,5; 8,7)
OS po 1 roku % (95% CI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS po 2 latach % (95% CI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

[a] Szczepionka peptydowa gp100 jest kontrolą eksperymentalną.

W grupie leczonej ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii mediana całkowitego przeżycia wynosiła, odpowiednio, 22 miesiące i 8 miesięcy u pacjentów z chorobą stabilną i pacjentów z progresją choroby. W czasie tej analizy nie osiągnięto mediany u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i odpowiedzią częściową.

W przypadku pacjentów wymagających ponownego leczenia, BORR wynosił 38% (3/8 pacjentów) w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii i 0% w grupie otrzymującej gp100. Odsetek chorych z kontrolą choroby (ang. disease control rate - DCR, definiowany jako CR+PR+SD) wynosił, odpowiednio, 75% (6/8 pacjentów) i 0%. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w tej analizie nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności ponownego leczenia ipilimumabem.

Rozwój lub utrzymywanie się aktywności klinicznej po podaniu ipilimumabu było podobne w przypadku ogólnego zastosowania kortykosteroidów, jak i bez ich podawania.

CA184-169

Do badania 3. fazy podwójnie zaślepionego włączano pacjentów z wcześniej leczonym lub nieleczonym czerniakiem nieoperacyjnym stopnia III lub IV. Zrandomizowano 727 pacjentów, w tym 362 pacjentów do grupy otrzymującej ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. oraz 365 pacjentów do grupy otrzymującej ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie, ogółem 4 dawki. W grupie ipilimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg mc. mediana OS (95% CI) wynosiła 16 miesięcy (11,63; 17,84) a w grupie ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. mediana OS (95% CI) wynosiła 12 miesięcy (9,86; 13,27). Przeżycie całkowite porównane między grupami ipilimumabu w dawkach 10 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wykazało HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; wartość p = 0,04). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w czasie przeżycia bez progresji (PFS) między grupami

ipilimumabu w dawkach 10 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. (HR 0,89 z 95% CI wynoszącym 0,76; 1,04 i wartość p = 0,1548 w oparciu o test log-rank). Wartość BORR była podobna w grupach ipilimumabu w dawkach 10 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. Wartość BORR w grupie ipilimumabu w dawce 10 mg/kg mc. wynosiła 15,3% (95% CI: 11,8; 19,5) a w grupie ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. wynosiła 12,2% (95% CI: 9,0; 16,0). Stosowanie ipilimumabu w dawce 10 mg/kg mc. związane było z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do dawki 3 mg/kg mc. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w grupach otrzymujących dawki 10 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wynosiła 37% i 18%, z 3 najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi: biegunką (10,7% vs 5,5%), zapaleniem jelita grubego (8,0% vs 3,0%), zapaleniem przysadki (4,4% vs 1,9%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w grupach z dawkami 10 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. wystąpiły odpowiednio u 31% i 19% pacjentów, w tym zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym u 4 i 2 pacjentów.

W zalecanej dawce 3 mg/kg mc. mediana OS była podobna w podgrupie kobiet w wieku ≥ 50 lat w porównaniu do ogólnej populacji: (11,40 vs 11,53 miesiąca). W zalecanej dawce 3 mg/kg mc. mediana OS w podgrupach z przerzutami do mózgu w momencie włączenia do badania wynosiła 5,67 miesięcy.

Inne badania z ipilimumabem w monoterapii

Czerniak

CA184332 i CA184338
Stwierdzono zasadniczo zgodne przeżycie całkowite (OS) u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii, otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc., na podstawie połączonych danych uzyskanych w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy (N = 78; randomizowanych) oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów w dwóch retrospektywnych badaniach obserwacyjnych (N = 273 i N = 157). W dwóch badaniach obserwacyjnych u 12,1% i 33,1% pacjentów stwierdzono przerzuty do mózgu w momencie diagnozy zaawansowanego czerniaka. Medianę OS oraz szacowane wskaźniki przeżycia po 1 roku, 2 latach, 3 latach i 4 latach przedstawiono w Tabeli 11. Oszacowany wskaźnik przeżyć jednorocznych, dwuletnich i trzyletnich u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii (N = 78) na podstawie połączonych danych uzyskanych w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy wynosił odpowiednio 54,1% (95% CI: 42,5–65,6), 31,6% (95% CI: 20,7–42,9) i 23,7% (95% CI: 14,3–34,4).

Tabela 11.: Całkowite przeżycie w badaniach obserwacyjnych

	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Mediana OS (95% CI)	14 miesięcy (12,8–18,7)	10 miesięcy (7,0–12,8)
OS po 1 roku % (95% CI)	59% (52,5–64,3)	44% (35,5; 51,4)
OS po 2 latach % (95% CI)	39% (33,1–44,8)	26% (18,9–33,3)
OS po 3 latach % (95% CI)	31% (25,5–36,7)	22% (15,5–29,2)
OS po 4 latach % (95% CI)	26% (20,4–31,3)	22% (15,5–29,2)

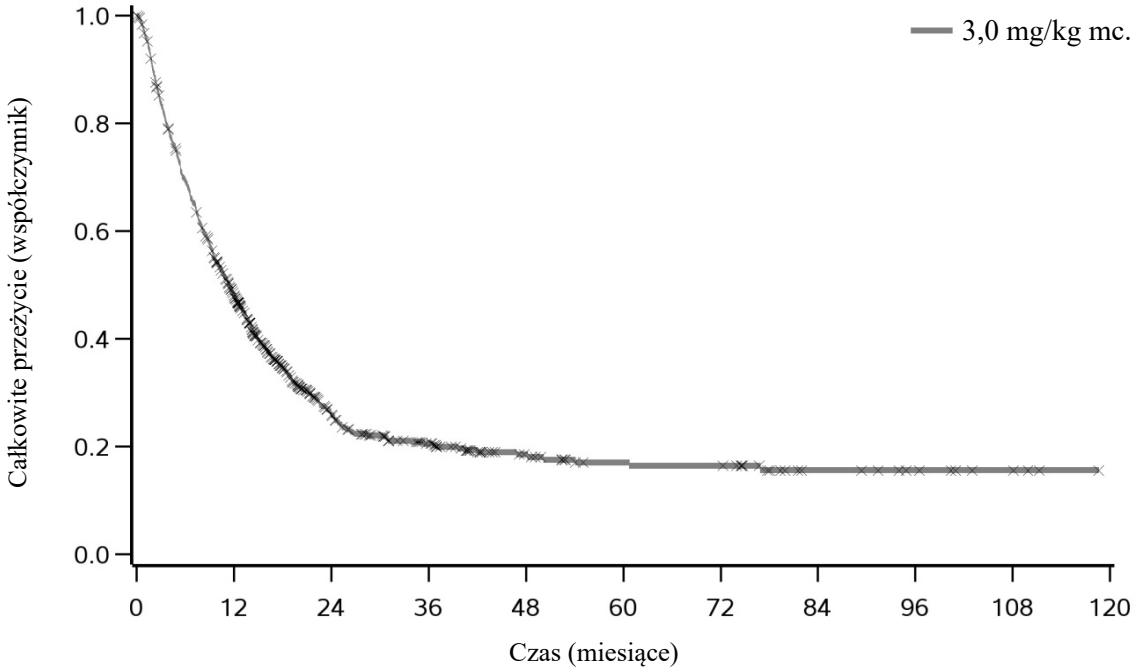
W badaniu CA184332 u pacjentów z przerzutami do mózgu mediana OS wynosiła 7 miesięcy (95% CI: 5,06–12,81), a u pacjentów bez przerzutów do mózgu mediana OS wynosiła 14,1 miesiąca (95% CI: 9,96–nieoszacowane).

W badaniu CA184338 u pacjentów z przerzutami do mózgu mediana OS wynosiła 6,3 miesiąca (95% CI: 3,2–12,0), a u pacjentów bez przerzutów do mózgu mediana OS wynosiła 17,7 miesiąca (95% CI: 13,6–12,1).

Korzyść w zakresie długotrwałego przeżycia po leczeniu ipilimumabem (w dawce 3 mg/kg mc.) wykazano w analizie zbiorczej wyników OS z badań klinicznych u pacjentów, z zaawansowaanym czerniakiem, wcześniej leczonych i wcześniej nieleczonych (N = 965). Krzywa Kaplana-Meiera OS

pokazuje plateau rozpoczynające się około 3 roku (współczynnik OS = 21% [95% CI: 17–24]), które rozciąga się do 10 lat u niektórych pacjentów (patrz Rycina 1.).

Rycina 1: Całkowite przeżycie po leczeniu ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. - analiza zbiorcza



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia											
3,0 mg/kg mc.	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Badania kliniczne z ipilimumabem stosowanym w skojarzeniu z niwolumabem

Czerniak

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem lub niwolumabu w monoterapii w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii (CA209067)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. wobec ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CA209067). Różnice między obu grupami otrzymującymi niwolumab zostały ocenione opisowo. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, nieoperacyjnym czerniakiem w III lub IV stadium zaawansowania. Pacjenci musieli mieć ogólny stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. Do badania włączono pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nieoperacyjnego lub z przerzutami czerniaka. Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe było dozwolone, jeżeli zakończyło się co najmniej 6 tygodni przed randomizacją. Z badania byli wyłączeni pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, czerniakiem gałki ocznej/błony naczyniowej lub z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Zrandomizowano łącznie 945 pacjentów do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (n = 314), niwolumabem w monoterapii (n = 316) lub ipilimumabem w monoterapii (n = 315). Pacjentom z grupy otrzymującej leczenie skojarzone podawano niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. przez 60 minut oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. przez 90 minut we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, po czym podawano niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci z grupy leczonej niwolumabem w monoterapii otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci w grupie porównawczej otrzymywali

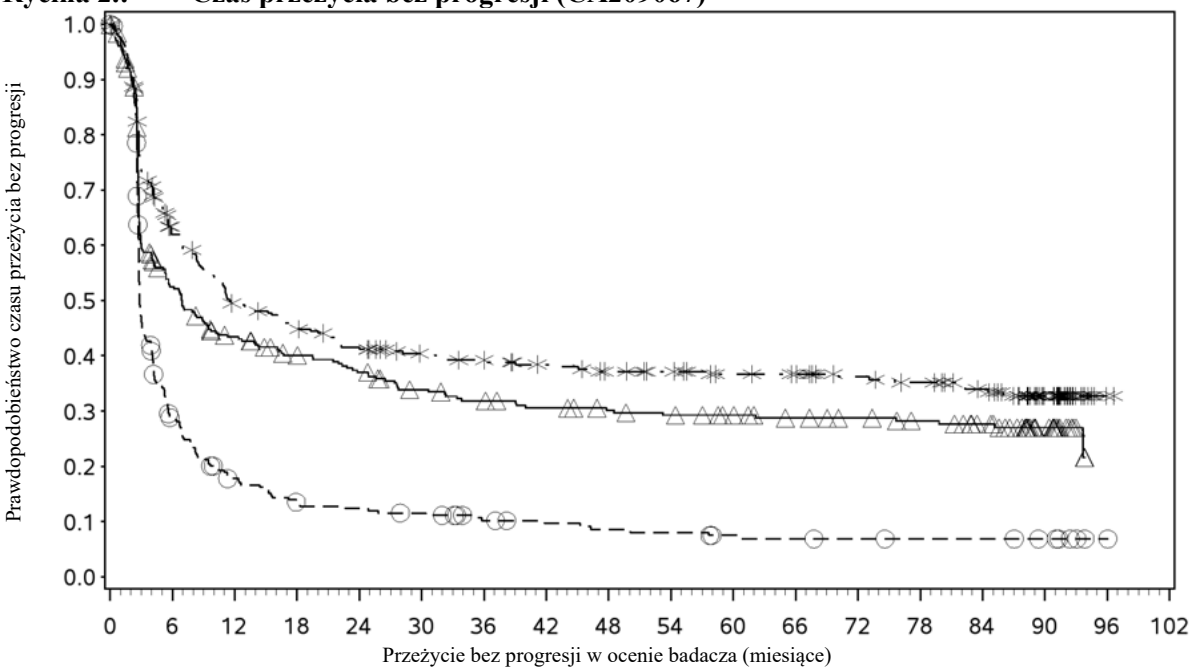
ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. oraz placebo dopasowane do niwolumabu we wlewie dożylnym co 3 tygodnie dla 4 pierwszych dawek, a następnie placebo co 2 tygodnie. Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 (≥ 5% vs < 5% ekspresji na błonie komórkowej guza), statusu mutacji BRAF oraz stadium M według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Ocenę guza wykonywano 12 tygodni po randomizacji, następnie co 6 tygodni przez pierwszy rok, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez progresji i OS. Oceniano również ORR oraz czas trwania odpowiedzi.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona we wszystkich trzech grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 18–90 lat), 65% pacjentów stanowili mężczyźni, a 97% pacjentów było rasy białej. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (73%) lub 1 (27%). U większości pacjentów choroba była w stadium stopnia IV (93%) wg AJCC; u 58% pacjentów choroba była w stadium M1c w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Dwadzieścia dwa procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie adjuwantowe. Trzydzieści dwa procent pacjentów miało czerniaka z mutacją BRAF; 26,5% pacjentów miało ekspresję PD-L1 na błonie komórkowej guza ≥ 5%. Cztery procent pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a u 36% pacjentów wyjściowa aktywność LDH była wyższa niż górna granica normy w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 na komórkach guza, rozkład pacjentów we wszystkich trzech badanych grupach był zrównoważony. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

W analizie pierwotnej (z minimalnym okresem obserwacji do 9 miesięcy) mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca w grupie niwolumabu w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; p < 0,0001). Mediana PFS wynosiła 11,5 miesiąca w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do 2,9 miesiąca w grupie ipilimumabu (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Wyniki z analizy opisowej dotyczące PFS (z minimalnym okresem obserwacji 90 miesięcy) przedstawione są na Rycinie 2. (wszystkie populacje randomizowane), Rycinie 3. (punkt odcięcia 5% ekspresji PD-L1 na komórkach guza) i Rycinie 4. (punkt odcięcia 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Rycina 2.: Czas przeżycia bez progresji (CA209067)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Niwolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 189/314), mediana i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 49% (44, 55), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 36% (32, 42), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 33% (27, 39)

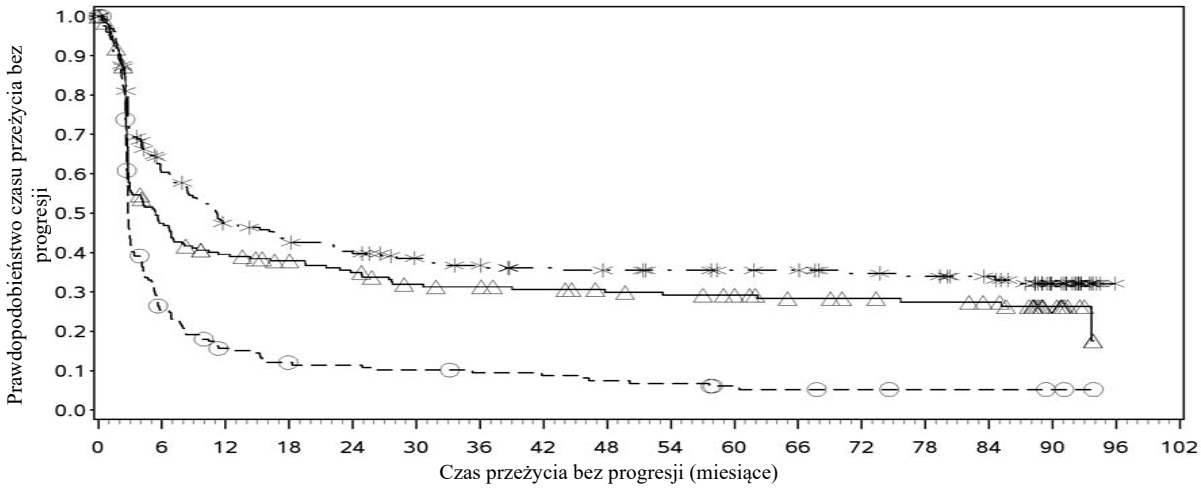
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 208/316), mediana i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 42% (36, 47), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 29% (24, 35), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 27% (22, 33)

- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 261/315), mediana i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
wartość PFS w 12 miesiącu i 95% CI: 18% (14, 23), wartość PFS w 60 miesiącu i 95% CI: 8% (5, 12), wartość PFS w 90 miesiącu i 95% CI: 7% (4, 11)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51);
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Rycina 3.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067)

ekspresja PD-L1 < 5%



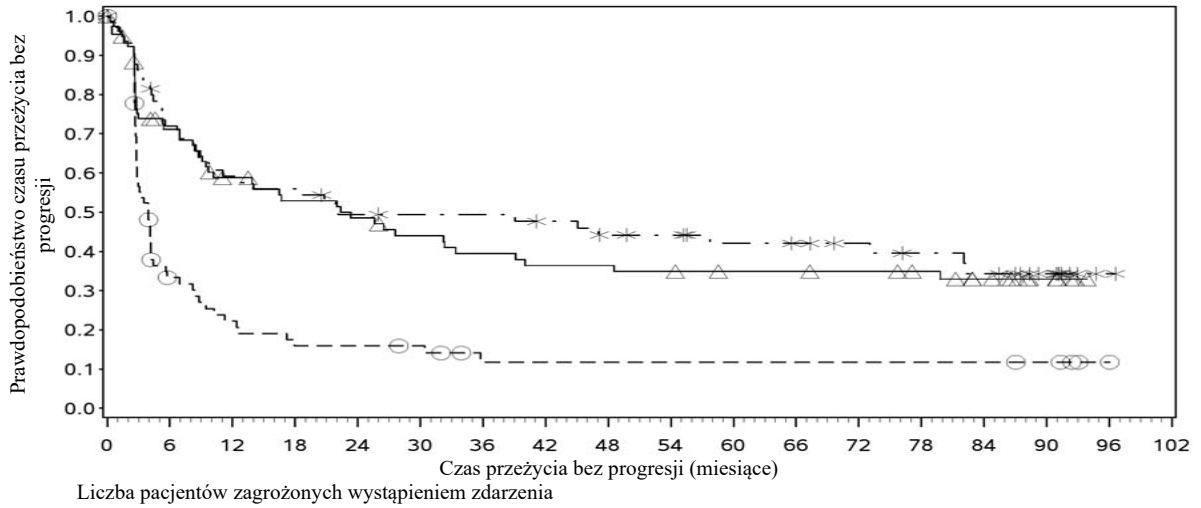
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 127/210); mediana i 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 139/208), mediana i 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 171/202), mediana i 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

