

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

YERVOY 5 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg ipilimumabu.

Jedna 40 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg ipilimumabu.

Ipilimumab je plne ľudská monoklonálna protilátka (IgG1κ) proti CTLA-4 vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml koncentrátu obsahuje 0,1 mmol sodíka, čo je 2,30 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až mierne opalescenčná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá môže obsahovať (niekoľko) ľahkých častíc a má pH 7,0 a osmolaritu 260 – 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

YERVOY v monoterapii alebo v kombinácii s nivolumabom je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu (pozri časť 4.4).

Čo sa týka monoterapie nivolumabom, predĺžené prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS) pre kombináciu nivolumabu s ipilimumabom je potvrdené iba u pacientov s malou expresiou PD-L1 v nádore (pozri časti 4.4 a 5.1).

Karcinóm z renálnych buniek (Renal Cell Carcinoma, RCC)

YERVOY v kombinácii s nivolumabom je indikovaný dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby (pozri časť 5.1).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

YERVOY v kombinácii s nivolumabom a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine je indikovaný dospelým na prvú líniu liečby metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, ktorých tumory nemajú citlivosť na mutáciu EGFR alebo translokáciu ALK.

Malígný mezotelióm pleury (Malignant pleural mesothelioma, MPM)

YERVOY v kombinácii s nivolumabom je indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury v prvej línii liečby.

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC) s deficitom opravy chybné spárovaných báz (mismatch repair deficient, dMMR) alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H)

YERVOY v kombinácii s nivolumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s kolorektálnym karcinómom s deficitom opravy chybné spárovaných báz alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou v nasledovných prípadoch:

- prvá lúnia liečby neresekovateľného alebo metastatického kolorektálneho karcinómu;
- liečba metastatického kolorektálneho karcinómu po predchádzajúcej kombinovanej chemoterapii na báze fluóropyrimidínu (pozri časť 5.1).

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

YERVOY je v kombinácii s nivolumabom indikovaný dospelým pacientom na liečbu prvej lúnie neresekovateľného pokročilého, rekurentného alebo metastatického karcinómu ezofageálnych skvamózných buniek s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$.

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)

YERVOY v kombinácii s nivolumabom je indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným alebo pokročilým hepatocelulárnym karcinómom v prvej lúinii liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Testovanie PD-L1

Ak je to stanovené v indikácii, výber pacienta na liečbu YERVOYOM na základe expresie PD-L1 v nádore sa má potvrdiť validovaným testom (pozri časti 4.1, 4.4, a 5.1).

Testovanie MSI/MMR

Ak je to stanovené v indikácii, výber pacienta na liečbu YERVOYOM na základe stavu MSI-H/dMMR v nádore sa má posúdiť pomocou in vitro diagnostickej zdravotníckej pomôcky (in vitro diagnostics, IVD) s označením CE so zodpovedajúcim účelom určenia. Ak IVD s označením CE nie je dostupná, má sa použiť alternatívny validovaný test (pozri časti 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

YERVOY v monoterapii

Melanóm

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Odporúčaný indukčný režim YERVOYA je 3 mg/kg podávané intravenózne počas 30-minútovej doby každé 3 týždne, pričom sa podávajú celkovo 4 dávky. Pacienti majú podstúpiť celý indukčný režim (4 dávky) v závislosti od znášanlivosti liečby, a to bez ohľadu na objavenie sa nových lézií alebo rast existujúcich lézií. Zhodnotenie odpovede nádoru na liečbu sa má vykonať až po dokončení indukčnej liečby.

YERVOY v kombinácii s nivolumabom

Melanóm

U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg je odporúčaná dávka v dávke 3 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s v dávke 1 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne, **alebo** v dávke 480 mg každé 4 týždne (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 1. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne; alebo
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 480 mg každé 4 týždne.

U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg je odporúčaná dávka 3 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 1 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne, **alebo** v dávke 6 mg/kg každé 4 týždne (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 1. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 3 mg/kg každé 2 týždne; **alebo**
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 6 mg/kg každé 4 týždne.

Tabuľka 1: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom

	Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší: 1 mg/kg počas 30 minút	Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg): 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút Dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 6 mg/kg každé 4 týždne počas 60 minút
Ipilimumab	Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší: 3 mg/kg počas 30 minút	-

Karcinóm z renálnych buniek

Odporúčaná dávka je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 3 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne **alebo** v dávke 480 mg každé 4 týždne, ako je uvedené v tabuľke 2. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie ipilimumabu a nivolumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne; alebo
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie ipilimumabu a nivolumabu, ak sa podáva 480 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 2: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom pri RCC

	Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg počas 30 minút	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút
Ipilimumab	1 mg/kg počas 30 minút	-

Kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Odporúčaná dávka na prvú líniu liečby CRC s dMMR alebo MSI-H je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 240 mg nivolumabu podávanými intravenózne každé 3 týždne počas maximálne 4 dávok, po ktorých nasleduje monoterapia nivolumabom podávaným intravenózne v dávke buď 240 mg každé 2 týždne, **alebo** 480 mg každé 4 týždne, ako je uvedené v tabuľke 3. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu. Liečba nivolumabom sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Odporúčaná dávka u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu kombinovanú chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu v dôsledku CRC s dMMR alebo MSI-H, je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 3 mg/kg nivolumabu podávanými intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, po ktorých nasleduje monoterapia nivolumabom podávaným intravenózne v dávke 240 mg každé 2 týždne, ako je uvedené v tabuľke 3. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať 3 týždne po poslednej dávke kombinácie ipilimumabu a nivolumabu.

Tabuľka 3: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom pri CRC s dMMR alebo MSI-H

		Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	Prvá línia	240 mg počas 30 minút	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 30 minút
	Po predchádzajúcej kombinovanej chemoterapii na báze fluórpyrimidínu	3 mg/kg počas 30 minút	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút
Ipilimumab		1 mg/kg počas 30 minút	-

Malígnny mezotelióm pleury

Odporúčaná dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov v kombinácii s dávkou 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne. U pacientov bez progresie ochorenia sa v liečbe pokračuje až do 24 mesiacov.

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek

Odporúčaná dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov v kombinácii buď s dávkou 3 mg/kg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každé 2 týždne alebo 360 mg nivolumabu každé 3 týždne. Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Hepatocelulárny karcinóm

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg ipilimumabu v kombinácii s 1 mg/kg nivolumabu podávaného intravenózne každé 3 týždne až do 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa podáva monoterapia nivolumabom intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne, **alebo** v dávke 480 mg každé 4 týždne (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 4. Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne.

Tabuľka 4: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom pri HCC

	Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg počas 30 minút	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 30 minút
Ipilimumab	3 mg/kg počas 30 minút	-

YERVOY v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov v kombinácii s 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne a s chemoterapiou založenou na platine podávanou každé 3 týždne. Po ukončení 2 cyklov chemoterapie sa v liečbe pokračuje s dávkou ipilimumabu 1 mg/kg každých 6 týždňov v kombinácii s dávkou 360 mg nivolumabu podávaným intravenózne každé 3 týždne. Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Dĺžka liečby

V liečbe YERVOYOM v kombinácii s nivolumabom sa má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom (a až do maximálnej dĺžky liečby, ak je pre indikáciu špecifikovaná).

Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. úvodné prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo malé nové lézie v priebehu prvých niekoľkých mesiacov nasledované zmrštením nádoru). V liečbe YERVOYOM v kombinácii s nivolumabom sa odporúča pokračovať u klinicky stabilných pacientov s dokázanou progresiou ochorenia na začiatku liečby, až kým sa nepotvrdí progresia ochorenia.

Na začiatku liečby a pred každou dávkou YERVOYA sa majú zhodnotiť funkčné vyšetrenia pečene (LFT, Liver function tests) a funkčné vyšetrenia štítnej žľazy. Okrem toho sa počas liečby YERVOYOM musia vyhodnotiť akékoľvek prejavy alebo príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií, vrátane hnačky a kolitídy (pozri tabuľky 5A, 5B a časť 4.4).

Deti mladšie ako 12 rokov

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené.

Trvalé ukončenie liečby alebo oddialenie dávok

Liečba imunitne podmienených nežiaducich reakcií si môže vyžadovať oddialenie dávky alebo trvalé ukončenie liečby YERVOYOM a nasadenie vysokých dávok systémových kortikosteroidov. V niektorých prípadoch možno zvážiť pridanie ďalšej liečby imunosupresívami (pozri časť 4.4).

Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dávkovanie oddialiť alebo prerušiť.

Odporúčania trvalého ukončenia liečby alebo oddialenia dávok sú uvedené v tabuľkách 5A a 5B pre YERVOY v monoterapii, a v tabuľke 5C pre YERVOY v kombinácii s nivolumabom alebo pre podávanie druhej fázy liečby (monoterapia nivolumabom) po kombinácii liečby. Podrobné odporúčania liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Tabuľka 5A: Kedy natrvalo ukončiť liečbu YERVOYOM v monoterapii

Liečbu YERVOYOM natrvalo ukončíte u pacientov s nasledujúcimi nežiaducimi reakciami. Liečba týchto nežiaducich reakcií si môže vyžadovať aj liečbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidov, ak sú preukázateľne alebo pravdepodobne imunitne podmienené (podrobné odporúčania pre liečbu si pozrite v časti 4.4).	
Nežiaduce reakcie	Stupeň závažnosti podľa NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinálne nežiaduce reakcie: Závažné príznaky (bolesť brucha, závažná hnačka alebo významná zmena v počte stolíc, krv v stolici, gastrointestinálne krvácanie, perforácia gastrointestinálneho traktu)	Hnačka alebo kolitída 3. alebo 4. stupňa
Hepatotoxicita: Závažné vzostupy hodnôt aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) alebo celkového bilirubínu alebo príznaky hepatotoxicity	3. alebo 4. stupeň vzostupu AST, ALT alebo celkového bilirubínu
Kožná toxicita: Život ohrozujúca kožná vyrážka (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy) alebo závažný generalizovaný pruritus, ktoré narušajú činnosti každodenného života alebo si vyžadujú lekársky zákrok	Vyrážka 4. stupňa alebo pruritus 3. stupňa
Neurologické nežiaduce reakcie: Novovzniknutá alebo zhoršujúca sa motorická alebo senzorická neuropatia	Motorická alebo senzorická neuropatia 3. alebo 4. stupňa
Iné orgánové systémy^b: (napr. nefritída, pneumonitída, pankreatitída, neinfekčná myokarditída, cukrovka)	- Imunitne podmienené reakcie $\geq$ 3. stupeň^c - Imunitne podmienené poruchy oka NEREAGUJÚCE na topickú imunosupresívnu liečbu $\geq$ 2. stupeň - cukrovka 4. stupňa

^a Stupne závažnosti toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny. Verzia 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

^b Akékoľvek ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sú preukázateľne alebo pravdepodobne imunitne podmienené, majú mať určený stupeň závažnosti podľa CTCAE. Rozhodnutie, či ukončiť liečbu YERVOYOM, sa musí zakladať na závažnosti.

^c Pacienti so závažnou (3. alebo 4. stupňa) endokrinopatiou kontrolovanou hormonálnou substitučnou liečbou môžu zostať na liečbe.