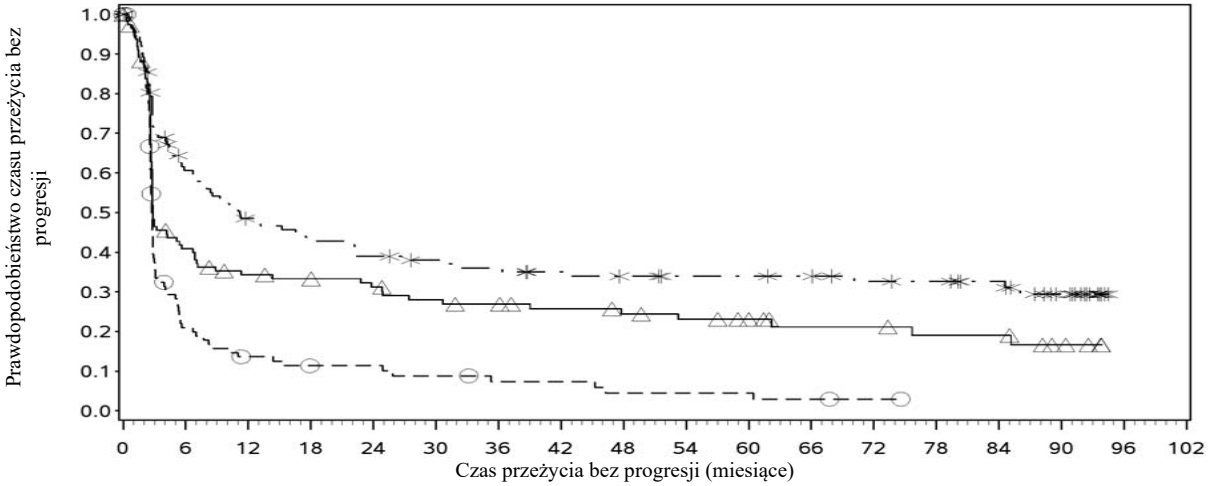
Niwolumab + ipilimumab																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Niwolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 36/68); mediana i 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 48/80), mediana i 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 60/75), mediana i 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Rycina 4.: Czas przeżycia bez progresji choroby w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067)

ekspresja PD-L1 < 1%



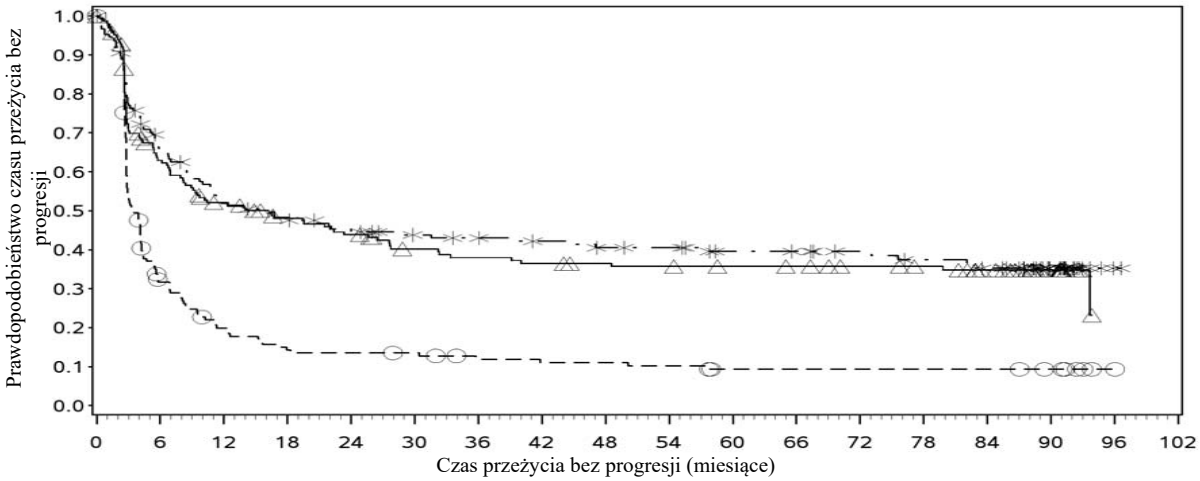
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Niwolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/123); mediana i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 85/117), mediana i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 94/113), mediana i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Niwolumab																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 90/155); mediana i 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 102/171), mediana i 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 137/164), mediana i 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

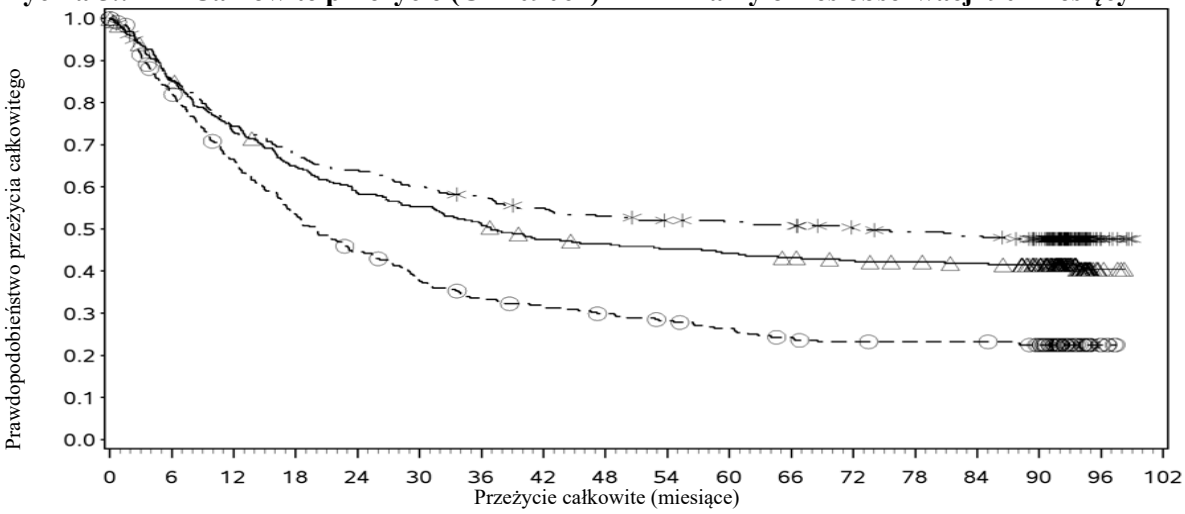
Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
Niwolumab vs ipilimumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - współczynnik ryzyka i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Końcową (główną) analizę OS przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 28 miesięczny okres obserwacji. W 28 miesiącu nie osiągnięto mediany OS w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy ipilimumabu, gdzie mediana OS wynosiła 19,98 miesiąca (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; wartość p: < 0,0001). Nie osiągnięto mediany OS w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do grupy ipilimumabu (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; wartość p < 0,0001).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 90 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z pierwotną analizą. Wyniki OS z tej analizy przedstawiono na Rycinie 5. (wszyscy randomizowani pacjenci), Rycinie 6. i 7. (punkt odcięcia 5% i 1% ekspresji PD-L1 na komórkach guza).

Analiza OS nie została dostosowana do wzięcia pod uwagę kolejnych terapii. Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 36,0%, 49,1% i 66,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, przeciwciałem anty-CTLA-4 lub inną immunoterapię) zastosowano odpowiednio u 19,1%, 34,2% i 48,3% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego, monoterapii niwolumabem i ipilimumabu.

Rycina 5.: Całkowite przeżycie (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																		
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Niwolumab																		
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																		
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 162/314), mediana i 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 73% (68; 78), 24 miesiącu: 64% (59; 69), 36 miesiącu: 58% (52; 63), 60 miesiącu: 52% (46; 57) i 90 miesiącu: 48% (42; 53)

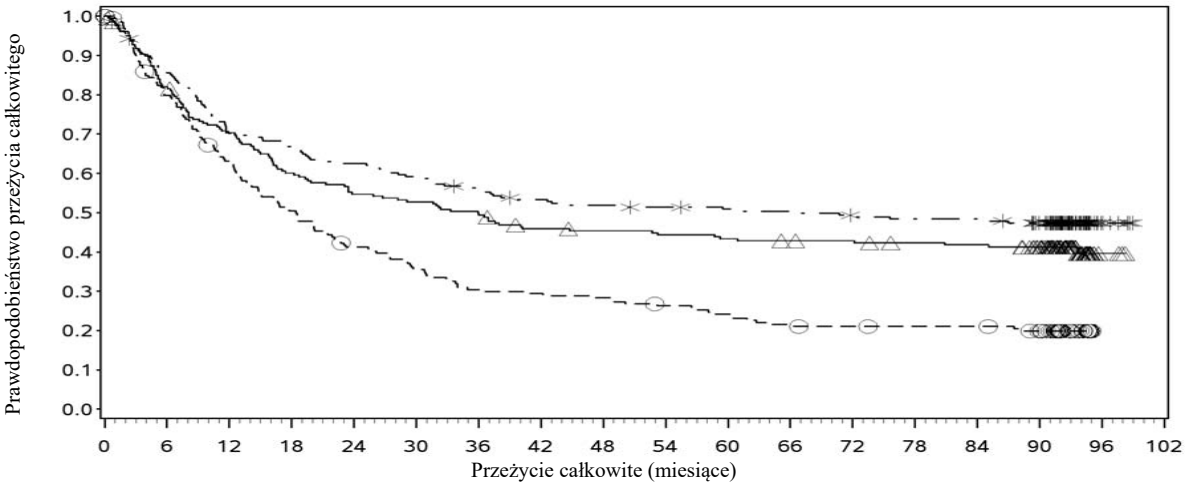
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 182/316), mediana i 95% CI: 36,93 miesiąca (28,25; 58,71)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 74% (69; 79), 24 miesiącu: 59% (53; 64), 36 miesiącu: 52% (46; 57), 60 miesiącu: 44% (39; 50) i 90 miesiącu: 42% (36; 47)

- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 235/315), mediana i 95% CI: 19,94 miesiąca (16,85; 24,61)
wartość OS i 95% CI w 12 miesiącu: 67% (61; 72), 24 miesiącu: 45% (39; 50), 36 miesiącu: 34% (29; 39), 60 miesiącu: 26% (22; 31) i 90 miesiącu: 22% (18; 27)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Rycina 6: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 5% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy

ekspresja PD-L1 < 5%



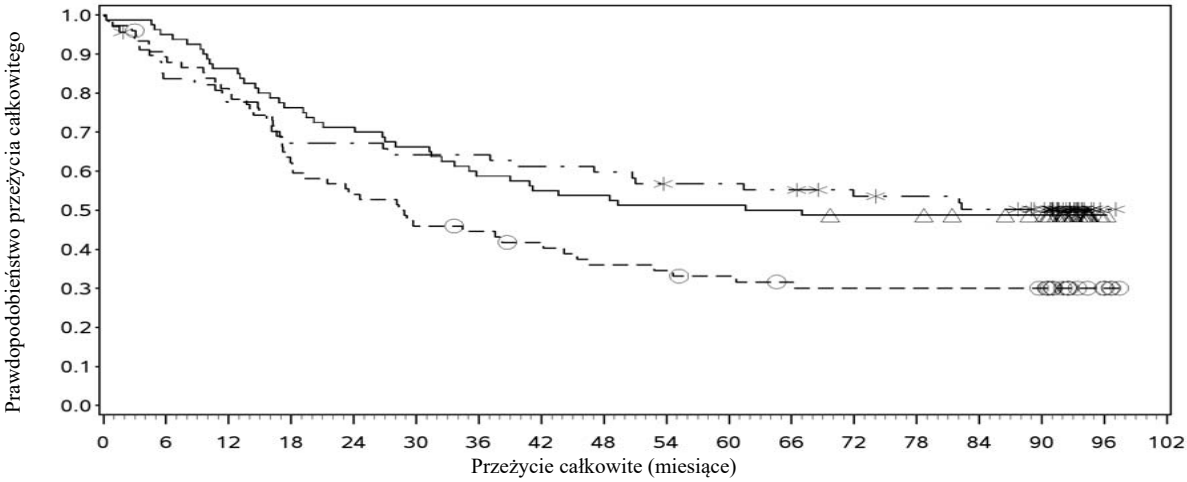
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 109/210), mediana i 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 121/208), mediana i 95% CI: 35,94 miesiąca (23,06; 60,91)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 157/202), mediana i 95% CI: 18,40 miesiąca (13,70; 22,51)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07);

ekspresja PD-L1 ≥ 5%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

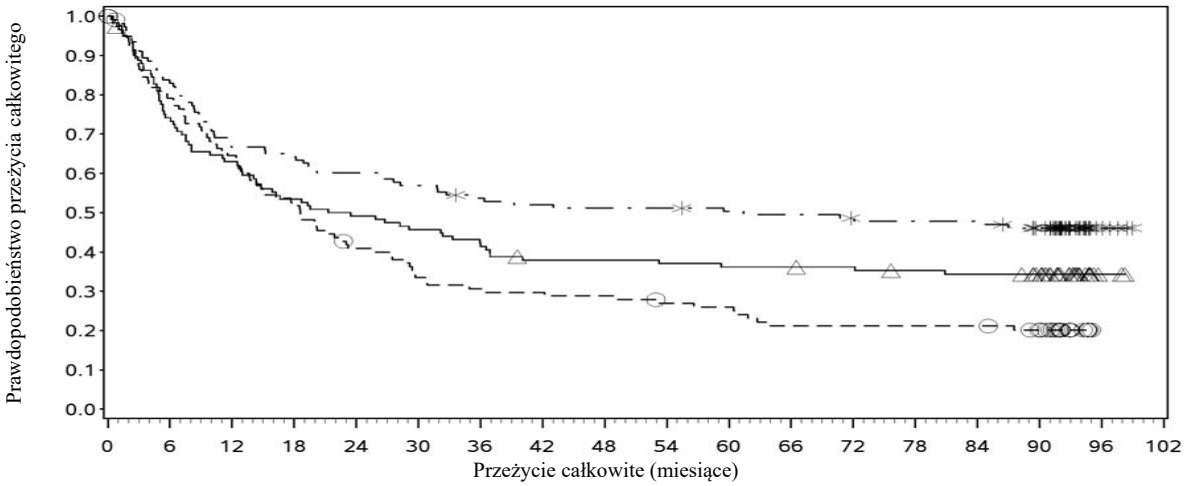
Niwolumab + ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Niwolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 33/68), mediana i 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 41/80), mediana i 95% CI: 64,28 miesiąca (33,64; N.A.)
- - -○- - - Ipilimumab (zdarzenia: 51/75), mediana i 95% CI: 28,88 miesiąca (18,10; 44,16)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57);

Rycina 7.: Całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1: 1% punkt odcięcia (CA209067) - Minimalny okres obserwacji 90 miesięcy

ekspresja PD-L1 < 1%



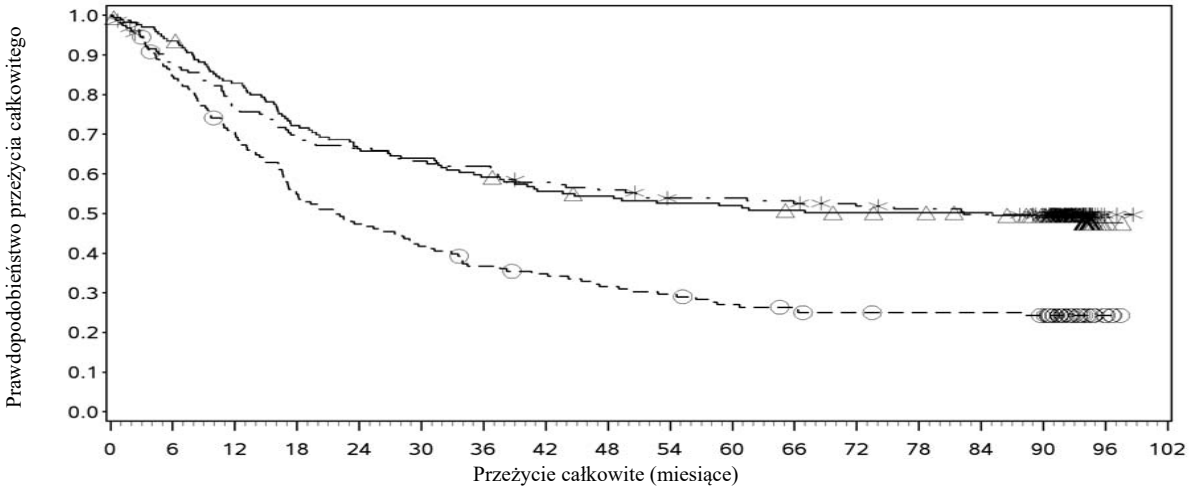
Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 66/123), mediana i 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 76/117), mediana i 95% CI: 23,46 miesiąca (13,01; 36,53)
- - -O- - - Ipilimumab (zdarzenia: 87/113), mediana i 95% CI: 18,56 miesiąca (13,67; 23,20)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99);

ekspresja PD-L1 ≥ 1%



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

- - -✳- - - Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 76/155); mediana i 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)
—△—— Niwolumab (zdarzenia: 86/171); mediana i 95% CI: 85,09 miesiąca (39,00; N.A.)
- - -O- - - Ipilimumab (zdarzenia: 121/164), mediana i 95% CI: 21,49 miesiąca (16,85; 29,08)

Niwolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70);
Niwolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69);
Niwolumab+ipilimumab vs niwolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37);

Minimalny okres obserwacji do oceny ORR wynosił 90 miesięcy. Odpowiedzi zebrano w Tabeli 12.

Tabela 12.: Odpowiedź obiektywna (CA209067)

	niwolumab + ipilimumab (n = 314)	**niwolumab (n=316)**	**ipilimumab (n=315)**
Odpowiedź obiektywna	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Iloraz szans (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Odpowiedź całkowita (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilizacja choroby (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (zakres), miesiące	N.A. (69,1–N.A.)	90,8 (45,7–N.A.)	19,3 (8,8–47,4)
Odsetek ≥12 miesięcy trwania	68%	73%	44%
Odsetek ≥24 miesięcy trwania	58%	63%	30%
ORR (95% CI) w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza			
<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

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano istotną korzyść dotycząca PFS i OS oraz większy ORR w porównaniu z samym ipilimumabem. Obserwowane po 18 miesiącach wyniki dotyczące PFS i po 28 miesiącach wyniki dotyczące ORR i OS były spójne w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wyjściowego stanu sprawności w skali ECOG, statusu mutacji BRAF, stadium M, wieku, przerzutów do mózgu w wywiadzie oraz wyjściowej aktywności LDH. Obserwacja była zgodna z wynikami dotyczącymi OS z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 90 miesięcy.

Wśród 131 pacjentów, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych wartość ORR wynosiła 71% (93/131), przy czym u 20% (26/131) wystąpiła odpowiedź całkowita a mediana OS nie została osiągnięta, po 28 miesiącach obserwacji.

W obu grupach, w których podawano niwolumab, wykazano większą odpowiedź obiektywną niż dla ipilimumabu bez względu na stopień ekspresji PD-L1. Po 90 miesiącach obserwacji wartości ORR były większe dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z niwolumabem w

monoterapii dla wszystkich poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza (Tabela 12.) z najlepszą odpowiedzią ogółu odpowiedzi całkowitej korelującą z poprawą współczynnika przeżycia.

Po 90 miesiącach obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 5% wynosiła 78,19 miesiąca (zakres: 18,07–N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 77,21 miesiąca (zakres: 26,25–N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 31,28 miesiąca (zakres: 6,08–N.A.) w ramieniu ipilimumabu. Dla poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 5%, mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 61,93–N.A.) w ramieniu leczenia skojarzonego; wynosiła 90,84 miesiąca (zakres: 50,43–N.A.) w ramieniu niwolumabu w monoterapii i wynosiła 19,25 miesiąca (zakres: 5,32–47,44) w ramieniu ipilimumabu.

Nie można w wiarygodny sposób ustalić wyraźnych wartości progowych ekspresji PD-L1 biorąc pod uwagę ważne punkty końcowe dotyczące odpowiedzi guza, PFS i OS. Wyniki wielowymiarowej analizy eksploracyjnej zidentyfikowały elementy charakterystyki pacjentów i guza (sprawność w skali ECOG, stadium M, wyjściowa aktywność LDH, status mutacji BRAF, status PD-L1 oraz płeć), które mogą wpływać na wyniki przeżycia.

Skuteczność w zależności od statusu mutacji BRAF:
Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,76 miesiąca (95% CI: 8,28; 32,0) i 11,17 miesiąca (95% CI: 7,0; 19,32), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 5,62 miesiąca (95% CI: 2,79; 9,46) i 8,18 miesiąca (95% CI: 5,13; 19,55). U pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii mediana PFS wynosiła odpowiednio 3,09 miesiąca (95% CI: 2,79; 5,19) i 2,83 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem ORR wynosił odpowiednio 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) i 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii ORR wynosił odpowiednio 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) i 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). U pacjentów z mutacją BRAF (V600) oraz bez mutacji BRAF randomizowanych do leczenia ipilimumabem w monoterapii odsetek ORR wyniósł odpowiednio 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) i 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 miesiącach obserwacji u pacjentów z mutacją BRAF (V600) mediana OS nie została osiągnięta w grupie leczenia skojarzonego i wyniosła 45,5 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii. U pacjentów z mutacją BRAF (V600) mediana OS w grupie ipilimumabu w monoterapii wyniosła 24,6 miesiąca. U pacjentów bez mutacji BRAF (V600) mediana OS wyniosła 39,06 miesiąca w grupie leczenie skojarzonego, 34,37 miesiąca w grupie niwolumabu w monoterapii i 18,5 miesiąca w grupie ipilimumabu w monoterapii. Współczynniki ryzyka dla OS dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem vs niwolumab w monoterapii wynosiły 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) dla pacjentów z mutacją BRAF (V600) i 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) dla pacjentów bez mutacji BRAF.

Randomizowane badanie fazy 2. dotyczące leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem oraz ipilimumabem (CA209069)
Badanie CA209069 było randomizowanym badaniem fazy 2., prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z samym ipilimumabem u 142 pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem z podobnymi kryteriami włączenia jak w badaniu CA209067 i pierwszorzędową analizą u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (77% pacjentów). Oceniany przez badacza ORR wynosił 61% (95% CI: 48,9; 72,4) w ramieniu leczenia skojarzonego (n = 72) wobec 11% (95% CI: 3,0; 25,4) w ramieniu ipilimumabu (n = 37). Oceniony 2 i 3 letni współczynnik OS wynosił odpowiednio 68% (95% CI: 56, 78) i 61% (95% CI: 49, 71) dla leczenia skojarzonego (n = 73) i odpowiednio 53% (95% CI: 36, 68) i 44% (95% CI: 28, 60) dla ipilimumabu (n = 37).

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem z sunitynibem (CA209214)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA209214). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) wcześniej nieleczonych, z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem nerkowokomórkowym z komponentem jasnokomórkowym. Do populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności należeli pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem z co najmniej 1 z 6 rokowniczych czynników ryzyka według kryteriów IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (okres od wstępnego rozpoznania raka nerkowokomórkowego do randomizacji trwający mniej niż rok, stan sprawności w skali Karnofsky'ego <80%, stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, skorygowany poziom wapnia powyżej 10 mg/dl, liczba płytek krwi powyżej górnej granicy normy oraz bezwzględna liczba neutrofili powyżej górnej granicy normy). Pacjenci byli włączani do badania bez względu na ekspresję PD-L1 na komórkach guza. Pacjenci ze stanem sprawności wg skali Karnofsky'ego <70% oraz pacjenci z przerzutami do mózgu w wywiadzie lub stwierdzonymi obecnie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badania. Pacjentów stratyfikowano według kryteriów rokowniczych IMDC oraz regionu.

W badaniu poddano randomizacji łącznie 1096 pacjentów, z czego 847 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, którzy otrzymywali ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. (n = 425) dożylnie przez 30 minut w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie przez 60 minut co 3 tygodnie (4 dawki), a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub sunitynib doustnie (n = 422) w dawce 50 mg na dobę przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa (w każdym cyklu leczenia). Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza przeprowadzono 12 tygodni po randomizacji pacjentów i kontynuowano co 6 tygodni w pierwszym roku, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia w zależności od tego, które z nich miało miejsce później. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano w sytuacji, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, a badany produkt zgodnie z oceną badacza był tolerowany. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały OS, ORR i PFS na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR) u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 21–85 lat); 38% pacjentów miało 65 lat, a 8% miało 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73%) i przedstawiciele rasy białej (87%); 31% i 69% pacjentów miało wyjściowy wynik w skali Karnofsky'ego odpowiednio 70 do 80% oraz 90 do 100%. Mediana długości okresu od wstępnego rozpoznania do randomizacji pacjentów wynosiła 0,4 roku zarówno w grupie ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc., jak i w grupie sunitynibu. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7,9 miesiąca (zakres: 1 dzień – 21,4^{+} miesiąca) u pacjentów leczonych ipilimumabem z niwolumabem oraz 7,8 miesiąca (zakres: 1 dzień – 20,2^{+} miesiąca) u pacjentów leczonych sunitynibem. U 29% pacjentów kontynuowano podawanie ipilimumabu z niwolumabem po wystąpieniu progresji.

Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem przedstawiono w Tabeli 13. (analiza pierwotna przy minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca i przy minimalnym okresie obserwacji 60 miesięcy) i na Rycinie 8. (minimalny okres obserwacji 60 miesięcy).

Wyniki OS z dodatkowej analizy opisowej wykonanej po minimum 60 miesięcznym okresie obserwacji pokazują wyniki zgodne z analizą pierwotną.

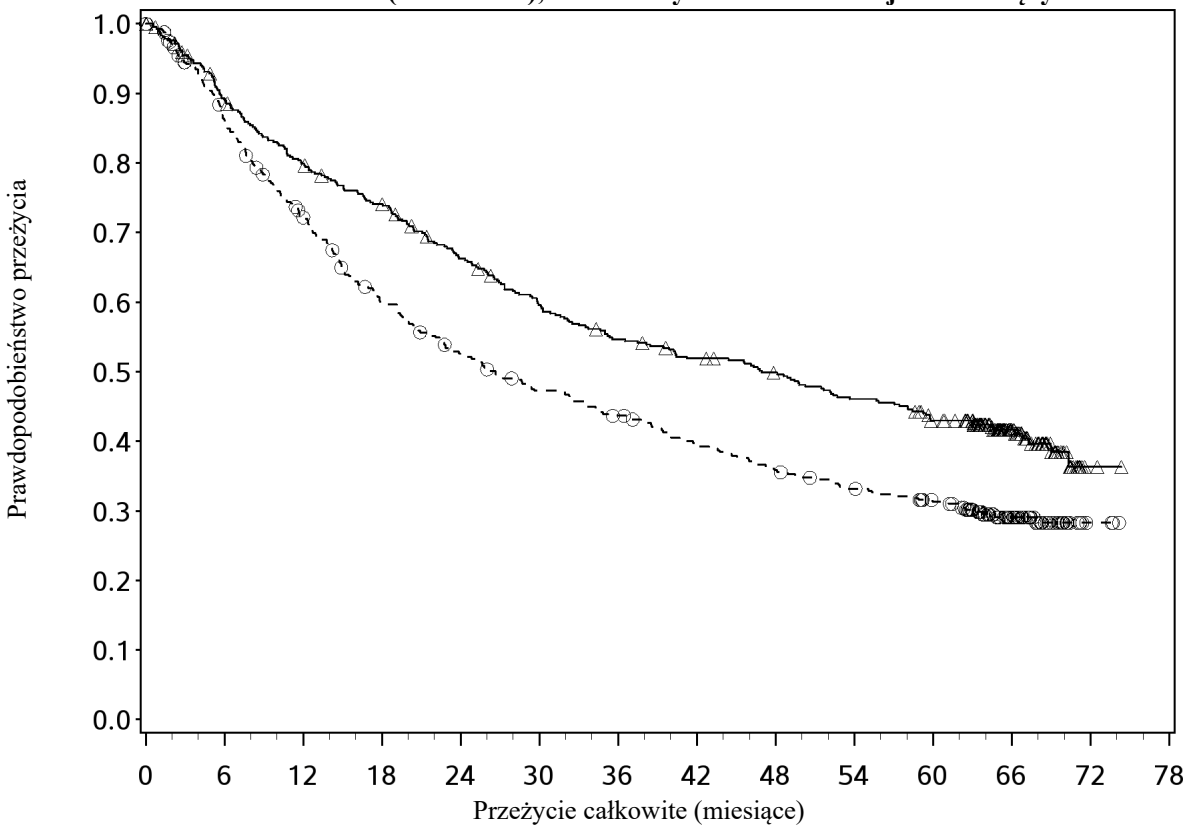
Tabela 13.: Wyniki skuteczności u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
	Analiza pierwotna minimalny okres obserwacji: 17,5 miesiąca		
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	140 (33%)		188 (45%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,63	
99,8% CI		(0,44; 0,89)	
wartość p[b, c]		< 0,0001	
Mediana (95% CI)	NE (28,2; NE)		25,9 (22,1; NE)
Wartość (95% CI)			
w 6 miesiącu	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)
w 12 miesiącu	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,82	
99,1% CI		(0,64; 1,05)	
wartość p[b,h]		0,0331	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)
Różnica w ORR (95% CI)[d]		16,0 (9,8; 22,2)	
wartość p[e,f]		< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Stabilizacja choroby (SD)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE (1,4^{+}–25,5^{+})		18,17 (1,3^{+}–23,6^{+})
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9–11,3)		3,0 (0,6–15,0)
	Analiza zaktualizowana* minimalny okres obserwacji: 60 miesięcy		
Przeżycie całkowite			
Zdarzenia	242 (57%)		282 (67%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,68	
95% CI		(0,58; 0,81)	
Mediana (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Wartość (95% CI)			
w 24 miesiącu	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57;1)
w 36 miesiącu	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
w 48 miesiącu	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
w 60 miesiącu	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)

	niwolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitynib (n = 422)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Współczynnik ryzyka[a]		0,73	
95% CI		(0,61; 0,87)	
Mediana (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)		8,3 (7,03; 10,41)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Różnica w ORR (95% CI)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Odpowiedź całkowita (CR)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi[g]			
Miesiące (zakres)	NE (50,89–NE)		19,38 (15,38–25,10)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi			
Miesiące (zakres)	2,8 (0,9–35,0)		3,1 (0,6–23,6)

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka.
[b] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznego rang.
[c] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,002 w celu określenia istotności statystycznej.
[d] Różnica skorygowana na warstwę.
[e] Na podstawie stratyfikowanego testu DerSimonian i Laird.
[f] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,001 w celu określenia istotności statystycznej.
[g] Oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.
[h] Wartość p porównano z poziomem alfa 0,009 w celu określenia istotności statystycznej.
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NE = nieoznaczalne
* Analiza opisowa na podstawie danych dostępnych na dzień: 26 lutego 2021.

Rycina 8.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (CA209214), minimalny okres obserwacji 60 miesięcy



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—△—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 242/425), mediana i 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)
- - -○- - - Sunitynib (zdarzenia: 282/422), mediana i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Uaktualnioną analizę opisową OS wykonano, gdy wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej 24 miesięczny okres obserwacji. W momencie analizy współczynnik ryzyka wynosił 0,66 (99,8% CI 0,48–0,91) ze 166/425 zdarzeniami w grupie leczenia skojarzonego i 209/422 zdarzeniami w grupie sunitynibu. U pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem korzyść dotycząca OS była obserwowana w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do sunitynibu, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana OS dla ekspresji PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% nie została osiągnięta dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem a w grupie sunitynibu wynosiła 19,61 miesiąca (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). W przypadku ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1% mediana OS wynosiła 34,7 miesiąca dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 32,2 miesiąca w grupie sunitynibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

W badaniu CA209214 zrandomizowano także 249 pacjentów z korzystnym rokowaniem zgodnie z kryteriami IMDC do grupy ipilimumabu z niwolumabem (n = 125) lub do grupy sunitynibu (n = 124). Pacjentów tych nie ujęto w ocenie skuteczności w podstawowej populacji. W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące współczynnik ryzyka dla OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem otrzymujących ipilimumab z niwolumabem w porównaniu do otrzymujących sunitynib wynosił 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). W minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy HR dla OS wynosił 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Brak danych dotyczących stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów bez komponentu jasnokomórkowego w badaniu histopatologicznym w pierwszej linii leczenia RCC.

W badaniu CA209214 pacjenci ≥ 75. roku życia stanowili 8% wszystkich pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i w minimalnym okresie obserwacji 17,5 miesiąca skojarzone podawanie ipilimumabu z niwolumabem z wykazało wartościowo mniejszy wpływ na OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) w tej podgrupie w porównaniu do całkowitej populacji. Ze względu na mały rozmiar tej podgrupy nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków z tych danych.

Pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Randomizowane badanie fazy 3. oceniające zastosowanie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu z 4 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CA2099LA)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099LA). W badaniu uczestniczyli pacjenci (w wieku 18 lat lub starsi) z potwierdzonym histologicznie niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stopniu zaawansowania IV lub nawrotowym (klasyfikacja 7. Międzynarodowego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Płuca) i wynikiem oceny sprawności w skali ECOG 0 lub 1, którzy nie przeszli wcześniej terapii przeciwnowotworowej (w tym inhibitorami EGFR i ALK). Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i translokacjami w genie ALK, aktywnymi (nieleczonymi) przerzutami do mózgu, nowotworowym zapaleniem opon mózgowych, aktywną chorobą autoimmunologiczną oraz schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej. Do badania kwalifikowali się pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy na co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną < 10 mg prednizonu na dobę. Randomizacja była stratyfikowana według typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1%) oraz płci (mężczyźni vs kobiety).

Zrandomizowano łącznie 719 pacjentów do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 361) lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n = 358). Pacjentom z grupy otrzymującej ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawano dożylnie ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z podawanym dożylnie niwolumabem w dawce 360 mg w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie przez 2 cykle. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle; pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP mieli ponadto możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu.

Chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmowała karboplatynę (AUC 5 lub 6) i pemetreksed 500 mg/m^2 pc.; lub cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, albo karboplatynę (AUC 6) i paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w przypadku płaskonabłonkowego NDRP.

Leczenie prowadzono do progresji choroby, wystąpienia silnych efektów toksycznych lub przez okres do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działania niepożądanego przypisanego ipilimumabowi mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni od podania pierwszej dawki leków stosowanych w badaniu przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do stwierdzenia progresji lub trwałego przerwania leczenia w badaniu.