Tabuľka 5B: Kedy oddialiť dávku YERVOYA v monoterapii

Dávku YERVOYA oddiaľte ^a u pacientov s nasledovnými imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Podrobné odporúčania liečby si pozrite v časti 4.4.	
Nežiaduce reakcie	Opatrenie
Gastrointestinálne: Stredne závažná hnačka alebo kolitída, ktoré buď nie sú kontrolované medikamentóznou liečbou alebo ktoré pretrvávajú (5 – 7 dní) alebo sa opakovane vyskytujú	1. Oddiaľte dávku, pokiaľ nedôjde k zmierneniu nežiaducej reakcie na 1. stupeň alebo 0. stupeň (alebo pokiaľ nedôjde k návratu do stavu pred liečbou). 2. Ak dôjde k úprave stavu, liečbu obnovte.^d 3. Ak nedošlo k úprave stavu, pokračujte v oddiaľovaní dávok, pokiaľ nedôjde k úprave stavu, a potom obnovte liečebnú.^d 4. Liečbu YERVOYOM ukončíte, ak nedôjde k zmierneniu na 1. stupeň alebo 0. stupeň alebo ak nedôjde k návratu do stavu pred liečbou.
Hepatotoxicita: 2. stupeň vzostupu AST, ALT alebo celkového bilirubínu	
Kožné: Stredne závažná až závažná (3. stupňa) ^b kožná vyrážka alebo generalizovaný/intenzívny pruritus (2. stupňa) a to bez ohľadu na etiológiu	
Endokrinný systém: Závažné nežiaduce reakcie na endokrinné žľazy, ako napríklad hypofyzitída a tyreoiditída, ktoré nie sú dostatočne kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou alebo liečbou vysokými dávkami imunosupresív cukrovka 3. stupňa	
Neurologické: Stredne závažná (2. stupňa) ^b nevysvetliteľná motorická neuropatia, svalová slabosť alebo senzorická neuropatia (trvajúca dlhšie než 4 dni)	
Ďalšie stredne závažné nežiaduce reakcie ^c	

^a Zníženie dávky YERVOYU sa neodporúča.

^b Stupne závažnosti toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny. Verzia 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

^c Akékoľvek ďalšie nežiaduce reakcie orgánových systémov, ktoré sa považujú za imunitne podmienené, majú mať určený stupeň závažnosti podľa CTCAE. Rozhodnutie, či oddialiť dávku, sa má zakladať na závažnosti.

^d Až do podania všetkých 4 dávok alebo do 16. týždňov od prvej dávky, podľa toho, čo sa vyskytne skôr.

Tabuľka 5C: Odporúčané modifikácie liečby YERVOYOM v kombinácii s nivolumabom alebo podávanie druhej fázy liečby (monoterapia nivolumabom) po kombinácii liečby

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienená pneumonitída	Pneumonitída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú, nezlepšia sa rádiografické abnormality a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená
	Pneumonitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená kolitída	Hnačka alebo kolitída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená, ak bola potrebná
	Hnačka alebo kolitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienená hepatitída bez HCC	Vzostup aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) alebo celkového bilirubínu 2. stupňa Vzostup AST, ALT alebo celkového bilirubínu 3. lebo 4. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ sa laboratórne hodnoty nevrátia na východiskové a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená, ak bola potrebná Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená hepatitída s HCC	Ak je hodnota AST/ALT pri východiskovom stave v rámci normálnych limitov a zvýši sa na > 3-násobok a ≤ 10-násobok ULN alebo Východisková hodnota AST/ALT je > 1- a ≤ 3-násobok ULN a zvýši sa na > 5- a ≤ 10-násobok ULN alebo Východisková hodnota AST/ALT je > 3- a ≤ 5-násobok ULN a zvýši sa na > 8- a ≤ 10-násobok ULN Hodnota AST/ALT sa zvýši na > 10-násobok ULN alebo Celkový bilirubín sa zvýši na > 3-násobok ULN	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ sa laboratórne hodnoty nevrátia na východiskové a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená, ak bola potrebná Natrvalo ukončíte liečbu.
Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek	Vzostup kreatinínu 2. alebo 3. stupňa Vzostup kreatinínu 4. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ sa kreatinín nevráti na východiskovú hodnotu a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienené endokrinopatie	Symptomatický hypotyreoidizmus, hypertyreoidizmus, hypofyzitída 2. alebo 3. stupňa nedostatočnosť nadobličiek 2. stupňa cukrovka 3. stupňa hypotyreoidizmus 4. stupňa hypertyreoidizmus 4. stupňa hypofyzitída 4. stupňa nedostatočnosť nadobličiek 3. alebo 4. stupňa cukrovka 4. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená (ak bola potrebná z dôvodu príznakov akútneho zápalu). Liečba má počas hormonálnej substitučnej liečby pokračovať ^a dovtedy, kým sú prítomné príznaky Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie	Vyrážka 3. stupňa Vyrážka 4. stupňa Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená Natrvalo ukončíte liečbu Natrvalo ukončíte liečbu (pozri časť 4.4)
Imunitne podmienená myokarditída	Myokarditída 2. stupňa Myokarditída 3. alebo 4. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená ^b Natrvalo ukončíte liečbu

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň (prvý výskyt) 4. stupeň alebo opätovný výskyt 3. stupňa; pretrvávajúci 2. stupeň alebo 3. stupeň napriek modifikácii liečby; nemožnosť znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu na deň	Prerušte podávanie dávky (dávok) Natrvalo ukončíte liečbu
Syndróm prekrytia myokarditída-myozitída a-myasténia gravis ^c	2. stupeň syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis 3. alebo 4. stupeň syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým príznaky neodznejú a liečba kortikosteroidmi nie je ukončená Natrvalo ukončíte liečbu

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny Verzia 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

^a Odporúčenie na použitie hormonálnej substitučnej liečby sa nachádza v časti 4.4.

^b Bezpečnosť opätovného začatia liečby ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom u pacientov s predchádzajúcim výskytom imunitne podmienenej myokarditídy nie je známa.

^c Prejavuje sa ako prekrytie dvoch alebo všetkých troch stavov. Pri posudzovaní odporúčanej úpravy liečby sa má zohľadniť najzávažnejší stupeň CTCAE jednotlivých udalostí.

Liečba YERVOYOM v kombinácii s nivolumabom sa má natrvalo ukončiť z dôvodu:

- nežiaducich reakcií 4. stupňa alebo opätovného výskytu 3. stupňa;
- pretrvávajúcich nežiaducich reakcií 2. alebo 3. stupňa napriek úprave liečby.

Keď sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom, a ak je podávanie jednej látky prerušené, podávanie druhej látky sa má tiež prerušiť. Ak sa podávanie po oddialení obnoví, na základe individuálneho vyhodnotenia pacienta sa môže obnoviť buď kombinovaná liečba alebo monoterapia nivolumabom.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť YERVOYA ako monoterapia u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje. YERVOY sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť YERVOYA v kombinácii s nivolumabom u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené s výnimkou dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2.