Charakterystyka wyjściowa w badaniu CA2099LA była zasadniczo podobna we wszystkich grupach badanych. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 26–86 lat); 51% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 10%

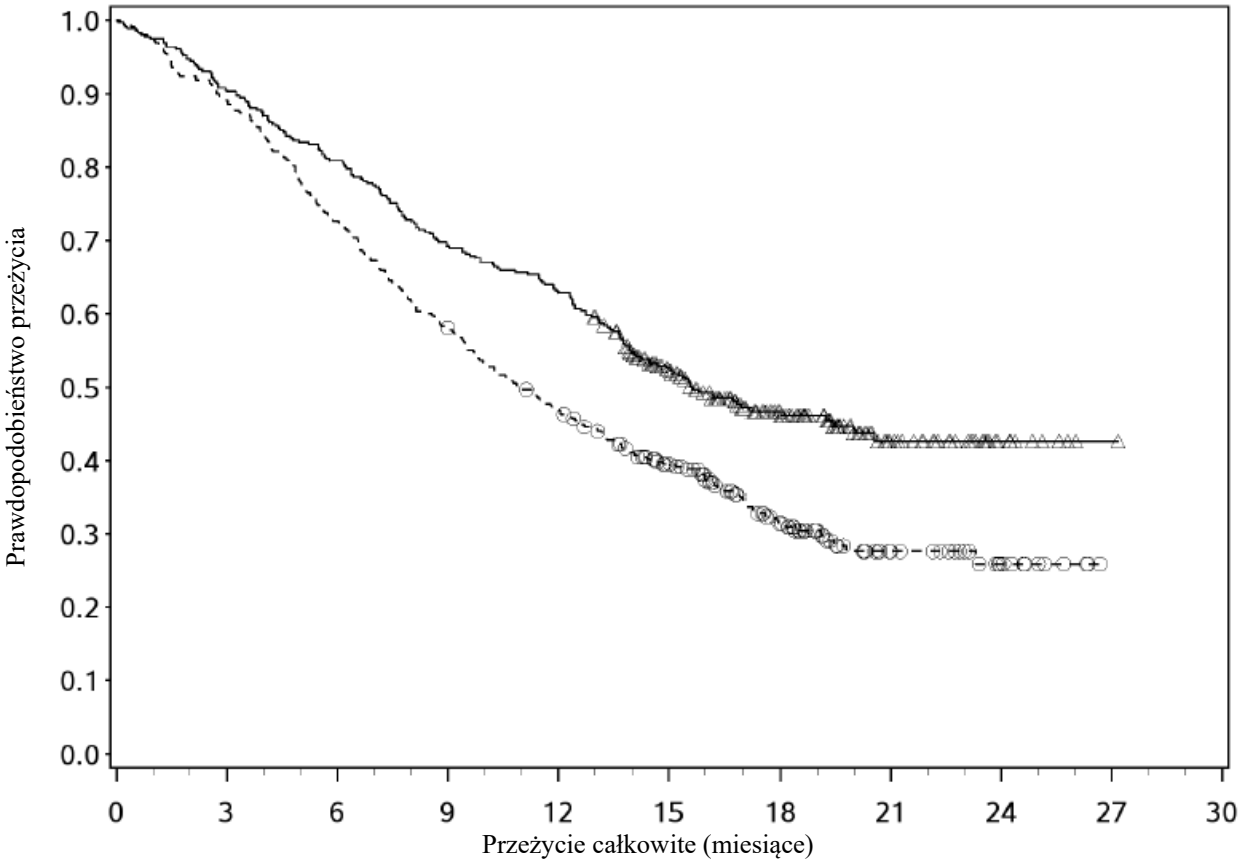
miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (89%) i mężczyźni (70%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (31%) lub 1 (68%), 57% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 37% PD-L1 < 1%, 31% pacjentów miało płaskonabłonkowego raka płuca, a 69% niepłaskonabłonkowego raka płuca, u 17% występowały przerzuty do mózgu, a 86% paliło tytoń obecnie lub w przeszłości. Żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony immunoterapią.

W badaniu CA2099LA pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowymi punktami końcowymi były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi według oceny BICR.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS, PFS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią pochodnymi platyny podczas zaplanowanej z góry analizy okresowej po wystąpieniu 351 zdarzeń (87% planowanej liczby zdarzeń do analizy końcowej). Minimalny okres obserwacji OS wynosił 8,1 miesiąca.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na Rycinie 9. (uaktualniona analiza OS z minimalnym czasem obserwacji 12,7 miesiąca) oraz w Tabeli 14. (analiza pierwotna z minimalnym czasem obserwacji 8,1 miesiąca).
Uaktualnioną analizę skuteczności wykonano, gdy minimalny czas obserwacji dla każdego z pacjentów wynosił 12,7 miesiąca (patrz Rycina 9.). W momencie analizy współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) a dla PFS 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Rycina 9.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA2099LA)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemioterapia										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△—— Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (zdarzenia:190/361), mediana i 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98).
- - -○- - - Chemioterapia (zdarzenia: 242/358), mediana i 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabela 14.: Wyniki skuteczności (CA2099LA)

	ipilimumab + niwolumab + chemioterapia (n = 361)		chemioterapia (n = 358)
Całkowite przeżycie			
Zdarzenia	156 (43,2%)		195 (54,5%)
Współczynnik ryzyka (96,71% CI)[a]		0,69 (0,55; 0,87)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[b]		0,0006	
Mediana (miesiące) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)		10,7 (9,46; 12,45)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	80,9 (76,4; 84,6)		72,3 (67,4; 76,7)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	232 (64,3%)		249 (69,6%)
Współczynnik ryzyka (97,48% CI)[a]		0,70 (0,57; 0,86)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[c]		0,0001	
Mediana (miesiące)[d] (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)		4,96 (4,27; 5,55)
Wartość (95% CI) w 6. miesiącu	51,7 (46,2; 56,8)		35,9 (30,5; 41,3)
Współczynnik ogólnego przeżycia[e]	136 (37,7%)		90 (25,1%)
(95% CI)	(32,7; 42,9)		(20,7; 30,0)
wartość p na podstawie stratyfikowanego testu CMH[f]		0,0003	
Odpowiedź całkowita (CR)	7 (1,9%)		3 (0,8%)
Odpowiedź częściowa (PR)	129 (35,7%)		87 (24,3%)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana (miesiące) (95% CI)[d]	10,02 (8,21; 13,01)		5,09 (4,34; 7,00)
% z odpowiedzią ≥ 6 miesięcy[g]	74		41

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0329.
[c] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0252.
[d] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.
[e] Odsetek z odpowiedzią całkowitą lub częściową; przedział ufności CI według metody Cloppera i Pearsona.
[f] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,025.
[g] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 28,8% i 41,1% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, anty-PD-L1 i anty-CTLA-4) zastosowano odpowiednio u 3,9% i 27,9% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii.

W badaniu CA2099LA, w analizie opisowej podgrup w odniesieniu do chemioterapii, korzyść dla OS wykazano u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią z płaskonabłonkowym rakiem płuca (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) i u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

W Tabeli 15. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 15.: Wyniki skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA2099LA)

	ipilimumab + niwolumab + chemioterapia	**chemio-terapia**	**ipilimumab + niwolumab + chemioterapia**	**chemio-terapia**	**ipilimumab + niwolumab + chemioterapia**	**chemio-terapia**	**ipilimumab + niwolumab + chemioterapia**	**chemio-terapia**
	PD-L1 < 1% (n = 264)		**PD-L1 ≥ 1% (n = 406)**		**PD-L1 ≥ 1% do 49% (n = 233)**		**PD-L1 ≥ 50% (n = 173)**	
OS Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

[a] Współczynnik ryzyka na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Do badania CA2099LA włączono w sumie 70 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (37 pacjentów do grupy otrzymującej ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią oraz 33 pacjentów do grupy chemioterapii). W tej podgrupie badania HR dla OS wynosił 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52), a dla PFS 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią wobec chemioterapii. ORR w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią wyniósł 27%, a w grupie chemioterapii 15,2%. Czterdzieści trzy procent pacjentów w wieku ≥ 75 lat trwale przerwało leczenie w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią w tej populacji pacjentów są ograniczone.

W analizie podgrup, u pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu, stwierdzono mniejszą korzyść w zakresie przeżycia dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią w porównaniu chemioterapią. Jednakże, ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na podstawie dostępnych danych.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią (CA209743)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni w skojarzeniu niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznie potwierdzonym i wcześniej nieleczonym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej o histologii nabłonkowatej lub innej niż nabłonkowata, stanem sprawności w skali ECOG 0 lub 1 oraz nieleczonych radioterapią paliatywną w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej terapii w badaniu. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Pacjenci z pierwotnym międzybłoniakiem otrzewnej, osierdzia, jąder lub błony śluzowej pochwy, śródmiąższową chorobą płuc, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej i przerzutami do mózgu (z wyjątkiem pacjentów po resekcji chirurgicznej lub leczeniu radioterapią stereotaktyczną i bez progresji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania) byli wyłączeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według histologii (podtypy histologiczne: nabłonkowaty vs mięsakowaty lub mieszany) oraz płci (mężczyźni vs kobiety).

Zrandomizowano łącznie 605 pacjentów do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (n = 303) lub chemioterapią (n = 302). Pacjentom z grupy otrzymującej ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem podawano ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 30 minut co 2 tygodnie przez okres do 2 lat. Pacjentom z grupy chemioterapii podawano do 6 cykli chemioterapii (każdy cykl trwał 21 dni). Chemioterapia obejmowała cisplatynę 75 mg/m^2 pc. i pemetreksed 500 mg/m^2 pc. lub karboplatynę AUC 5 i pemetreksed 500 mg/m^2 pc.

Leczenie prowadzono do progresji choroby, wystąpienia silnych efektów toksycznych lub przez okres do 24 miesięcy. Leczenie mogło być kontynuowane po wystąpieniu progresji, jeśli pacjent był stabilny klinicznie i zdaniem badacza odnosił korzyści kliniczne z leczenia. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działania niepożądanego przypisanego ipilimumabowi mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni od podania pierwszej dawki leków stosowanych w badaniu przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do stwierdzenia progresji lub trwałego przerwania leczenia w badaniu.

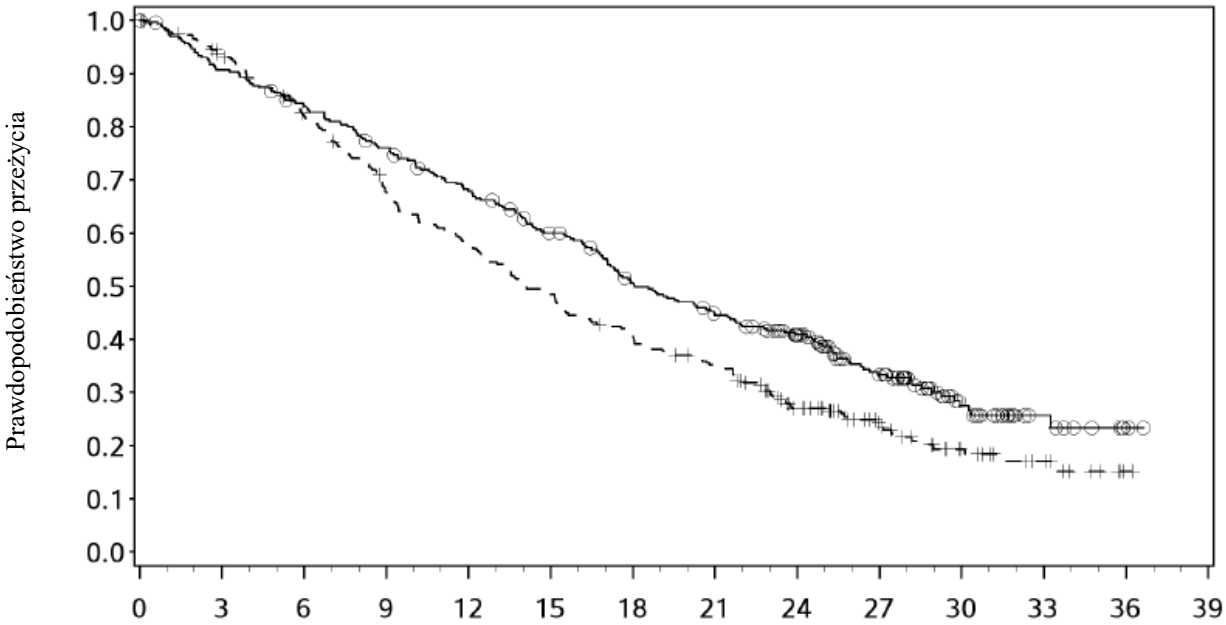
Charakterystyka wyjściowa w badaniu CA209743 była zasadniczo podobna we wszystkich grupach badanych. Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 25–89 lat); 72% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 26% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej (85%) i mężczyźni (77%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (40%) lub 1 (60%), 80% pacjentów miało ekspresję PD-L1 ≥ 1%, a 20% PD-L1 < 1%, 75% pacjentów miało typ histologiczny nabłonkowaty, a 25% inny niż nabłonkowaty.

W badaniu CA209743 pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS, ORR oraz czas trwania odpowiedzi określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) według zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla międzybłoniaka opłucnej. W Tabeli 16. przedstawiono analizę opisową dla tych drugorzędowych punktów końcowych.

W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z chemioterapią podczas zaplanowanej z góry analizy okresowej po wystąpieniu 419 zdarzeń (89% planowanej liczby zdarzeń do analizy końcowej). Minimalny okres obserwacji OS wynosił 22 miesiąca.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono na Rycinie 10. oraz w Tabeli 16.

Rycina 10.: Krzywe Kaplana Meiera dla OS (CA209743)



Przeżycie całkowite (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

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

—O—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 200/303), mediana i 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 219/302), mediana i 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabela 16.: Wyniki skuteczności (CA209743)

	ipilimumab + niwolumab (n = 303)		**chemioterapia (n = 302)**
Całkowite przeżycie			
Zdarzenia	200 (66%)		219 (73%)
Współczynnik ryzyka (96,6% CI)[a]		0,74 (0,60; 0,91)	
Wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang[b]		0,002	
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Wartość (95% CI) w 24. miesiącu[c]	41% (35,1; 46,5)		27% (21,9; 32,4)
Przeżycie bez progresji			
Zdarzenia	218 (72%)		209 (69%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]		1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)
Współczynnik ogólnego przeżycia	40%		43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)		(37,1; 48,5)
Odpowiedź całkowita (CR)	1,7%		0
Odpowiedź częściowa (PR)	38%		43%

	ipilimumab + niwolumab (n = 303)	chemioterapia (n = 302)
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana (miesiące)[c] (95% CI)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

[a] Stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] W analizie okresowej wartość p porównywana jest z przypisaną wartością alfa wynoszącą 0,0345.
[c] Wartość szacunkowa Kaplana-Meiera.

Kolejne leczenie ogólnoustrojowe było zastosowane odpowiednio u 44,2% i 40,7% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii. Kolejną immunoterapię (w tym terapię anty-PD1, anty-PD-L1 i anty-CTLA-4) zastosowano odpowiednio u 3,3% i 20,2% pacjentów z ramienia leczenia skojarzonego i ramienia chemioterapii.

W Tabeli 17. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według histologii we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 17.: Wyniki skuteczności według histologii (CA209743)

	Nabłonkowaty (n = 471)		Inny niż nabłonkowaty (n = 134)	
	ipilimumab + niwolumab (n = 236)	chemioterapia (n = 235)	ipilimumab + niwolumab (n = 67)	chemioterapia (n = 67)
Całkowite przeżycie				
Zdarzenia	157	164	43	55
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (miesiące) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Współczynnik (95% CI) w 24. miesiącu	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Przeżycie bez progresji				
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (miesiące) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Współczynnik ogólnego przeżycia	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% CI)[b]	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
Czas trwania odpowiedzi	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (miesiące) (95% CI)[c]	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

[a] Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona
[c] Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera

W Tabeli 18. podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS, PFS i ORR według wyjściowej ekspresji PD-L1 na komórkach guza we wcześniej określonej analizie podgrup.

Tabela 18.: Wyniki skuteczności według ekspresji PD-L1 na komórkach guza (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + niwolumab (n = 57)	**chemioterapia (n = 78)**	**ipilimumab + niwolumab (n = 232)**	**chemioterapia (n = 219)**
Całkowite przeżycie				
Zdarzenia	40	58	150	157
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (miesiące) (95% CI)[b]	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Współczynnik (95% CI) w 24. miesiącu	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Przeżycie bez progresji				
Współczynnik ryzyka (95% CI)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (miesiące) (95% CI)[b]	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Współczynnik ogólnego przeżycia	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(95% CI)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(37,6; 51,1)

[a] Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[b] Mediana obliczona według metody Kaplana-Meiera.
[c] Przedział ufności według metody Cloppera i Pearsona.

Do badania CA209743 włączono łącznie 157 pacjentów z MPM w wieku ≥ 75 lat (78 pacjentów do grupy otrzymującej ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i 79 pacjentów do grupy chemioterapii). W tej podgrupie badania HR dla OS obserwowany dla ipilimumabu w skojarzeniu niwolumabem wobec chemioterapii wynosił 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych obserwowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (patrz punkt 4.8). Jednakże, ze względu na eksploracyjny charakter analizy tych podgrup, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H

Prowadzone metodą otwartej próby badanie porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią u nieleczonych pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H z przerzutami
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 240 mg co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieresekcyjnego lub z przerzutami CRC ze znanym statusem MSI-H lub dMMR oceniano w randomizowanym, wieloramiennym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2098HW). Badane grupy leczenia obejmowały niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapię wybraną przez badacza. Status MSI-H lub dMMR w tkankach nowotworowych określono zgodnie z lokalnymi standardami praktyki za pomocą testów PCR, NGS lub IHC. Centralna ocena statusu MSI-H za pomocą testu PCR (Idylla MSI) i statusu dMMR za pomocą testu IHC (Omnis MMR) została przeprowadzona retrospektywnie na próbkach guzów pacjentów wykorzystanych do lokalnego określenia statusu MSI-H/dMMR. Pacjenci z potwierdzonym statusem MSI-H/dMMR za pomocą jednego z testów centralnej oceny stanowili pierwotną populację poddawaną analizie skuteczności. Pacjenci z przerzutami do mózgu, które były objawowe, mieli aktywną chorobę

autoimmunologiczną, stosowali ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne, lub byli leczeni inhibitorami punktów kontrolnych, zostali wykluczeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według lokalizacji guza (prawostronna vs lewostronna). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię mogli otrzymywać ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem po wystąpieniu progresji według oceny BICR.

Do badania zrandomizowano łącznie 303 wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutami, w tym 202 pacjentów do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 101 pacjentów do chemioterapii. Spośród nich 255 pacjentów miało potwierdzony w ocenie centralnej status MSI-H/dMMR, 171 w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 84 w grupie chemioterapii. Pacjenci w grupie ipilimumabu z niwolumabem otrzymywali ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 240 mg co 3 tygodnie, maksymalnie w 4 dawkach, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie chemioterapii otrzymywali: mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Oksaliplatyna 85 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie, a następnie fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed mFOLFOX6 co 2 tygodnie; lub FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) z bewacyzumabem albo cetuksymabem, lub bez: Irynotekan 180 mg/m^{2}pc., leukoworyna 400 mg/m^{2}pc. i fluorouracyl 400 mg/m^{2}pc. w bolusie i fluorouracyl 2400 mg/m^{2}pc. w ciągu 46 godzin co 2 tygodnie. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. lub cetuksymab w dawce 500 mg/m^{2}pc. podawane przed FOLFIRI co 2 tygodnie. Leczenie prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub w przypadku ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, następnie co 8 tygodni do 96. tygodnia, następnie co 16 tygodni do 146. tygodnia, a następnie co 24 tygodnie.

Charakterystyka wyjściowa wszystkich zrandomizowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów z chorobą przerzutową była następująca: mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: od 21 do 87 lat), przy czym 46% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 18% pacjentów miało ≥ 75 lat; 46% stanowili mężczyźni, a 86% było rasy białej. Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (54%) i ≥ 1 (46%); umiejscowienie guza było prawostronne lub lewostronne odpowiednio u 68% i 32% pacjentów; a spośród 223 pacjentów o znanym statusie 39 pacjentów miało potwierdzony zespół Lyncha. Charakterystyka wyjściowa pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu choroby przerzutowej, z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR, była zgodna ze wszystkimi zrandomizowanymi pacjentami nieleczonymi wcześniej. Spośród 101 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii 88 otrzymało chemioterapię zgodnie z protokołem, w tym schematy zawierające oksaliplatynę (58%) i schematy zawierające irynotekan (42%). Dodatkowo 66 pacjentów otrzymało lek celowany – bewacyzumab (64%) lub cetuksymab (11%).

W badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był PFS według oceny BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały ORR według oceny BICR, OS i czas trwania odpowiedzi.

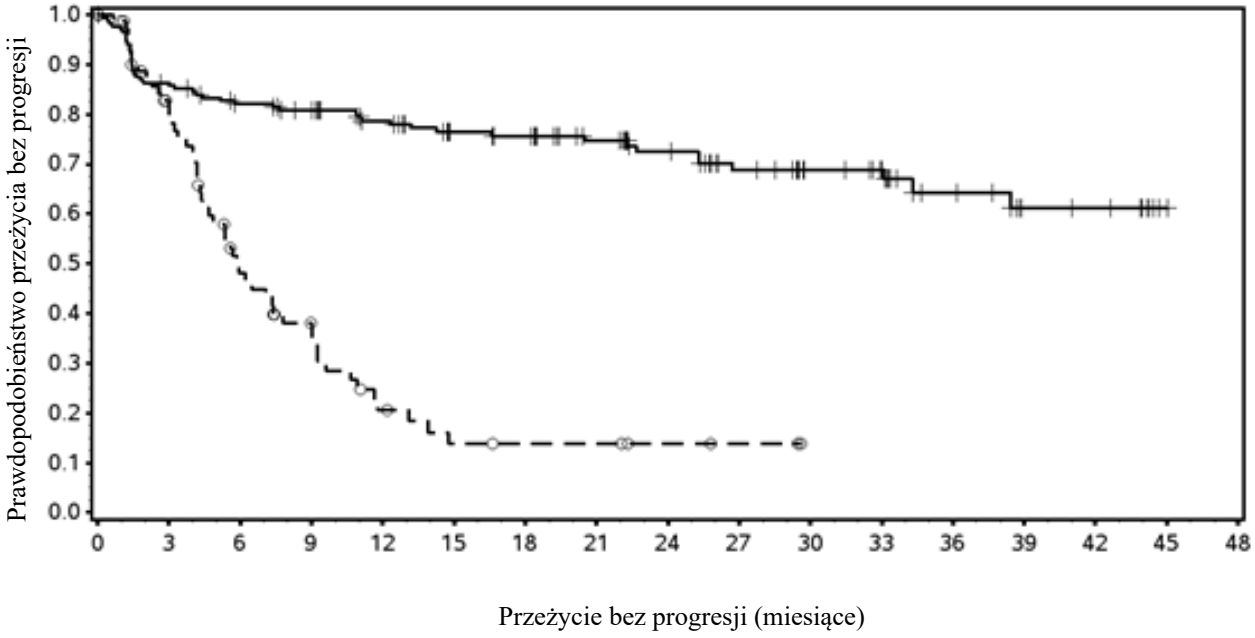
Badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy w planowanej analizie pośredniej, wykazując statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS według oceny BICR u pacjentów z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR w grupie ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z grupą chemioterapii. Wyniki dotyczące PFS według oceny BICR przedstawiono w Tabeli 19. i na Rycinie 11. W czasie przeprowadzania tej analizy pośredniej inne punkty końcowe, w tym dane z grupy otrzymującej niwolumab w monoterapii, nie były badane ze względu na hierarchię badań.

Tabela 19.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)[a]

	ipilimumab + niwolumab (n = 171)	chemioterapia (n = 84)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	48 (28%)	52 (62%)
Współczynnik ryzyka	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
wartość p[b]	< 0,0001	
Mediana (95% CI) (miesiące)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)

[a] Mediana okresu obserwacji wyniosła 31,5 miesiąca (zakres: od 6,1 do 48,4 miesiąca).
[b] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang

Rycina 11.: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów w pierwszej linii leczenia CRC z potwierdzonym w ocenie centralnej statusem MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																
171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chemioterapia																
84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+—— Niwolumab+ipilimumab (zdarzenia: 48/171), mediana i 95% CI: N.A. (38,44; N.A.)
- - -O- - - Chemioterapia (zdarzenia: 52/84), mediana i 95% CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Prowadzone metodą otwartej próby badanie dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię skojarzoną opartą na fluoropirymidynie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209142).

Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z określonym lokalnie statusem dMMR lub z MSI-H, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie, po lub nietolerancja wcześniejszej terapii z zastosowaniem fluoropirymidyny oraz oksaliplatyny lub irynotekanu. U pacjentów, u których ostatnio zastosowano leczenie uzupełniające, powinna wystąpić progresja

podczas lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia stosowania chemioterapii uzupełniającej. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania.

Łącznie 119 pacjentów leczono ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 90 minut w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie w ciągu 60 minut co 3 tygodnie dla 4 dawek, a następnie niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano tak długo, dopóki występowała korzyść kliniczna lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Oceny guza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany przez badacza. Drugorzędowymi punktami końcowymi były ORR według oceny BICR i wskaźnik kontroli choroby. Analiza ORR obejmowała czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi. Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały PFS i OS.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 21–88 lat), 32% pacjentów miało ≥ 65 lat a 9% miało ≥ 75 lat, 59% stanowili mężczyźni a 92% pacjentów było przedstawicielami rasy białej. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45%) lub 1 (55%), 25% pacjentów miało mutacje BRAF, 37% miało mutacje KRAS a 12% miało nieznany status mutacji. Spośród 119 leczonych pacjentów, 109 otrzymywało wcześniejszą chemioterapię opartą na fluoropirymidynie w leczeniu raka z przerzutami a 9 w leczeniu uzupełniającym. Przed włączeniem do badania, spośród 119 leczonych pacjentów, 118 (99%) otrzymywało fluorouracyl, 111 (93%) otrzymywało oksaliplatynę, 87 (73%) otrzymywało irynotekan jako część wcześniejszych terapii; 82 (69%) otrzymało wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu. Dwadzieścia trzy procent, 36%, 24% i 16% otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 lub 4 albo więcej wcześniejszych terapii, a 29% pacjentów otrzymało inhibitor EGFR.

W Tabeli 20. przedstawiono wyniki skuteczności (minimalny okres obserwacji 46,9 miesiąca; mediana okresu obserwacji 51,1 miesiąca).

Tabela 20.: Wyniki skuteczności u pacjentów z CRC z dMMR lub z MSI-H (CA209142)*

	ipilimumab + niwolumab (n = 119)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	15 (12,6)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilizacja choroby (SD), n (%)	25 (21,0)
Czas trwania odpowiedzi	
Mediana (zakres) miesiące	NR (1,4; 58,0+)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi	
Miesiące (zakres)	2,8 (1,1; 37,1)

* zgodnie z oceną badacza
"+" oznacza obserwację cenzorowaną.
NR = nie osiągnięta

ORR według oceny BICR wynosił 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), w tym wskaźnik CR 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), wskaźnik PR 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) a stabilizację choroby odnotowano u 22,7%. Oceny BICR były na ogół zgodne z oceną badacza. Potwierdzone odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub KRAS oraz poziomów ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

Spośród 119 pacjentów 11 (9,2%) pacjentów miało ≥ 75 lat. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat ORR oceniany przez badacza wynosił 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Randomizowane badanie fazy 3. dotyczące stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do chemioterapii w pierwszej linii leczenia (CA209648)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oceniano w randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, otwartym badaniu (CA209648). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub z przerzutami OSCC. Pacjentów włączano do badania niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, a ekspresję PD-L1 na komórkach guza określano za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacjenów kwalifikowano, jeśli mieli płaskonabłonkowego lub głuczołowo-płaskonabłonkowego raka przełyku, nienadającego się do chemioradioterapii i (lub) leczenia chirurgicznego. Wcześniejsze stosowanie adiuwantowej, neoadiuwantowej lub definitywnej chemioterapii, radioterapii albo chemioradioterapii było dozwolone, jeśli odbywało się to w ramach schematu leczenia radykalnego przed włączeniem do badania. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, z objawowymi przerzutami do mózgu, czynną chorobą autoimmunologiczną, stosujący kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub leki immunosupresyjne, lub pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia albo przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana według statusu ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥ 1% vs < 1% lub status nieokreślony), regionu (wschodnia Azja vs pozostała część Azji vs reszta świata), statusu sprawności w skali ECOG (0 vs 1) i liczby organów z przerzutami (≤1 vs ≥2).

Zrandomizowano łącznie 649 pacjentów do grupy otrzymującej odpowiednio ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (n = 325) lub chemioterapię (n = 324). Spośród nich, 315 pacjentów miało ekspresję PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, 158 pacjentów w ramieniu ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem i 157 pacjentów w ramieniu chemioterapii. Pacjenci w ramieniu ipilimumabu z niwolumabem otrzymywali ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci w ramieniu chemioterapii otrzymywali fluorouracyl 800 mg/m^2 pc. na dobę dożylnie w 1. dniu aż do 5. (przez 5 dni) i cisplatynę 80 mg/m^2 pc. dożylnie w 1. dniu (z 4-tygodniowego cyklu). Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. U pacjentów, u których przerwano stosowanie terapii skojarzonej z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, dozwolone było podawanie niwolumabu w monoterapii.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w leczonych grupach. U pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 26–85 lat), 8,2% pacjentów miało ≥ 75 lat, 81,8% pacjentów stanowili mężczyźni, 73,1% pacjentów stanowili Azjaci a 23,3% pacjentów stanowili przedstawiciele rasy białej. Pacjenci mieli potwierdzony histologicznie płaskonabłonkowy rak przełyku (98,9%) lub gruczołowo-płaskonabłonkowy (1,1%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (45,2%) lub 1 (54,8%).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były PFS (według oceny BICR) oraz OS oceniane u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Zgodnie z uprzednio zdefiniowaną analizą hierarchiczną drugorzędowymi punktami końcowymi były OS, PFS (według oceny BICR) oraz ORR (według oceny BICR) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Oceny guza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 wykonywano co 6 tygodni aż do 48. tygodnia włącznie a następnie co 12 tygodni.

W uprzednio zdefiniowanej analizie pierwotnej z minimalnym okresem obserwacji 13,1 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21.: Wyniki skuteczności u pacjentów PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)

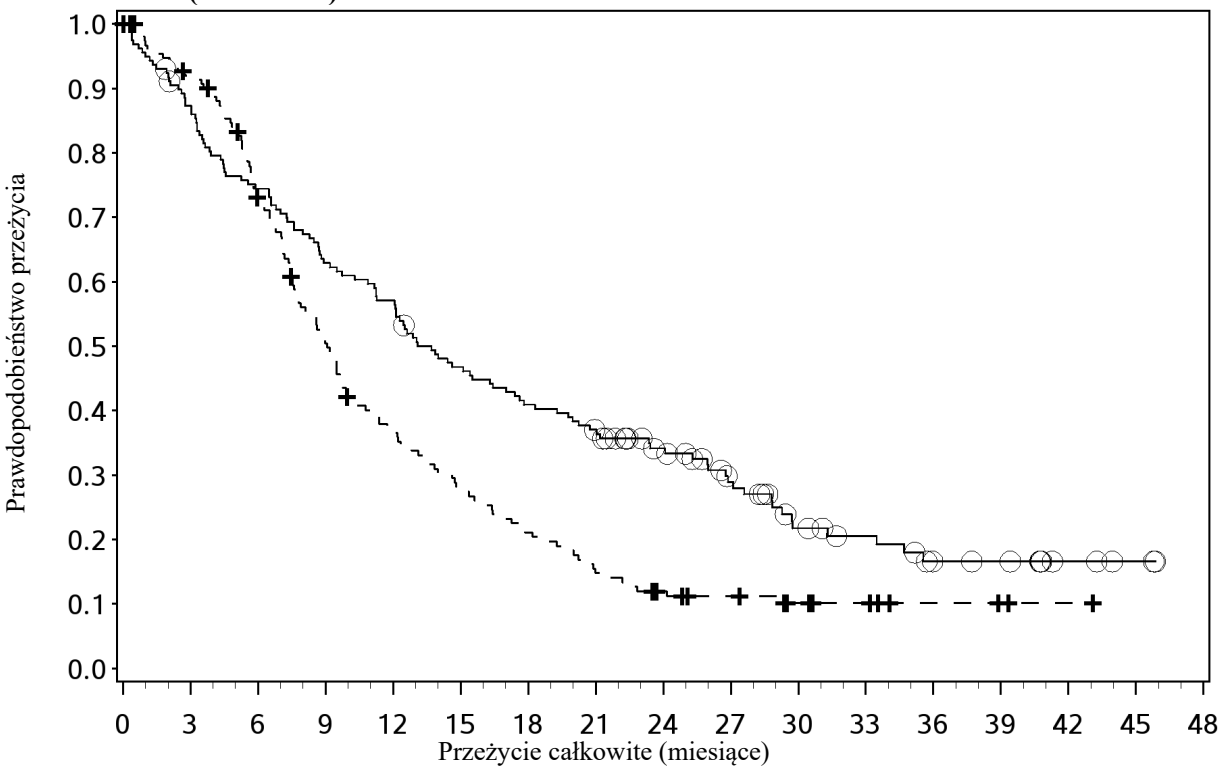
	ipilimumab + niwolumab (n = 158)	chemioterapia[a] (n = 157)
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Współczynnik ryzyka (98,6% CI)[b]	0,64 (0,46; 0,90)	
Wartość p[c]	0,0010	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Przeżycie bez progresji[e]		
Zdarzenia	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Współczynnik ryzyka (98,5% CI)[b]	1,02 (0,73; 1,43)	
Wartość p[c]	0,8958	
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu[d]	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[e]	56 (35,4)	31 (19,7)
(95% CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Odpowiedź całkowita	28 (17,7)	8 (5,1)
Odpowiedź częściowa	28 (17,7)	23 (14,6)
Czas trwania odpowiedzi[e]		
Mediana (95% CI) (miesiące)[d]	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Zakres	1,4+; 34,5+	1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracyl i cisplatyna.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego logarytmicznego testu rang.
[d] Na podstawie ocen Kaplana-Meiera.
[e] Według oceny BICR.

W uaktualnionej analizie opisowej z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy wyniki w zakresie poprawy OS były spójne z analizą pierwotną. Mediana OS wynosiła 13,70 miesiąca (95% CI: 11,24; 17,41) dla ipilimumabu z niwolumabem w porównaniu do 9,07 miesiąca (95% CI: 7,69; 10,02) dla chemioterapii (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Mediana PFS wynosiła 4,04 miesiąca (95% CI: 2,40; 4,93) dla ipilimumabu z niwolumabem w porównaniu do 4,44 miesiąca (95% CI: 2,89; 5,82) dla chemioterapii (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). Wartość ORR wynosiła 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) dla ipilimumabu z niwolumabem w porównaniu do 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) dla chemioterapii.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z minimalnym okresem obserwacji 20 miesięcy przedstawiono na Rycinie 12.

Rycina 12.: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z PD-L1 ≥ 1% na komórkach guza (CA209648)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																
158	136	116	98	89	72	63	55	43	31	20	16	10	9	4	2	0
Chemioterapia																
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0	0

—O—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 119/158), mediana i 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)
- - -+- - - Chemioterapia (zdarzenia: 130/157), mediana i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)
Na podstawie danych dostępnych na dzień: 23 sierpnia 2021, minimalny okres obserwacji 20 miesięcy

Rak wątrobowokomórkowy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie monoterapii niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (HCC) oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu fazy 3. (CA2099DW). Do badania włączono dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z histologicznie potwierdzonym HCC w stadium A według klasyfikacji Childa-Pugha, w stanie sprawności ECOG wynoszącym 0 lub 1 i bez wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego z powodu zaawansowanej choroby. Nie wymagano esofagogastroduodenoskopii przed włączeniem do badania. Do badania włączono dorosłych, u których choroba nie nadawała się do leczenia chirurgicznego i (lub) lokoregionalnego, lub postępowała po ich zastosowaniu. Dozwolone było wcześniejsze neoadiuwantowe lub adiuwantowe leczenie ogólnoustrojowe. Pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, wcześniejszym przeszczepieniem wątroby, encefalopatią wątrobową w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją), klinicznie istotnym wodobrzuszem, schorzeniami wymagającymi ogólnoustrojowej immunosupresji, zakażeniem wirusem HIV lub aktywnym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), lub HBV i wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV), zostali wykluczeni z badania. Randomizację stratyfikowano według etiologii (HBV vs. HCV vs. zakażenie inne niż wirusowe), naciekania dużych naczyń i (lub) rozsiewu pozawątrobowego (obecny lub nieobecny) oraz stężenia alfa-fetoproteiny (≥ 400 lub < 400 ng/ml).