Starší ľudia

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (< 65 rokov) neboli hlásené žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. Údaje od pacientov s prvou líniou RCC vo veku 75 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu (pozri časť 5.1). V tejto populácii nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť YERVOYA neboli sledované u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky pre pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť YERVOYA neboli sledované u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). YERVOY sa musí podávať

obozretne pacientom s východiskovými hladinami transamináz ≥ 5 -násobok ULN alebo s východiskovými hladinami bilirubínu > 3 -násobok ULN (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

YERVOY je na intravenózne použitie. Odporúčaná doba podávania infúzie je 30 minút.

YERVOY sa môže použiť na intravenózne podanie buď bez nariedenia, alebo sa môže nariediť 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy na koncentrácie medzi 1 až 4 mg/ml.

Infúzny roztok YERVOYA sa nesmie podávať vo forme pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Ak sa podáva v kombinácii s nivolumabom, alebo v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou, nivolumab sa má podať prvý, po ňom bude nasledovať podanie YERVOYA a potom chemoterapia (ak sa to vzťahuje) v ten istý deň. Pre každú infúziu použite osobitné infúzne vaky a filtre.

Pokyny na prípravu a spôsob zaobchádzania s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hodnotenie stavu PD-L1

Na hodnotenie stavu PD-L1 v nádore je dôležité použiť dobre validovanú a robustnú metodológiu.

Hodnotenie stavu MSI/MMR

Na hodnotenie stavu MSI-H a dMMR v nádore je dôležité použiť dobre validovanú a robustnú metodológiu.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Ak sa ipilimumab podáva v kombinácii, pred začatím liečby si pozrite súhrn charakteristických vlastností liekov ostatných zložiek kombinovanej liečby. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach súvisiacich s liečbou nivolumabom si pozrite v SPC nivolumabu. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa zlepšila alebo odznela vhodnou liečbou vrátane začatia liečby kortikosteroidmi a modifikáciami liečby (pozri časť 4.2). Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli s vyššími frekvenciami, ak sa nivolumab podával v kombinácii s ipilimumabom, v porovnaní s nivolumabom v monoterapii.

Pri kombinovanej liečbe sa hlásili aj kardiálne a pulmonálne nežiaduce udalosti vrátane pľúcnej embólie. Pred liečbou a pravidelne počas liečby majú byť pacienti nepretržite sledovaní z dôvodu kardiálnych a pulmonálnych nežiaducich reakcií, ako aj z dôvodu klinických prejavov, príznakov a laboratórnych abnormalít indikujúcich poruchy elektrolytov a dehydratáciu. Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa má ukončiť z dôvodu život ohrozujúcich alebo opakujúcich sa závažných kardiálnych a pulmonálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Pacienti majú byť nepretržite sledovaní (minimálne 5 mesiacov od poslednej dávky), pretože nežiaduca reakcia po ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby.

Imunitne podmienené reakcie

Ipilimumab je spájaný so zápalovými nežiaducimi reakciami, ktoré sú následkom zvýšenej alebo nadmernej aktivity imunitného systému (imunitne podmienené nežiaduce reakcie), čo pravdepodobne súvisí s jeho spôsobom účinku. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce, môžu zahŕňať gastrointestinálne nežiaduce reakcie, nežiaduce reakcie na pečeň, kožu, nervový systém, endokrinný systém alebo na iné orgánové systémy. I keď sa väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií vyskytla počas indukčnej fázy, ich vznik bol hlásený aj niekoľko mesiacov po podaní poslednej dávky ipilimumabu. Pokým sa nezistí alternatívna etiológia, hnačka, zvýšená frekvencia vylučovania stolice, krv v stolici, vzostupy hodnôt LFT, vyrážka a endokrinopatia sa musia považovať za zápalové a súvisiace s liečbou ipilimumabom. Na minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií je nevyhnutná skorá diagnóza a náležitá liečba.

Liečba závažných imunitne podmienených nežiaducich reakcií si môže vyžadovať vysoké dávky systémových kortikosteroidov s ďalšou liečbou imunosupresívami alebo bez nej. Pokyny na špecifickú liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií po použití monoterapie ipilimumabom a v kombinácii s nivolumabom sú opísané nižšie.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať zodpovedajúce posúdenie na potvrdenie etiológie alebo na vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie ipilimumabu alebo ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie, ktorá sa vyskytla ako následok kombinovanej liečby, použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne 1 mesiac. Náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu alebo opätovnému výskytu nežiaducej reakcie. Ak aj napriek používaniu kortikosteroidov nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba.

Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu. Antibiotiká sa majú profylakticky použiť na zabránenie vzniku oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu.

Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spájaný so závažnými imunitne podmienenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami. V klinických štúdiách boli hlásené smrteľné prípady následkom perforácie gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii v štúdiu fázy 3 pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu (štúdia MDX010-20, pozri časť 5.1), bol medián doby do vzniku závažných alebo smrteľných (3. – 5. stupňa) imunitne podmienených gastrointestinálnych nežiaducich reakcií 8 týždňov (rozmedzie 5 až 13 týždňov) od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní pre liečbu špecifikovaných protokolom došlo k úprave stavu (definovanom ako zlepšenie na mierny [1. stupeň] alebo ešte nižší stupeň závažnosti alebo na stupeň závažnosti pred liečbou) vo väčšine prípadov (90 %), pričom medián doby od vzniku nežiaducich účinkov po ich úpravu bol 4 týždne (rozmedzie 0,6 až 22 týždňov).

Pacienti musia byť sledovaní kvôli gastrointestinálnym prejavom a príznakom, ktoré môžu svedčiť o imunitne podmienenej kolitíde alebo perforácii gastrointestinálneho traktu. Klinický obraz môže

zahŕňať hnačku, zvýšenú frekvenciu defekácie, bolesť brucha alebo hematochéziu, spolu s horúčkou alebo bez nej. V klinických štúdiách bola imunitne podmienená kolitída spojená s preukázaným zápalom slizníc, s vredmi alebo bez nich, a s infiltráciou lymfocytmi a neutrofilmi. U pacientov s imunitne podmienenou kolitídou, ktorá nereagovala na liečbu kortikosteroidmi, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady cytomegalovírusovej (CMV) infekcie/reaktivácie. Ak sa vyskytne hnačka alebo kolitída, je potrebné vyšetriť stolicu na infekciu, aby sa vylúčila infekčná alebo iná etiológia.

Odporúčania pre liečbu hnačky alebo kolitídy sa zakladajú na závažnosti príznakov (na základe klasifikácie stupňov závažnosti podľa NCI – CTCAE v4). Pacienti s miernou až stredne závažnou (1. alebo 2. stupňa) hnačkou (zvýšenie počtu stolíc až na 6 denne) alebo suspektou miernou až stredne závažnou kolitídou (napr. bolesť brucha alebo krv v stolici) môžu ďalej pokračovať v liečbe ipilimumabom. Odporúča sa symptomatická liečba (napr. loperamid, náhrada tekutín) a dôkladné sledovanie pacienta. Ak sa mierne až stredne závažné príznaky vyskytnú opakovane alebo pretrvávajú 5 – 7 dní, plánovaná dávka ipilimumabu sa má oddialiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi (napr. prednizón 1 mg/kg perorálne jedenkrát denne alebo ekvivalent). Ak dôjde k zmierneniu príznakov na 0. – 1. stupeň alebo k návratu do stavu pred liečbou, liečba ipilimumabom sa môže obnoviť (pozri časť 4.2).

Liečba ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť u pacientov so závažnou (3. alebo 4. stupňa) hnačkou alebo kolitídou (pozri časť 4.2) a ihneď sa má začať liečba systémovými vysokými intravenóznymi dávkami kortikosteroidov. (V klinických štúdiách sa použil metylprednizolón 2 mg/kg/deň). Keď bude hnačka a iné príznaky pod kontrolou, s vysadzovaním kortikosteroidov sa má začať na základe klinického úsudku. V klinických štúdiách viedlo ich rýchle vysadenie (počas obdobia < 1 mesiac) k opakovanému výskytu hnačky alebo kolitídy u niektorých pacientov. Pacienti musia byť vyšetrení na prítomnosť perforácie gastrointestinálneho traktu alebo peritonitídy.

Skúsenosti z klinických štúdií týkajúce sa liečby hnačky alebo kolitídy, ktoré nereagovali na liečbu kortikosteroidmi, sú obmedzené. Pridanie alternatívneho imunosupresíva ku kortikosteroidovému režimu sa má zvážiť pri imunitne podmienenej kolitíde, ktorá nereaguje na liečbu kortikosteroidmi, ak sa vylúčili iné príčiny (vrátane cytomegalovírusovej infekcie/reaktivácie vyhodnotenej pomocou vírusovej PCR na biopsii, a iná vírusová, bakteriálna a parazitická etiológia). V klinických štúdiách bola pridaná jednorazová dávka infliximabu 5 mg/kg, pokiaľ jeho podanie nebolo kontraindikované. Infliximab sa nesmie použiť v prípade podozrenia na perforáciu gastrointestinálneho traktu alebo na sepsu (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom infliximabu).

Imunitne podmienená kolitída

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovala závažná hnačka alebo kolitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu hnačky a ďalších príznakov kolitídy, ako je bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici. Majú sa vylúčiť infekcie a etiológie súvisiace s ochorením.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 4. stupňa sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pri hnačke alebo kolitíde 3. stupňa pozorovanej pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa vyžaduje trvalé ukončenie liečby a začatie liečby kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 2. stupňa sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť. Pretrvávajúca hnačka alebo kolitída sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená pneumonitída

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovala závažná pneumonitída alebo intersticiálne ochorenie pľúc vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov pneumonitídy, ako sú rádiografické zmeny (napr. fokálne „ground glass“ opacity, škvrnité infiltráty), dyspnoe a hypoxia. Majú sa vylúčiť infekcie a etiologie súvisiace s ochorením.

Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň.

Pri (symptomatickej) pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 2 až 4 mg/kg/deň a liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatotoxicita

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spájaný so závažnou imunitne podmienenou hepatotoxicitou. V klinických štúdiách bolo hlásené smrteľné zlyhanie pečene (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii v štúdií MDX010-20, sa doba do vzniku stredne závažnej až závažnej alebo smrteľnej (2. – 5. stupňa) imunitne podmienenej hepatotoxicity pohybovala od 3 do 9 týždňov od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní pre liečbu špecifikovaných protokolom sa doba do úpravy stavu pohybovala od 0,7 do 2 týždňov.

Hodnoty pečeňových transamináz a bilirubínu sa musia vyšetriť pred každou dávkou ipilimumabu, keďže skoré zmeny laboratórnych parametrov môžu poukazovať na vznikajúcu imunitne podmienenú hepatitídu (pozri časť 4.2). K vzostupom hodnôt LFT môže dôjsť aj pri absencii klinických príznakov. Vzostupy hodnôt AST a ALT alebo celkového bilirubínu treba vyhodnotiť, aby sa vylúčili iné príčiny poškodenia pečene, vrátane infekcií, progresie tumoru alebo súbežnej liečby, a majú sa kontrolovať až do ich normalizácie. Biopsie pečene vykonané u pacientov, ktorí mali imunitne podmienenú hepatotoxicitu, preukázali prítomnosť akútneho zápalu (neutrofily, lymfocyty a makrofágy).

U pacientov s 2. stupňom vzostupu transaminázy alebo celkového bilirubínu sa má plánovaná dávka ipilimumabu oddialiť a hodnoty LFT sa musia kontrolovať až do ich normalizácie. Po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom obnoviť (pozri časť 4.2).