Zrandomizowano łącznie 668 pacjentów do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (n = 335) lub wybranego przez badacza (n = 333) leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. W grupie leczenia wybranego przez badacza 85% i 15% leczonych pacjentów otrzymywało odpowiednio lenwatynib lub sorafenib. Pacjenci w grupie ipilimumabu z niwolumabem otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, maksymalnie do 4 dawek, a następnie niwolumab w monoterapii w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie leczenia wybranego przez badacza otrzymywali lenwatynib albo w dawce 8 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała < 60 kg) albo w dawce 12 mg na dobę doustnie (w przypadku masy ciała ≥ 60 kg), lub sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę doustnie. Leczenie prowadzono do progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie skojarzone z powodu działań niepożądanych przypisanych ipilimumabowi, mogli kontynuować monoterapię niwolumabem. Oceny guza dokonywano na początku badania, po randomizacji w 9. i 16. tygodniu, następnie co 8 tygodni do 48. tygodnia, a następnie co 12 tygodni aż do progresji choroby, przerwania leczenia lub rozpoczęcia kolejnej terapii.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 20 do 89 lat); 53% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 16% miało ≥ 75 lat; 53% pacjentów było rasy białej, 44% stanowili Azjaci, 2,2% pacjentów było rasy czarnej, 82% stanowili mężczyźni. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (71%) lub 1 (29%). Trzydzieści cztery procent (34%) pacjentów miało zakażenie HBV, 28% miało zakażenie HCV, a u 36% pacjentów nie było dowodów na zakażenie HBV ani HCV. Dziewiętnaście procent (19%) pacjentów miało alkoholową chorobę wątroby, a 11% na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Większość pacjentów miała chorobę w stadium C według klasyfikacji BCLC (73%) na początku badania, 19% w stadium B, a 6% w stadium A. Pacjenci z punktacją w skali Childa-Pugha wynoszącą 5, 6 i ≥ 7 stanowili odpowiednio 77%, 20% i 3%. Łącznie u 54% pacjentów wystąpił rozsiew pozawątrobowy, u 25% naciekanie dużych naczyń, a u 33% stężenie AFP ≥ 400 µg/l.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu do wybranego przez badacza leczenia lenwatynibem lub sorafenibem. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 22. i na Rycinie 13.

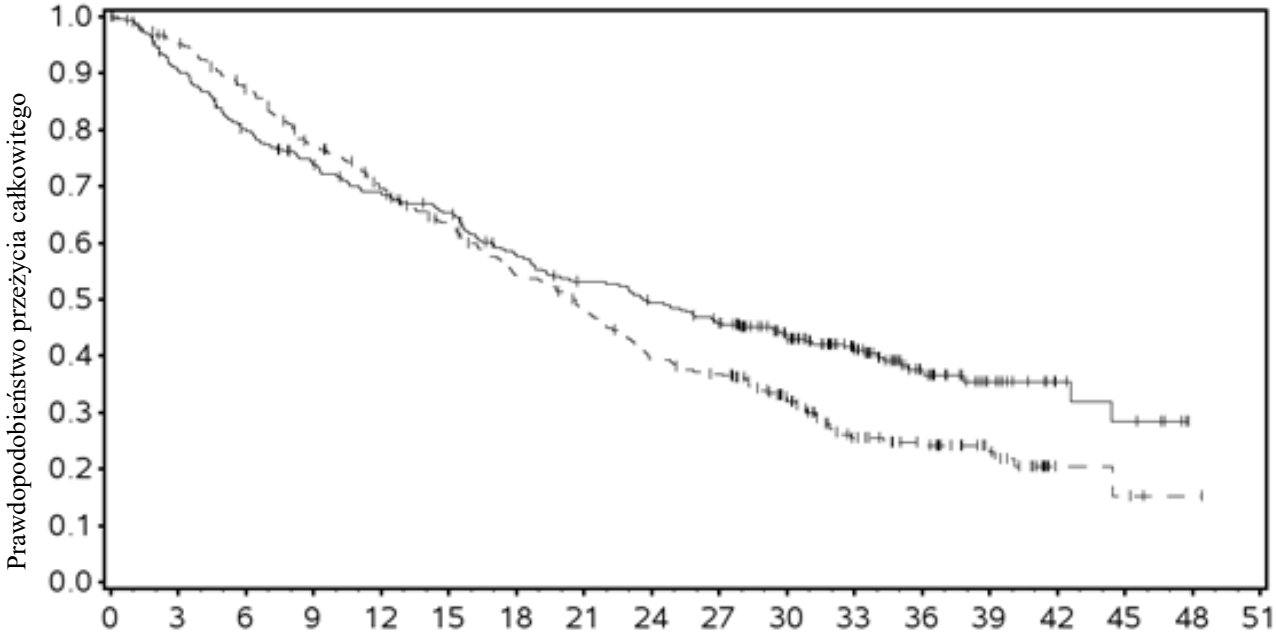
Tabela 22.: Wyniki skuteczności w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)[a]

	ipilimumab + niwolumab (n = 335)	**lenwatynib lub sorafenib (n = 333)**
Przeżycie całkowite		
Zdarzenia	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	23,7 (18,8; 29,4)	20,6 (17,5; 22,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,79 (0,65; 0,96)	
Wartość p[c]	0,0180	
Ogólny odsetek odpowiedzi, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Wartość p[e]	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Odpowiedź częściowa (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)[d]		
Mediana (95% CI)	30,4 (21,2; NA)	12,9 (10,2; 31,2)

[a] Minimalny okres obserwacji 26,8 miesiąca. Mediana czasu obserwacji 35,2 miesiąca.
[b] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu logarytmicznych rang. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,0257.

[d] Według oceny BICR z użyciem kryteriów RECIST 1.1.
[e] Na podstawie stratyfikowanego 2-stronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela. Próg istotności statystycznej: wartość p ≤ 0,025.

Rycina 13.: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów w pierwszej linii leczenia HCC (CA2099DW)



Przeżycie całkowite (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Wybór badacza																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Niwolumab + ipilimumab (zdarzenia: 194/335), mediana i 95% CI: 23,66 (18,33; 29,44)
- - -+- - - Lenwatynib lub sorafenib (zdarzenia: 228/333), mediana i 95% CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Dzieci i młodzież

Ipilimumab w monoterapii
Badanie CA184070 było wieloośrodkowym badaniem fazy 1., prowadzonym metodą otwartej próby, w schemacie wzrastających dawek ipilimumabu u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 1 roku życia do≤ 21 lat z możliwymi do zmierzenia/możliwymi do oceny, nieuleczalnymi, nawrotowymi lub opornymi na leczenie litymi guzami złośliwymi bez możliwości leczenia z użyciem standardowej terapii. Do badania włączono 13 pacjentów w wieku < 12 lat i 20 pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Ipilimumab podawano co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek, a następnie co 12 tygodni przy braku działań toksycznych ograniczających dawkę (DLT) i progresji choroby. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo i farmakokinetyka (PK). U pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zaawansowanym czerniakiem, ipilimumab w dawce 5 mg/kg mc. podawano trzem pacjentom, a ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano dwóm pacjentom. Stabilizację choroby uzyskano u dwóch pacjentów w grupie ipilimumabu w dawce 5 mg/kg mc., przy czym u jednego utrzymywała się ona przez > 22 miesiące.

Badanie CA184178 było nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy 2. prowadzonym metodą otwartej próby u młodzieży w wieku 12 do < 18 lat z wcześniej leczonym lub nieleczonym, nieoperacyjnym czerniakiem złośliwym w stopniu zaawansowania III lub IV. Ipilimumab podawano co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek. Pierwszorzędowym punktem końcowym do oceny skuteczności był wskaźnik przeżycia 1 roku. Drugorzędowe punkty końcowe do oceny skuteczności:

wskaźnik najlepszej całkowitej odpowiedzi (BORR), stabilizacja choroby (SD), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i przeżycie bez progresji (PFS) oparte były na kryteriach mWHO i określane zgodnie z oceną badacza. Oceniano także przeżycie całkowite (OS). Ocenę guza przeprowadzano w 12 tygodniu. Wszystkich pacjentów obserwowano przez co najmniej 1 rok. Ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. podawano czterem pacjentom, a ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano ośmiu pacjentom. Większość pacjentów stanowili chłopcy/mężczyźni (58%) i osoby rasy białej (92%). Mediana wieku wynosiła 15 lat. Uzyskano stabilizację choroby przez 260 dni u jednego pacjenta leczonego ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. i przez około 14 miesięcy u jednego pacjenta leczonego ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. U dwóch pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 10 mg/kg mc. wystąpiła częściowa odpowiedź, przy czym jedna z nich była trwałą odpowiedzią, utrzymującą się przez ponad 1 rok. W Tabeli 23. przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności.

Tabela 23.: Wyniki skuteczności w badaniu CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
1-roczne wartości OS (%) (95% CI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
BORR (%) (95% CI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N)[a]	1/4	1/8
DCR (%) (95% CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE[a])
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nieosiągnięta (5,2; NE)

[a] NE = nieoznaczalne

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem

Badanie CA209070 było prowadzonym metodą otwartej próby, jednoramiennym, potwierdzającym dawkę i rozszerzającym dawkę badaniem fazy 1./2., w którym stosowano niwolumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem u dzieci i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi lub hematologicznymi, w tym nerwiakiem zarodkowym, kostniakomięsakiem, mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym, mięsakiem Ewinga, zaawansowanym czerniakiem, cHL i chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Spośród 126 leczonych pacjentów 97 to dzieci i młodzież w wieku od 12 miesięcy do < 18 lat. Spośród 97 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, 64 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc., podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie), a 33 było leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (niwolumab w dawce 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. podawany dożylnie w ciągu 60 minut w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanym dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, a następnie niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii co 2 tygodnie). Pacjenci otrzymywali albo niwolumab w monoterapii przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 89) albo ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem przez medianę 2 dawek (zakres: 1, 24). Głównymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo, tolerancja i aktywność przeciwnowotworowa oceniane na podstawie opisowych ORR i OS.

Spośród 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii było 60 pacjentów z możliwą do oceny odpowiedzią (czerniak n = 1, guzy lite n = 47 i guzy hematologiczne n = 12). U 48 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z czerniakiem lub guzami litymi, z możliwą do oceny odpowiedzią, nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi.
U 12 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami hematologicznymi, z możliwą do oceny odpowiedzią, ORR wynosił 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), w tym uzyskano 1 całkowitą odpowiedź w przypadku cHL i 2 częściowe odpowiedzi, jedną w przypadku cHL i jedną w przypadku NHL.
W analizach opisowych u 64 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży leczonych niwolumabem w monoterapii mediana OS wyniosła 6,67 miesiąca (95% CI: 5,98; NA); 6,14 miesiąca (95% CI: 5,39; 24,67) u pacjentów z czerniakiem lub guzami litymi i nie została osiągnięta u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

U 30 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, z możliwą do oceny odpowiedzią, leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem (wyłącznie guzy lite inne niż czerniak), nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi. W analizie opisowej u 33 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, mediana OS wyniosła 8,25 miesiąca (95% CI: 5,45; 16,95).

Badanie CA209908 było otwartym badaniem klinicznym fazy 1b/2 z sekwencyjnymi grupami pacjentów, dotyczącym stosowania niwolumabu w monoterapii i ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem u dzieci i młodzieży oraz u młodych dorosłych pacjentów z pierwotnymi nowotworami złośliwymi OUN wysokiego stopnia złośliwości, w tym rozlanym glejakiem pnia mózgu (ang. diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), glejakiem wysokiego stopnia złośliwości, rdzeniakiem płodowym, wyściółczakiem i innymi nawracającymi podtypami nowotworów złośliwych OUN wysokiego stopnia złośliwości (np. szyszyniak zarodkowy, atypowy nowotwór potworniakowo/pałeczkowaty i guzy embrionalne OUN). Spośród 151 dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) włączonych do badania, 77 było leczonych niwolumabem w monoterapii (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) a 74 było leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc., co 3 tygodnie przez 4 dawki, a następnie niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były OS w kohorcie DIPG oraz PFS oceniany przez badacza, na podstawie kryteriów RANO (ang. Radiologic Assessment in Neuro-Oncology, RANO), dla wszystkich innych typów nowotworów. Mediana OS w kohorcie DIPG wynosiła 10,97 miesiąca (80% CI: 9,92; 12,16) u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii i 10,50 miesiąca (80% CI: 9,10; 12,32) u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. W przypadku wszystkich innych badanych typów nowotworów OUN u dzieci i młodzieży mediana PFS była w zakresie od 1,23 do 2,35 miesiąca u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii oraz od 1,45 do 3,09 miesiąca u pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. W badaniu nie obserwowano odpowiedzi obiektywnych z wyjątkiem jednego pacjenta z wyściółczakiem leczonego niwolumabem w monoterapii, który miał częściową odpowiedź. Wyniki dotyczące OS, PFS i ORR obserwowane w badaniu CA209908 nie wskazują na korzyść istotną klinicznie ponad to, czego można spodziewać się w tych populacjach pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę ipilimumabu badano u 785 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymywali dawki indukcyjne od 0,3 do 10 mg/kg, podawane raz na 3 tygodnie w całkowitej liczbie 4. Stwierdzono, że C_{max}, C_{min} i AUC ipilimumabu były proporcjonalne do dawki w badanym zakresie dawek. Po wielokrotnym podaniu ipilimumabu co 3 tygodnie stwierdzono, że klirens nie zmienia się w czasie i obserwowano minimalną kumulację systemową przy współczynniku kumulacji równym 1,5 lub mniejszym. Stan stacjonarny ipilimumabu został osiągnięty po podaniu trzeciej dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji uzyskano następujące średnie (procentowy współczynnik zmienności) parametry ipilimumabu: końcowy okres półtrwania wynosił 15,4 dni (34,4%); ogólny klirens wynosił 16,8 ml/h (38,1%); oraz średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 7,47 l (10,1%). Średnie (procentowy współczynnik zmienności) C_{min} ipilimumabu osiągnięte w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 3 mg/kg mc. w schemacie indukcyjnym, wynosiło 19,4 µg/ml (74,6%).

Klirens ipilimumabu wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała oraz wraz ze zwiększeniem początkowej wartości aktywności LDH; jednakże nie jest konieczne dostosowanie dawki do zwiększonej aktywności LDH lub masy ciała, jeśli produkt podaje się w dawce wyrażonej w mg/kg mc. Na klirens nie wpływał wiek (23-88 lat), płeć, jednoczesne stosowanie budezonidu lub dakarbazyny, stan ogólny, status HLA-A2*0201, łagodne zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, immunogenność ani wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe. Nie badano wpływu rasy, jako że ilość danych z grup pacjentów rasy innej niż kaukaska była niewystarczająca. Nie prowadzono kontrolowanych badań w celu oceny farmakokinetyki ipilimumabu u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Na podstawie analizy zależności ekspozycja-odpowiedź u 497 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem OS było niezależne od wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego i zwiększało się przy większych wartościach Cminss ipilimumabu w osoczu.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem: Kiedy ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc., CL ipilimumabu zmniejszał się o 1,5% a CL niwolumabu zwiększał się o 1%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne. Kiedy ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. podawano w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. CL ipilimumabu zwiększał się o 9% a CL niwolumabu zwiększał się o 29%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

W leczeniu skojarzonym z niwolumabem klirens CL ipilimumabu zwiększał się o 5,7% w obecności przeciwciał przeciwko ipilimumabowi, a CL niwolumabu zwiększał się o 20% w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi. Zmiany te nie zostały uznane za klinicznie istotne.

YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią: Kiedy ipilimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni podawano w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg co 3 tygodnie i 2 cyklami chemioterapii CL ipilimumabu zwiększał się o około 22% a CL niwolumabu zmniejszał się o około 10%, co nie zostało uznane za klinicznie istotne.

Niewydolność nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych z badań klinicznych obejmujących pacjentów z czerniakiem z przerzutami wykazano, że istniejąca wcześniej łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie wpływała na klirens ipilimumabu. Istnieją ograniczone dane kliniczne i farmakokinetyczne uzyskane u pacjentów z istniejącą wcześniej ciężką niewydolnością nerek; nie jest możliwe ustalenie, czy konieczne jest ewentualne dostosowanie dawki.

Niewydolność wątroby

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych z badań klinicznych obejmujących pacjentów z czerniakiem z przerzutami wykazano, że istniejąca wcześniej łagodna niewydolność wątroby nie wpływała na klirens ipilimumabu. Istnieją ograniczone dane kliniczne i farmakokinetyczne uzyskane u pacjentów z istniejącą wcześniej umiarkowaną niewydolnością wątroby; nie jest możliwe ustalenie, czy konieczne jest ewentualne dostosowanie dawki. W badaniach klinicznych nie zidentyfikowano pacjentów z istniejącą wcześniej ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

W przypadku monoterapii ipilimumabem, na podstawie analizy PK populacyjnej z użyciem dostępnych danych zebranych od 565 pacjentów z 4 badań fazy 2. z udziałem dorosłych (N = 521) i 2 badań z udziałem dzieci i młodzieży (N = 44), klirens ipilimumabu zwiększał się wraz ze wzrostem wyjściowej masy ciała. Wiek (2–87 lat) nie miał klinicznie istotnego wpływu na klirens ipilimumabu. Szacunkowa średnia geometryczna klirensu (CL) wynosi 8,72 ml/godz. u dzieci i młodzieży w wieku ≥12 do <18 lat. Ekspozycja u dzieci i młodzieży jest porównywalna z ekspozycją u osób dorosłych otrzymujących taką samą dawkę w mg/kg mc. Na podstawie symulacji przeprowadzonej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, uzyskano porównywalną ekspozycję u dorosłych oraz dzieci i młodzieży po zalecanej dawce 3 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie.

W przypadku podawania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem oczekuje się, że ekspozycja na ipilimumab i niwolumab u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu dożylnym małpom, ipilimumab był ogólnie dobrze tolerowany. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego obserwowano rzadko (~3%) i obejmowały one zapalenie jelita grubego, (które w jednym przypadku doprowadziło

do zgonu), zapalenie skóry oraz reakcje na podanie wlewu (prawdopodobnie z powodu ostrego uwolnienia cytokin wskutek szybkiego podania wstrzyknięcia). Zmniejszenie masy tarczycy i jąder, bez związanych z nim zmian histopatologicznych, obserwowano tylko w jednym badaniu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane.