U pacientov s 3. alebo 4. stupňom vzostupu transaminázy alebo celkového bilirubínu sa musí liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2) a ihneď sa má začať liečba vysokými intravenóznymi dávkami systémových kortikosteroidov (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň alebo ekvivalent). U týchto pacientov sa hodnoty LFT musia kontrolovať až do ich normalizácie. Keď príznaky ustúpia a LFT vykazujú trvalé zlepšenie alebo sa vrátili na hodnoty stavu pred liečbou, s vysadzovaním kortikosteroidov sa má začať na základe klinického úsudku. Kortikosteroidy sa majú vysadzovať počas obdobia minimálne 1 mesiaca. Ak počas obdobia vysadzovania kortikosteroidov dôjde k vzostupu hodnôt LFT, môže sa pristúpiť k zvýšeniu ich dávky a k pomalšiemu vysadzovaniu.

U pacientov s významnými vzostupmi hodnôt LFT, ktoré nereagujú na liečbu kortikosteroidmi, sa môže zvažovať pridanie alternatívneho imunosupresíva ku kortikosteroidovému režimu. V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu kortikosteroidmi, alebo u ktorých počas

vysadzovania kortikosteroidov došlo k vzostupu hodnôt LFT, ktorý nereagoval na zvýšenie dávky kortikosteroidov, použil mykofenolát mofetil (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom mykofenolát mofetilu).

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovala závažná hepatitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov hepatitídy, ako sú vzostupy transaminázy a celkového bilirubínu. Majú sa vylúčiť infekcie a etiológie súvisiace s ochorením.

Pri vzostupe transaminázy alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pri vzostupe transaminázy alebo celkového bilirubínu 2. stupňa sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť. Pretrvávajúce zvýšenia v týchto laboratórnych hodnotách sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Ak sa zvažuje použitie ipilimumabu alebo ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom u pacientov, ktorí mali v minulosti pri predchádzajúcej liečbe imunostimulačnými protinádorovými látkami závažnú alebo život ohrozujúcu kožnú nežiaducu reakciu, je potrebná opatrnosť.

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spájaný so závažnými kožnými nežiaducimi reakciami, ktoré môže byť imunitne podmienené. Pozorovali sa zriedkavé prípady toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu), niektoré so smrteľným následkom. V klinických skúšaníach a počas používania po uvedení lieku na trh sa hlásili aj zriedkavé prípady liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (pozri časť 4.8).

DRESS sa prejavuje ako vyrážka s eozinofiliou, ktorá sa spája s jedným alebo s viacerými nasledovnými znakmi: horúčka, lymfadenopatia, opuch tváre a postihnutie vnútorných orgánov (pečeň, obličiek, pľúc). DRESS sa môže prejavovať dlhou latenciou (dva až osem týždňov) medzi expozíciou liekom a nástupom ochorenia.

Vyrážka a pruritus vyvolané ipilimumabom boli prevažne mierne alebo stredne závažné (1. alebo 2. stupňa) a reagovali na symptomatickú liečbu. U pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii v štúdií MDX010-20, bol medián doby do vzniku stredne závažných až závažných alebo smrteľných (2. – 5. stupňa) kožných nežiaducich reakcií 3 týždne (rozmedzie 0,9 – 16 týždňov) od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní pre liečbu špecifikovaných protokolom došlo k úprave stavu vo väčšine prípadov (87 %), pričom medián doby od vzniku nežiaducich účinkov po ich úpravu bol 5 týždňov (rozmedzie 0,6 až 29 týždňov).

Vyrážka a pruritus vyvolané ipilimumabom sa majú liečiť na základe ich závažnosti. Pacienti s miernou až stredne závažnou (1. alebo 2. stupňa) vyrážkou môžu ďalej pokračovať v liečbe ipilimumabom a majú byť liečení symptomaticky (napr. antihistaminikami). Pri miernej až stredne závažnej vyrážke alebo miernom prurite, ktoré pretrvávajú 1 až 2 týždne a nezlepšia sa po podaní topických kortikosteroidov, sa má začať liečba perorálnymi kortikosteroidmi (napr. prednizón 1 mg/kg jedenkrát denne alebo ekvivalent).

U pacientov so závažnou (3. stupňa) vyrážkou sa má plánovaná dávka ipilimumabu oddialiť. Ak sa počiatočné príznaky zlepšia na mierne (1. stupeň) alebo sa úplne upravia, liečba ipilimumabom sa môže obnoviť (pozri časť 4.2).

U pacientov s veľmi závažnou (4. stupňa) vyrážkou alebo závažným (3. stupňa) pruritom sa musí liečba ipilimumabom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2) a ihneď sa má začať liečba vysokými intravenóznymi dávkami systémových kortikosteroidov (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň), aby sa počiatočné príznaky dostali pod kontrolu. Keď bude vyrážka alebo pruritus pod kontrolou, s vysadzovaním kortikosteroidov sa má začať na základe klinického úsudku. Kortikosteroidy sa majú vysadzovať počas obdobia minimálne 1 mesiaca.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovala závažná vyrážka (pozri časť 4.8). Pri vyrážke 3. stupňa sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a pri vyrážke 4. stupňa sa má ukončiť. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokými dávkami kortikosteroidu v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pozorovali sa zriedkavé prípady SJS a TEN, niektoré z nich so smrteľným následkom. Ak sa objavia príznaky alebo prejavy SJS alebo TEN, liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa má ukončiť a pacient sa má poslať na špecializovanú jednotku na posúdenie a liečbu. Ak sa u pacienta pri používaní ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom vyvinul SJS alebo TEN, odporúča sa trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené neurologické nežiaduce reakcie

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spájaný so závažnými imunitne podmienenými neurologickými nežiaducimi reakciami. V klinických štúdiách bol hlásený smrteľný Guillainov-Barrého syndróm. Hlásené boli aj príznaky podobné myasténii gravis (pozri časť 4.8). Pacienti môžu mať svalovú slabosť. Takisto sa môže vyskytnúť senzorická neuropatia.

Nevysvetliteľná motorická neuropatia, svalová slabosť alebo senzorická neuropatia trvajúca > 4 dni sa musia vyhodnotiť a majú sa vylúčiť nezápalové príčiny, ako napríklad progresia ochorenia, infekcie, metabolické syndrómy a súbežná liečba. U pacientov so stredne závažnou (2. stupňa) neuropatiou (motorickou v kombinácii so senzorickou alebo bez nej) pravdepodobne súvisiacou s liečbou ipilimumabom sa má plánovaná dávka oddialiť. Ak sa neurologické príznaky upravia do stavu pred liečbou, pacientova liečba ipilimumabom sa môže obnoviť (pozri časť 4.2).

U pacientov so závažnou (3. alebo 4. stupňa) senzorickou neuropatiou pravdepodobne súvisiacou s liečbou ipilimumabom sa musí liečba ipilimumabom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Pacienti musia byť liečení v súlade s platnými odporúčaniami pre liečbu senzorickej neuropatie a ihneď sa má začať liečba intravenóznymi kortikosteroidmi (napr. metylprednizolón 2 mg/kg/deň).

Progresívne prejavy motorickej neuropatie sa musia považovať za imunitne podmienené a náležite sa liečiť. U pacientov so závažnou (3. alebo 4. stupňa) motorickou neuropatiou sa bez ohľadu na príčinnú súvislosť musí liečba ipilimumabom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovala závažná nefritída a dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov nefridity alebo dysfunkcie obličiek. U väčšiny pacientov sú prítomné asymptomatické zvýšenia kreatinínu v sére. Majú sa vylúčiť etiológie súvisiace s ochorením.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 4. stupňa sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená endokrinopatia

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab môže spôsobiť zápal orgánov endokrinného systému, prejavujúci sa ako hypofyzitída, hypopituitarizmus, adrenálna insuficiencia, hypotyreóza, diabetes mellitus 1. typu a diabetická ketoacidóza (pozri časti 4.2 a 4.8), a pacienti môžu mať nešpecifické príznaky, ktoré môžu byť podobné príznakom ako pri metastázach v mozgu alebo pri základnom ochorení. Najčastejší klinický obraz zahŕňa bolesť hlavy a únavu. Medzi príznaky môžu taktiež patriť poruchy zorného poľa, zmeny správania, poruchy elektrolytov a hypotenzia. Ako príčina príznakov pacienta sa musí vylúčiť adrenálna kríza. Klinické skúsenosti s endokrinopatiou súvisiacou s liečbou ipilimumabom sú obmedzené.

U pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii v štúdií MDX010-20, sa doba do vzniku stredne závažnej až veľmi závažnej (2. – 4. stupňa) imunitne podmienenej endokrinopatie pohybovala od 7 do takmer 20 týždňov od začiatku liečby. Imunitne podmienená endokrinopatia pozorovaná v klinických štúdiách bola zvyčajne kontrolovaná imunosupresívnou liečbou a hormonálnou substitučnou liečbou.

Ak sú prítomné akékoľvek prejavy adrenálnej krízy, akými sú závažná dehydratácia, hypotenzia alebo šok, odporúča sa okamžité podávanie intravenózných kortikosteroidov s mineralokortikoidným účinkom a pacient musí byť vyšetrený na prítomnosť sepsy alebo infekcií. Ak sú prítomné prejavy adrenálnej insuficiencie, ale pacient nie je v adrenálnej kríze, majú sa zvážiť ďalšie vyšetrenia, vrátane laboratórnych vyšetrení a zobrazovacieho vyšetrenia. Vyhodnotenie výsledkov laboratórnych vyšetrení funkcie endokrinných žliaz sa môže vykonať ešte pred začiatkom liečby kortikosteroidmi. V prípade abnormálnych výsledkov zobrazovacieho vyšetrenia hypofýzy alebo laboratórnych vyšetrení funkcie endokrinných žliaz sa odporúča krátkodobá liečba zápalu postihnutej žľazy vysokými dávkami kortikosteroidov (napr. dexametazón 4 mg každých 6 h alebo ekvivalent) a plánovaná dávka ipilimumabu sa má oddialiť (pozri časť 4.2). V súčasnosti nie je známe, či liečba kortikosteroidmi zvráti dysfunkciu žľazy. Takisto sa má začať substitúcia chýbajúceho hormónu. Môže byť nutná dlhodobá hormonálna substitučná liečba.

Pri symptomatickej cukrovke sa má podávanie ipilimumabu oddialiť a podľa potreby sa má začať substitučné podávanie inzulínu. Monitorovanie hladiny cukru v krvi má pokračovať, aby sa zabezpečilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu. Liečba ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcej cukrovke.

Keď budú príznaky alebo abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pod kontrolou a dôjde k zjavnému zlepšeniu celkového stavu pacienta, liečba ipilimumabom sa môže obnoviť a s vysadzovaním kortikosteroidov sa má začať na základe klinického úsudku. Kortikosteroidy sa majú vysadzovať počas obdobia minimálne 1 mesiaca.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa pozorovali závažné endokrinopatie zahŕňajúce hypotyroidizmus, hypertyreoidizmus, nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej

adrenokortikálnej insuficiencie), hypofyzitídu (vrátane hypopituitarizmu), diabetes mellitus a diabetickú ketoacidózu (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť monitorovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií a z dôvodu hyperglykémie a zmien vo funkcii štítnej žľazy (na začiatku liečby, periodicky počas liečby a podľa toho, ako je indikované na základe klinického hodnotenia). U pacientov sa môže vyskytnúť únava, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu, bolesť brucha, nezvyčajné prejavy čriev a hypotenzia alebo nešpecifické príznaky, ktoré môžu pripomínať iné príčiny, ako sú metastázy v mozgu alebo základné ochorenie. Pokiaľ sa nezistila iná etiológia, príznaky alebo prejavy endokrinopatií sa majú považovať za imunitne podmienené.

Z dôvodu symptomatického hypotyreoidizmu sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie tyreoidného hormónu. Z dôvodu symptomatického hypertyreoidizmu sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať tyreostatická liečba. Pri podozrení akútneho zápalu štítnej žľazy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. V sledovaní funkcie štítnej žľazy sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu. Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcom hypertyreoidizme alebo hypotyreoidizme.