Wpływ ipilimumabu na rozwój w okresie przedporodowym i poporodowym analizowano w badaniu u małp cynomolgus. Ciężarne małpy otrzymywały ipilimumab co 3 tygodnie od rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze do porodu, przy poziomie ekspozycji (AUC) zbliżonym do związanego z dawką kliniczną ipilimumabu wynoszącą 3 mg/kg lub wyższym. Podczas dwóch pierwszych trymestrów ciąży nie stwierdzono związanych z leczeniem działań niepożądanych dotyczących rozrodczości. Na początku trzeciego trymestru u obydwu grup otrzymujących ipilimumab stwierdzono większą częstość występowania poronień, martwych urodzeń, porodów przedwczesnych (z odpowiednio niższą wagą urodzeniową) i śmiertelność noworodków względem zwierząt kontrolnych; wyniki te były zależne od dawki. Ponadto stwierdzono wady rozwojowe zewnętrznych i wewnętrznych narządów układu moczowo-płciowego u 2 noworodków poddanych ekspozycji na ipilimumab *in utero*. U jednej młodej samicy wystąpiła jednostronna agenezja lewej nerki i moczowodu, a u jednego młodego samca stwierdzono atrezję cewki moczowej z towarzyszącą niedrożnością dróg moczowych i podskórnym obrzękiem moszny. Związek tych wad rozwojowych z leczeniem jest niejasny.

Nie badano działania mutagennego i rakotwórczego ipilimumabu. Nie badano wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorowodorek Tris (chlorowodorek 2-amino-2-hydroksymetylo-1,3-propandiolu)
Sodu chlorek
Mannitol (E421)
Kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt leczniczy należy niezwłocznie podać lub rozcieńczyć i podać. Chemiczna i fizyczna stabilność nierozcieńczonego lub rozcieńczonego koncentratu (o stężeniu od 1 do 4 mg/ml) wynosi 24 godziny w temperaturze 25°C lub 2°C do 8°C. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie od razu wykorzystany, roztwór (nierozcieńczony lub rozcieńczony) należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) lub w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu znajduje się w fiolce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
40 ml koncentratu znajduje się w fiolce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przeszkolony personel powinien przygotowywać produkt leczniczy do podania zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w odniesieniu do aseptyki.

Wyliczenie dawki:

Ipilimumab w monoterapii lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem:
Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, potrzebna może być więcej niż jedna fiolka koncentratu produktu YERVOY.

- Każda 10 ml fiolka koncentratu produktu YERVOY zawiera 50 mg ipilimumabu; każda 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.
- Całkowita dawka ipilimumabu w mg = masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- Objętość koncentratu produktu YERVOY, potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 5 (moc koncentratu produktu YERVOY wynosi 5 mg/ml).

Przygotowanie wlewu:

W czasie przygotowania wlewu należy zachować warunki aseptyki.

YERVOY można podawać dożylnie:
- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki;
  lub
- po maksymalnie 5-krotnym rozcieńczeniu oryginalnej objętości koncentratu (maksymalnie do 4 części rozpuszczalnika na 1 część koncentratu). Stężenie końcowe powinno wynosić od 1 do 4 mg/ml. Do rozcieńczenia koncentratu produktu YERVOY można użyć:
  - roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), lub
  - roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)

KROK 1
- Umieścić odpowiednią liczbę fiolek z produktem YERVOY w temperaturze pokojowej na około 5 minut.
- Sprawdzić koncentrat produktu YERVOY na obecność cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Koncentrat produktu YERVOY jest przezroczystym do lekko opalizującego bezbarwnym do

bladożółtego płynem, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe. Nie należy stosować roztworu w przypadku obecności nieoczekiwanie dużej ilości cząstek stałych lub zmian zabarwienia.

- Pobrać wymaganą objętość koncentratu produktu YERVOY za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2

- Przenieść koncentrat do jałowej, szklanej butelki próżniowej lub worka do podania dożylnego (z PVC lub bez PVC).
- Jeśli konieczne, koncentrat rozcieńczyć wymaganą ilością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór infuzyjny przez odwracania butelki/worka.

Podawanie:

Produktu YERVOY nie wolno podawać w postaci zastrzyku dożylnego lub bolusa.
YERVOY należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Wlewu produktu YERVOY nie należy podawać w tym samym czasie i poprzez ten sam przewód infuzyjny z innymi lekami. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Używać zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o małym stopniu wiązania białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu YERVOY można stosować:

- zestawy infuzyjne PVC
- wbudowane do przewodów filtry z polieterosulfonu (0,2 µm do 1,2 µm) i nylonu (0,2 µm)

Przewód zestawu infuzyjnego należy na koniec wlewu przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/698/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011
Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać produkt YERVOY otrzymają/będą mieli dostęp do następujących materiałów, które będą mogli przekazać swoim pacjentom:

- Kartę Pacjenta.

<u>Główne elementy Karty Pacjenta:</u>

- Informacja, że ipilimumab może powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące licznych części ciała, które mogą prowadzić do śmierci i które należy natychmiast leczyć
- Prośba o poinformowanie lekarza o wszystkich stanach medycznych przed leczeniem.
- Opis głównych objawów irAR i ciężkich reakcji na wlew, z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią, utrzymują się lub ulegają pogorszeniu.
    - Przewód pokarmowy: biegunka, krew w stolcu, ból brzucha, nudności lub wymioty
    - Wątroba: zażółcenie skóry lub białek oczu, krwawienie, ciemne zabarwienie moczu
    - Skóra: wysypka, pęcherze i (lub) łuszczenie, owrzodzenie jamy ustnej
    - Nerwy: słabość, drętwienie lub mrowienie nóg, ramion lub twarzy
    - Gruczoły hormonalne: zmiana masy ciała, ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub omdlenia, zmiany zachowania, takie jak zmniejszenie popędu płciowego, uczucie irytacji lub zapominanie, nadmierny głód i (lub) pragnienie, zmiana ilości i (lub) częstotliwości oddawania moczu
    - Płuca: skrócony oddech, kaszel, ból w klatce piersiowej
    - Oczy: niewyraźne widzenie, zmiany widzenia, ból oczu
    - Ciężkie reakcje na wlew: gorączka, dreszcze, zaczerwienienie, skrócony oddech
- Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- Miejsce zawierający link do Informacji dla Pacjenta na stronie internetowej EMA
- Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia kieszonkowej Karty Pacjenta przez cały czas, w celu udostępnienia jej w czasie każdej wizyty u lekarza innego niż lekarz, który przepisał lek (np. lekarzowi pogotowia ratunkowego). Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy zgłosić lekarzowi/pielęgniarce natychmiast. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony ipilimumabem.

Podmiot odpowiedzialny powinien ustalić format i treść ww. materiałów z Narodową Agencją Rejestracyjną przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES): w celu dalszej oceny wpływu ipilimumabu na skuteczności i toksyczność skojarzonego schematu stosowania niwolumabu z ipilimumabem, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i złożyć wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego stosowania niwolumabu z ipilimumabem do monoterapii niwolumabem u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem i z właściwym spektrum poziomu ekspresji PD-L1. Badanie należy przeprowadzić zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	Do 28 lutego 2026 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ipilimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorowodorek Tris, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dodatkowych informacji - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
<NN>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YERVOY 5 mg/ml jałowy koncentrat
Ipilimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
Każda fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: chlorowodorek Tris, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jałowy koncentrat

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie iv.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użycia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ipilimumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek YERVOY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YERVOY
3. Jak stosować lek YERVOY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek YERVOY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek YERVOY i w jakim celu się go stosuje

Lek YERVOY zawiera substancję czynną ipilimumab, białko, które pomaga układowi immunologicznemu w atakowaniu i niszczeniu komórek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego.

Ipilimumab podawany bez innych leków jest stosowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest stosowany w leczeniu
- zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej
- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (rodzaj nowotworu nerki) u dorosłych
- złośliwego międzybłoniaka opłucnej (rodzaj nowotworu, który atakuje błonę pokrywającą płuca) u dorosłych
- zaawansowanego raka jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) u dorosłych
- zaawansowanego raka przełyku u dorosłych
- nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (raka wątroby) u dorosłych.

Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią jest stosowany w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (rodzaj nowotworu płuc) u dorosłych.

YERVOY może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jest ważne, aby pacjent przeczytał także ulotki tych leków. W przypadku pytań, dotyczących tych leków, należy porozumieć się z lekarzem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YERVOY

Kiedy nie stosować leku YERVOY
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na ipilimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości, **należy porozmawiać z lekarzem**.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku YERVOY należy omówić to z lekarzem ponieważ leczenie może powodować:

- **Problemy dotyczące serca**, takie jak zmiany rytmu lub częstości bicia serca, lub nieprawidłowy rytm serca.

- **Zapalenie jelit**, które może ulec nasileniu, aż do wystąpienia krwawienia lub perforacji jelit. Objawami zapalenia jelit mogą być biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), większa liczba wypróżnień niż zwykle, krew w stolcu lub ciemne zabarwienie stolców, ból lub tkliwość w nadbrzuszu.

- **Problemy dotyczące płuc,** takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).

- **Zapalenie wątroby**, które może prowadzić do zaburzenia czynności wątroby. Objawami zapalenia wątroby mogą być zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka), ból w prawej części nadbrzusza, uczucie zmęczenia.

- **Zapalenie skóry**, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (znanej jako toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)). Objawami ciężkich reakcji skórnych mogą być wysypka z uczuciem swędzenia lub bez, łuszczenie skóry, suchość skóry, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy lub powiększenie węzłów chłonnych, zwiększenie liczby eozynofili (typ krwinek białych) oraz wpływ na wątrobę, nerki lub płuca. Należy pamiętać o tym, że reakcja określana jako DRESS może rozwinąć się kilka tygodni lub nawet miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

- **Zapalenie nerwów**, które może prowadzić do niedowładu. Objawami zaburzeń związanych z układem nerwowym mogą być osłabienie mięśni, drętwienie lub mrowienie w obrębie dłoni lub stóp, utrata przytomności lub trudności w budzeniu się.

- **Zapalenie nerek lub inne problemy z nerkami.** Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszoną objętość moczu.

- **Zapalenie gruczołów wytwarzających hormony** (w szczególności przysadki mózgowej, nadnerczy i tarczycy), które może wpływać na pracę tych gruczołów. Objawami niewłaściwej czynności gruczołów mogą być bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie, uczucie zmęczenia, zmniejszenie popędu płciowego, zmiany zachowania.

- **Cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową** (zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych).

- **Zapalenie mięśni,** takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni szkieletowych i rabdomioliza (sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból klatki piersiowej lub uczucie ciężkiego zmęczenia.

- **Zapalenie oczu.** Objawami mogą być zaczerwienienie oka, ból w oku, zmiany widzenia, niewyraźne widzenie lub przemijająca utrata widzenia.

- **Limfohistiocytozę hemofagocytarną.** Rzadka choroba, w której nasz układ immunologiczny produkuje zbyt dużo komórek zwykle zwalczających zakażenie zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, trudności w oddychaniu, skłonność do tworzenia siniaków, zaburzenia nerek i zaburzenia serca.

- **Odrzucenie przeszczepionego narządu litego.**

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.** Lekarz prowadzący może zalecić pacjentowi stosowanie innych leków w celu zapobieżenia cięższym powikłaniom i zmniejszenia nasilenia występujących objawów, wstrzymać podanie kolejnej dawki leku YERVOY lub zaprzestać leczenia lekiem YERVOY.
Należy zwrócić uwagę, że objawy te **czasami występują z opóźnieniem** i mogą rozwinąć się po tygodniach lub miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także **badania** krwi.

Przed przyjęciem leku YERVOY lekarz lub pielęgniarka powinni sprawdzić
- czy pacjent cierpi na **chorobę autoimmunologiczną** (schorzenie, w którym organizm atakuje własne komórki);
- czy pacjent choruje lub chorował kiedykolwiek na **przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby,** w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub C (HCV);
- czy u pacjenta stwierdzono zakażenie **ludzkim wirusem niedoboru odporności** (HIV) lub nabyty zespół niedoboru odporności (AIDS).
- czy w przeszłości u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna po zastosowaniu wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego.
- czy pacjent przebył w przeszłości zapalenie płuc

Dzieci i młodzież
Leku YERVOY nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem.

YERVOY a inne leki
Przed zastosowaniem leku YERVOY należy powiedzieć lekarzowi
- jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki zmniejszające aktywność układu immunologicznego, takie jak kortykosteroidy. Leki te mogą wpływać na działanie leku YERVOY. Jednakże, w czasie stosowania leku YERVOY, lekarz prowadzący może zalecić zastosowanie kortykosteroidów w celu ograniczenia działań niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjenta po podaniu leku YERVOY.

- jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki, które hamują krzepliwość krwi (leki przeciwzakrzepowe). Leki te mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia z żołądka lub jelita, które jest działaniem ubocznym leku YERVOY.

- jeśli pacjentowi przepisano ostatnio lek Zelboraf (wemurafenib, inny lek do stosowania w leczeniu raka skóry). W przypadku podania leku YERVOY po wcześniejszym leczeniu wemurafenibem może zwiększać się ryzyko wystąpienia skórnych działań niepożądanych.

Należy także powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio.

Podczas leczenia **nie należy przyjmować innych leków** bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza. Na podstawie wstępnych danych, łączenie stosowania leku YERVOY (ipilimumab) i wemurafenibu nie jest zalecane, ze względu na zwiększoną toksyczność dla wątroby.

Ciąża i karmienie piersią
Należy powiedzieć lekarzowi o ciąży, o planowanej ciąży oraz o karmieniu piersią.

Nie wolno stosować leku YERVOY w ciąży, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Wpływ leku YERVOY na kobiety w ciąży nie jest znany, ale możliwe jest, że substancja czynna, ipilimumab, może szkodzić nienarodzonemu dziecku.

- W czasie leczenia lekiem YERVOY kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować **skuteczną antykoncepcję**.
- **Należy powiedzieć lekarzowi,** jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku YERVOY.

Nie wiadomo, czy ipilimumab przenika do mleka matki. Jednakże, nie przypuszcza się żeby narażenie noworodka na ipilimumab z mlekiem matki było istotne i nie spodziewa się żadnego działania na noworodka. Należy poradzić się lekarza prowadzącego, czy można karmić piersią w trakcie i po leczeniu lekiem YERVOY.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn po przyjęciu leku YERVOY, chyba że pacjent jest pewien, że czuje się dobrze. Uczucie zmęczenia lub osłabienia jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leku YERVOY. Może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jeżdżenia na rowerze i obsługiwania maszyn.

YERVOY zawiera sód
Przed podaniem leku YERVOY, **należy powiedzieć lekarzowi** o tym, że pacjent jest na diecie niskosodowej.

Lek zawiera 23 mg sodu (głównego składnika soli stosowanej do gotowania/soli kuchennej) w każdej fiolce zawierającej 10 ml koncentratu. Odpowiada to 1,15% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Lek zawiera 92 mg sodu (głównego składnika soli stosowanej do gotowania/soli kuchennej) w każdej fiolce zawierającej 40 ml koncentratu. Odpowiada to 4,60% zalecanej, maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek YERVOY

Jak podawać lek YERVOY
Lek YERVOY będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

W przypadku podawania leku YERVOY bez innych leków w leczeniu raka skóry, YERVOY będzie podawany do żyły (dożylnie) we wlewie (w kroplówce) trwającym 30 minut.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu raka skóry, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie niwolumab będzie podawany w infuzji przez okres 30 lub 60 minut co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od podawanej dawki (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu zaawansowanego raka nerki, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie niwolumab będzie podawany w infuzji przez okres 30 lub 60 minut co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od podawanej dawki (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytnicy u dorosłych, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie niwolumab będzie podawany w infuzji przez okres 30 minut co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od podawanej dawki (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej lub zaawansowanego raka przełyku, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut co 6 tygodni.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 3 tygodnie maksymalnie do 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie niwolumab będzie podawany w infuzji przez okres 30 minut co 2 lub 4 tygodnie, w zależności od podawanej dawki (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 6 tygodni. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii ipilimumab będzie podawany w skojarzeniu z niwolumabem w infuzji przez okres 30 minut, co 6 tygodni.

Stosowana dawka leku YERVOY
W przypadku podawania leku YERVOY bez innych leków w leczeniu raka skóry, zalecana dawka to 3 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała.

Ilość leku YERVOY, którą należy podać pacjentowi, zostanie wyliczona na podstawie jego masy ciała. Przed podaniem, w zależności od dawki, zawartość fiolki z lekiem YERVOY może być w pewnej części lub w całości rozcieńczona za pomocą roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (0,9%) lub za pomocą roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby uzyskać wymaganą dawkę, konieczne może być zużycie więcej niż jednej fiolki.

Lek YERVOY będzie podawany raz na 3 tygodnie, ogółem 4 dawki. Pacjent może zaobserwować pojawienie się nowych zmian lub powiększenie istniejących zmian skórnych, czego można się spodziewać kiedy stosuje się lek YERVOY. Lekarz prowadzący będzie kontynuował podawanie leku YERVOY, do podania pełnej liczby 4 dawek, w zależności od tolerancji pacjenta na leczenie.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w celu leczenia raka skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, zalecana dawka leku YERVOY wynosi 3 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała podawane co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka niwolumabu (faza jednolekowa) wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg, albo 3 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 2 tygodnie lub 6 mg niwolumabu na kilogram masy ciała podawane co 4 tygodnie u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w celu leczenia zaawansowanego raka nerki, zalecana dawka leku YERVOY wynosi 1 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała podawane co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa).

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w celu leczenia zaawansowanego raka okrężnicy lub odbytu, zalecana dawka leku YERVOY wynosi 1 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała podawane co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (faza leczenia skojarzonego). Następnie zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w celu leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej lub zaawansowanego raka przełyku, zalecana dawka leku YERVOY wynosi 1 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała podawane co 6 tygodnie.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątroby zalecana dawka leku YERVOY wynosi 3 mg ipilimumabu na

kilogram masy ciała maksymalnie do 4 dawek (faza leczenia skojarzonego), w zależności od leczenia. Następnie zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie (faza jednolekowa), w zależności od leczenia.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, zalecana dawka leku YERVOY wynosi 1 mg ipilimumabu na kilogram masy ciała. Infuzja będzie podawana przez okres 30 minut, co 6 tygodni.

Pominięcie zastosowania leku YERVOY
Jest bardzo ważne, aby pacjent zgłaszał się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek YERVOY. W przypadku opuszczenia wizyty, lekarz wyznaczy termin podania następnej dawki leku.

Przerwanie stosowania leku YERVOY
Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem YERVOY bez porozumienia z lekarzem.

W przypadku dalszych pytań, dotyczących leczenia i stosowania tego leku, należy porozumieć się z lekarzem.

W przypadku podawania leku YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, najpierw podawany będzie niwolumab, następnie lek YERVOY, a następnie chemioterapia.

Należy zapoznać się z ulotkami dla innych leków przeciwnowotworowych, aby zrozumieć zastosowanie tych leków. W przypadku pytań, dotyczących tych leków, należy porozumieć się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy zwrócić uwagę na istotne objawy stanu zapalnego
Lek YERVOY działa na układ immunologiczny i może powodować **stan zapalny** w różnych częściach ciała.
Stan zapalny może powodować poważne uszkodzenie organizmu, a niektóre choroby zapalne mogą stanowić zagrożenie życia.

Zgłaszano następujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. samego ipilimumabu:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- utrata apetytu
- biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty lub nudności, zaparcie, ból brzucha
- wysypka skórna, świąd
- ból mięśni, kości, więzadeł, ścięgien i nerwów
- uczucie zmęczenia lub osłabienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, obrzęk (obrzmienie), ból

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- poważne bakteryjne zakażenie krwi (posocznica), zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego
- ból w obrębie guza
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub prowadzić do zwiększenia masy ciała, niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu
- odwodnienie
- splątanie, depresja
- nadmierne gromadzenie płynu w mózgu, uszkodzenie nerwów (powodujące ból, osłabienie lub skurcze), zawroty głowy, ból głowy,
- niewyraźne widzenie, ból w oku
- nieregularna lub nieprawidłowa czynność serca
- niskie ciśnienie krwi, przemijające zaczerwienienie twarzy i szyi, uczucie intensywnego gorąca, z potami i szybkim biciem serca
- skrócony oddech (duszność), kaszel, katar sienny
- krwawienie z żołądka lub jelita, zapalenie jelita grubego, zgaga, owrzodzenie jamy ustnej i opryszczka wargowa (zapalenie jamy ustnej)
- nieprawidłowa czynność wątroby
- zapalenie błony pokrywającej wewnętrzną powierzchnię określonego narządu
- zapalenie i zaczerwienienie skóry, plackowate zmiany zabarwienia skóry (bielactwo), pokrzywka (swędząca, uniesiona wysypka), wyłysienie lub zmniejszenie ilości włosów, nadmierne poty w nocy, suchość skóry
- ból mięśni i stawów, skurcze mięśni, zapalenie stawów
- niewydolność nerek
- dreszcze, brak energii
- zespół grypopodobny
- zmniejszenie masy ciała

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- poważne bakteryjne zakażenie krwi (wstrząs septyczny), zapalenie mózgu lub rdzenia kręgowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ściany jelita (powodujące gorączkę, wymioty i bóle brzucha), zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- grupa objawów związana z obecnością procesu nowotworowego w organizmie, takich jak: duże stężenie wapnia i cholesterolu we krwi i małe stężenie cukru we krwi (zespół paraneoplastyczny)
- zwiększenie liczby eozynofili (typ krwinek białych)
- reakcja alergiczna
- zmniejszone wydzielanie hormonów produkowanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), nadczynność tarczycy, która może objawiać się szybkim biciem serca, potami i zmniejszeniem masy ciała, zaburzenia gruczołów produkujących hormony płciowe
- niedoczynność nadnerczy spowodowane niedoczynnością podwzgórza (część mózgu)
- grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi i małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza).
- zmiany zdrowia psychicznego, zmniejszenie popędu płciowego
- ciężkie i mogące prowadzić do zgonu zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie lub niedowład kończyn (zespół Guillain-Barré), omdlenie, zapalenie nerwów czaszkowych, trudności w koordynacji ruchów (ataksja), drżenie, szybkie mimowolne skurcze mięśni, problemy z mową

- zapalenie oka (zapalenie spojówek), krwawienie w oku, zapalenie barwnej części oka (tęczówki), osłabienie wzroku, uczucie obecności ciała obcego w oczach, obrzęk i łzawienie oczu, obrzęk oka, zapalenie powiek
- zapalenie naczyń krwionośnych, choroba naczyń krwionośnych, zaburzenia przepływu krwi w naczyniach kończyn, spadek ciśnienia po przyjęciu pozycji stojącej
- ekstremalna duszność, gromadzenie płynu w płucach, zapalenie płuc
- perforacja jelit, zapalenie jelita cienkiego, zapalenie jelita lub trzustki, wrzód trawienny, zapalenie przełyku, niedrożność jelit, zapalenie odbytu i ściany odbytnicy (objawiające się obecnością krwi w stolcu oraz częstą potrzebą wypróżnień)
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka)
- ciężkie i mogące prowadzić do zgonu łuszczenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka)
- zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność stawów biodrowych i barkowych
- zapalenie nerek lub ośrodkowego układu nerwowego
- zapalenie wielonarządowe
- zapalenie mięśni szkieletowych
- osłabienie mięśniowe
- choroba nerek
- brak miesiączki
- niewydolność wielonarządowa, związana z podaniem wlewu leku
- zmiana koloru włosów
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 osób)
- zapalna choroba naczyń krwionośnych (najczęściej tętnic głowy)
- obrzęk tarczycy (zapalenie tarczycy)
- choroba skóry charakteryzująca się powstawaniem suchych, czerwonych plam pokrytych łuską (łuszczyca)
- zapalenie i zaczerwienie skóry (rumień wielopostaciowy)
- rodzaj ciężkiej reakcji skórnej, charakteryzującej się wysypką, której towarzyszy jeden lub więcej spośród następujących objawów: gorączka, obrzęk twarzy lub powiększenie węzłów chłonnych, zwiększenie liczby eozynofili (typ krwinek białych), wpływ na wątrobę, nerki lub płuca (reakcja określana jako DRESS).
- choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę oraz błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady), odłączenie błony znajdującej się na tylnej ścianie gałki ocznej (surowicze odwarstwienie siatkówki)
- objawy cukrzycy typu 1 lub cukrzycowej kwasicy ketonowej, do których należą większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, nudności, ból brzucha, szybkie i głębokie oddechy, splątanie, niezwykła senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, lub zmiana zapachu moczu lub potu
- słabość mięśni i męczliwość bez zaniku (miastenia)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- celiaklia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Bardzo rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja alergiczna

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Ponadto u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki leku YERVOY niż 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych, zgłaszano następujące, niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób) działania niepożądane:

- triada objawów (meningizm): sztywność karku, nietolerancja jasnego światła oraz ból głowy, dyskomfort związany z objawami grypopodobnymi
- zapalenie mięśnia sercowego, osłabienie mięśnia sercowego, płyn wokół serca
- zapalenie wątroby lub trzustki, guzki zbudowane z komórek zapalnych w różnych narządach organizmu
- zakażenie w obrębie brzucha
- bolesne zmiany skóry rąk i nóg oraz twarzy (rumień guzowaty)
- nadczynność przysadki mózgowej
- niedoczynność przytarczyc
- zapalenie oka, zapalenie mięśni oka
- osłabienie słuchu
- osłabienie krążenia krwi, co powoduje drętwienie i zblednięcie palców rąk i nóg
- uszkodzenie tkanek dłoni i stóp, objawiające się zaczerwienieniem, obrzękiem i powstawaniem pęcherzy

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odrzucenie przeszczepionego narządu litego
- rodzaj pęcherzowej choroby skóry (zwanej pemfigoid)
- stan, w którym układ immunologiczny produkuje zbyt dużo komórek zwalczających zakażenie zwanych histiocytami i limfocytami, które mogą wywoływać różne objawy (zwane limfohistiocytozą hemofagocytarną). Objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, trudności w oddychaniu, skłonność do tworzenia siniaków, zaburzenia nerek i zaburzenia serca.
- ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego)

➔ Jeżeli wystąpi którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.**
Nie należy leczyć objawów za pomocą innych leków.

Zmiany w wynikach badań

Lek YERVOY może powodować zmiany w wynikach badań, zlecanych przez lekarza. Obejmują one:

- zmianę liczby czerwonych krwinek, (które transportują tlen), białych krwinek (które są ważne w zwalczaniu zakażeń) lub płytek (komórki, które uczestniczą w krzepnięciu krwi)
- nieprawidłowe stężenia hormonów i aktywność enzymów wątrobowych we krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- nieprawidłowe stężenie wapnia, sodu, fosforanów i potasu we krwi
- obecność krwi lub białka w moczu
- nieprawidłowo wysoka zasadowość krwi i innych tkanek organizmu

- stan, gdy nerki nie są w stanie w prawidłowy sposób usuwać kwasów z krwi
- obecność we krwi przeciwciał przeciw niektórym własnym komórkom organizmu

Zgłaszano następujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących **ipilimumab w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi** (częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od otrzymanego połączenia leków przeciwnowotworowych):

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- zakażenia górnych dróg oddechowych
- niedoczynność tarczycy (co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi)
- utrata apetytu, zwiększenie (hiperglikemia) lub zmniejszenie (hipoglikemia) stężenia cukru we krwi
- ból głowy
- skrócony oddech (duszność), kaszel
- biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty lub uczucie mdłości (nudności), ból brzucha, zaparcie
- wysypka skórna, czasem z pęcherzami, świąd
- ból mięśni i kości (ból mięśniowo-szkieletowy), ból stawów
- uczucie zmęczenia lub osłabienie, gorączka, obrzęk (opuchnięcie)

➔ **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.
Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)
- zakażenie płuc (zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli, zapalenie oka (zapalenie spojówek)
- zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych (pewnego typu białych krwinek)
- reakcje alergiczne, reakcje związane z infuzją leku
- nadczynność tarczycy (co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała), zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez korę nadnerczy (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, cukrzyca
- odwodnienie, zmniejszenie stężenia albumin i fosforanów we krwi, zmniejszenie masy ciała
- zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), zawroty głowy
- niewyraźne widzenie, suchość oka
- szybkie bicie serca, zmiany rytmu lub częstości bicia serca, nieregularny lub nieprawidłowy rytm serca
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- zapalenie płuc (z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu), obecność płynu wokół płuc
- zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe (zapalenie jamy ustnej), zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka
- zapalenie wątroby
- przebarwienia skóry (bielactwo), zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów, pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli), suchość skóry
- zapalenie stawów, skurcz mięśni, osłabienie mięśni
- niewydolność nerek (w tym nagłe wstrzymanie czynności nerek)
- ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze

➔ **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.
Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych z pojawieniem się gorączki
- zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zwiększenie stężenia kwasów we krwi
- zapalenie mózgu; uszkodzenie nerwów, powodujące drętwienie i osłabienie (polineuropatia); opadanie stopy (porażenie nerwu strzałkowego); zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie (neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego); słabość mięśni i męczliwość bez zaniku (miastenia)
- zapalenie oka powodujące zaczerwienienie lub ból
- nieregularny lub nieprawidłowy rytm serca, zapalenie mięśnia sercowego, wolny rytm serca
- zapalenie dwunastnicy
- choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca), ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy), ciężkie i możliwie śmiertelne złuszczanie się skóry (zespół Stevensa-Johnsona), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysychaniem, ścieńczeniem, świądem i bólem (inne zmiany liszajowate)
- ból mięśni, tkliwość lub słabość mięśni niespowodowana ćwiczeniami fizycznymi (miopatia), zapalenie mięśni, zapalenie mięśni powodujące ich ból lub sztywność (reumatyczny ból wielomięśniowy)
- zapalenie nerek

➔ **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.
Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Rzadkie (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- nieinfekcyjne, przemijające i odwracalne zapalenie błony ochronnej otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)
- przewlekła choroba związana z gromadzeniem się komórek zapalnych w różnych narządach i tkankach, najczęściej płucach (sarkoidoza)
- niedoczynność przytarczyc
- przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo), zapalenie nerwów
- ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk albo nóg; problemy z pęcherzem lub jelitami, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego/poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- perforacja jelit
- ciężkie i mogące prowadzić do zgonu łuszczenie skóry (toksyczna nekroliza naskórka), zmiany w dowolnym obszarze skóry i (lub) narządów płciowych, które są związane z wysychaniem, ścieńczeniem, świądem i bólem (liszaj twardzinowy)
- przewlekła choroba stawów (spondyloartropatia), choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wytwarzające płyny ustrojowe, takie jak łzy i ślina (zespół Sjogrena), sztywność mięśni i stawów, skurcz mięśni (rabdomioliza)
- choroba zapalna (najprawdopodobniej pochodzenia autoimmunologicznego) wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (zespół Vogta-Koyanagi-Harady), odłączenie błony znajdującej się na tylnej ścianie gałki ocznej (surowicze odwarstwienie siatkówki)
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- celiaklia (charakteryzująca się objawami, takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

➔ **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.
Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

Inne odnotowane działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- odrzucenie przeszczepionego narządu litego
- grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu nowotworu, charakteryzujących się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi oraz małym stężeniem wapnia we krwi (zespół rozpadu guza)
- zapalenie błony otaczającej serce i gromadzenie płynu wokół serca (zaburzenia osierdzia)
- stan, w którym układ immunologiczny produkuje zbyt dużo komórek zwalczających zakażenie zwanych histiocytami i limfocytami, które mogą wywoływać różne objawy (zwane limfohistiocytozą hemofagocytarną). Objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, trudności w oddychaniu, skłonność do tworzenia siniaków, zaburzenia nerek i zaburzenia serca.

Zmiany w wynikach badań
Lek YERVOY w skojarzeniu może powodować zmiany w wynikach badań zlecanych przez lekarza. Należą do nich:
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotransferazy lub fosfatazy alkalicznej we krwi; zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi)
- podwyższona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię
- zwiększone lub zmniejszone stężenie wapnia i potasu
- zwiększone lub zmniejszone stężenie magnezu lub sodu we krwi
- zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.** Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek YERVOY

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek YERVOY

- Substancją czynną jest ipilimumab.
  Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu.
  Każda 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu.
  Każda 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.

- Pozostałe składniki to: chlorowodorek Tris, sodu chlorek (patrz punkt 2 „YERVOY zawiera sód"), mannitol (E421), kwas pentetowy, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, kwas solny oraz wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląd lek YERVOY i co zawiera opakowanie
Lek YERVOY, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego i może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę po 10 ml lub 1 szklaną fiolkę po 40 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przeszkolony personel powinien przygotowywać lek do podania zgodnie z zasadami dobrej praktyki, szczególnie w odniesieniu do aseptyki.

Wyliczenie dawki:
Ipilimumab w monoterapii lub ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem:
Dawkę przepisaną pacjentowi podaje się w mg/kg mc. Na podstawie przepisanej dawki wylicza się całkowitą dawkę, która ma być podana. Aby podać pacjentowi pełną dawkę, potrzebna może być więcej niż jedna fiolka koncentratu leku YERVOY.

- Każda 10 ml fiolka koncentratu lekuYERVOY zawiera 50 mg ipilimumabu; każda 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.
- **Całkowita dawka ipilimumabu** w mg =masa ciała pacjenta w kg × przepisana dawka w mg/kg mc.
- **Objętość koncentratu leku YERVOY**, potrzebna do przygotowania dawki (ml) = całkowita dawka w mg, podzielona przez 5 (moc koncentratu leku YERVOY wynosi 5 mg/ml).

Przygotowanie wlewu:
W czasie przygotowania wlewu **należy zachować warunki** aseptyki.

Lek YERVOY można podawać dożylnie:
- **bez rozcieńczania**, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki;
  lub
- **po maksymalnie 5-krotnym rozcieńczeniu** oryginalnej objętości koncentratu (maksymalnie do 4 części rozpuszczalnika na 1 część koncentratu). Stężenie końcowe powinno wynosić od 1 do 4 mg/ml. Do rozcieńczenia koncentratu leku YERVOY można użyć:
  - roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), lub
  - roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)

KROK 1
- Umieścić odpowiednią liczbę fiolek z produktem YERVOY w temperaturze pokojowej na około 5 minut.
- Sprawdzić koncentrat produktu YERVOY na obecność cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Koncentrat leku YERVOY jest przezroczystym do lekko opalizującego bezbarwnym do bladożółtego płynem, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe. Nie należy stosować roztworu w przypadku obecności nieoczekiwanie dużej ilości cząstek stałych lub zmian zabarwienia.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu leku YERVOY za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki.

KROK 2
- Przenieść koncentrat do jałowej, szklanej butelki próżniowej lub worka iv. (z PVC lub bez PVC).
- Jeśli konieczne, koncentrat rozcieńczyć wymaganą ilością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Delikatnie wymieszać roztwór infuzyjny przez odwracania butelki/worka.

Podawanie:
Nie podawać leku YERVOY w postaci zastrzyku dożylnego lub bolusa. Lek YERVOY należy podawać w infuzji dożylnej **trwającej 30 minut.**

Wlewu leku YERVOY nie należy podawać w tym samym czasie i poprzez ten sam przewód infuzyjny z innymi lekami. Wlew należy podawać przez osobny przewód infuzyjny.

Używać zestawu infuzyjnego z wbudowanym jałowym, niepirogennym filtrem o małym stopniu wiązania białka (wielkość porów 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji leku YERVOY można stosować:
- zestawy infuzyjne PVC
- wbudowane do przewodów filtry z polieterosulfonu (0,2 μm do 1,2 μm) i nylonu (0,2 μm)

Przewód zestawu infuzyjnego należy na koniec wlewu przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności:

Nieotwarta fiolka
YERVOY należy **przechowywać w lodówce** (2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku Yervoy nie należy zamrażać.

Nie stosować leku YERVOY po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

YERVOY roztwór do infuzji
Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek raz otwarty **należy niezwłocznie podać w infuzji lub rozcieńczyć i podać w infuzji**. Chemiczna i fizyczna stabilność nierozcieńczonego lub rozcieńczonego koncentratu (o stężeniu od 1 do 4 mg/ml) wynosi 24 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C) lub w lodówce (2°C do 8°C). Jeśli lek nie zostanie od razu wykorzystany, roztwór (nierozcieńczony lub rozcieńczony) należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) lub w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C). Za inny czas i inne warunki przechowywania w czasie stosowania odpowiada użytkownik.

Usuwanie:
Nie należy przechowywać niewykorzystanej porcji roztworu do infuzji z myślą o jego ponownym użyciu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.