Z dôvodu symptomatickej nedostatočnosti nadobličiek 2. stupňa sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie fyziologického kortikosteroidu. Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť pri závažnej (3. stupeň) alebo život ohrozujúcej (4. stupeň) nedostatočnosti nadobličiek. V sledovaní funkcie nadobličiek a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie kortikosteroidu.

Z dôvodu symptomatickej hypofyzitídy 2. alebo 3. stupňa sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie hormónu. Pri podozrení akútneho zápalu hypofýzy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcej (4. stupeň) hypofyzitíde. V sledovaní funkcie hypofýzy a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.

Z dôvodu symptomatického diabetu sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie inzulínu. V sledovaní hladiny cukru v krvi sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu. Liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcom diabete.

Infúzna reakcia

Ipilimumab v monoterapii alebo v kombinácii s nivolumabom

V klinických skúšaní s ipilimumabom alebo s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa hlásili závažné infúzne reakcie (pozri časť 4.8). V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej infúznej reakcie sa musí infúzia ipilimumabu alebo ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom ukončiť a musí sa podať zodpovedajúca medicínska liečba. Pacientom s miernou alebo stredne závažnou infúznou reakciou sa ipilimumab alebo ipilimumab v kombinácii s nivolumabom môže podávať pri dôkladnom sledovaní a po použití premedikácie v súlade s lokálnymi liečebnými postupmi profylaxie infúzných reakcií.

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Ipilimumab v monoterapii

U pacientov liečených ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii v štúdií MDX010-20 boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré boli pravdepodobne imunitne podmienené: uveitída, eozinofília, vzostupy hladiny lipázy a glomerulonefritída. U pacientov liečených ipilimumabom 3 mg/kg + gp100 peptidovou vakcínou v štúdií MDX010-20 boli okrem toho hlásené iritída, hemolytická anémia, vzostupy hladiny amylázy, multiorgánové zlyhanie a pneumonitída. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho syndrómu, serózneho odlúpenia sietnice a neinfekčnej cystitídy (pozri časti 4.2 a 4.8).

Ak sú tieto reakcie závažné (3. alebo 4. stupňa), môžu byť ihneď potrebné vysoké systémové dávky kortikosteroidovej liečby a ukončenie liečby ipilimumabom (pozri časť 4.2). Pri uveitíde, iritíde, seróznom odlúpení sietnice alebo episkleritíde, ktoré súvisia s liečbou ipilimumabom, sa má zvážiť podávanie topických kortikosteroidov vo forme očnej instilácie, ak to bude medicínsky indikované. Prechodná strata zraku sa hlásila u pacientov s očnými zápalmi súvisiacimi s ipilimumabom.

U pacientov liečených ipilimumabom sa v sledovaní po uvedení lieku na trh hlásila rejekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba ipilimumabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejekcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby ipilimumabom v porovnaní s rizikom možnej rejekcie orgánu.

Ipilimumab v monoterapii alebo v kombinácii s inhibítorom PD-1 alebo PD-L1

Hemofagocytyjúca lymfocytóza (HLH) bola pozorovaná pri použití ipilimumabu v monoterapii a pri použití ipilimumabu v kombinácii s inhibítorom PD-1 alebo PD-L1 (vrátane s nivolumabom). Je potrebná opatrnosť v prípade, ak je ipilimumab podávaný v monoterapii alebo v kombinácii s inhibítorom PD-1 alebo PD-L1. Ak je HLH potvrdená, podávanie ipilimumabu alebo ipilimumabu v kombinácii s inhibítorom PD-1 alebo PD-L1 sa má ukončiť a má sa začať s liečbou HLH.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

V klinických skúšaní pri rôznych dávkach a typoch nádorov sa u menej ako 1 % pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom hlásili nasledovné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: pankreatitída, uveitída, demyelinizácia, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odťahujúceho nervu), Guillainov-Barrého syndróm, myasténia gravis, syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis, myastenický syndróm, aseptická meningitída, encefalitída, gastritída, sarkoidóza, duodenitída, myozitída, myokarditída, rabdomyolýza a myelitída. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho syndrómu, serózneho odlúpenia sietnice a neinfekčnej cystitídy (pozri časti 4.2 a 4.8). Prechodná strata zraku sa hlásila u pacientov s očnými zápalmi súvisiacimi s ipilimumabom.

Z dôvodu podozrenia imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa má vykonať zodpovedajúce vyhodnotenie, aby sa potvrdila etiológia alebo aby sa vylúčili iné príčiny. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Po zlepšení sa môže liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť.

Po ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom sa hlásili prípady myotoxicity (myozitída, myokarditída a rabdomyolýza) niektoré so smrteľným následkom. Ak sa u pacienta vyvinú prejavy a príznaky myotoxicity, má sa vykonať dôkladné sledovanie a pacient sa má bez omeškania odoslať špecialistovi na posúdenie a liečbu. Na základe závažnosti myotoxicity sa má podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.2) a má sa začať vhodná liečba.

Diagnóza myokarditídy si vyžaduje vysoký index podozrenia. Pacienti s kardiálnymi alebo kardiopulmonárnymi príznakmi sa majú posúdiť z dôvodu možnej myokarditídy. Ak je podozrenie na myokarditídu, má sa okamžite začať podávať vysoká dávka steroidov (prednizón v dávke 1 až

2 mg/kg/deň alebo metylprednizolón v dávke 1 až 2 mg/kg/deň) a okamžite sa má začať konzultácia na kardiológii so začatím diagnostického vyšetrenia podľa súčasných klinických postupov. Po potvrdení diagnózy myokarditídy sa má podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť alebo natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pri liečbe ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa hlásili prípady syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis (prejavujúceho sa ako prekrytie dvoch alebo všetkých troch stavov), niektoré s fatálnym následkom. Včasná diagnostika a agresívna liečba sú nevyhnutné na riešenie súvisiacej morbidita a rizika mortality.

V prípade syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Liečba kortikosteroidmi sa má začať podľa klinických indikácií.

V prípade syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis 2. stupňa sa má podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi podľa klinických indikácií (pozri časť 4.2). Po zlepšení stavu možno po postupnom znížení dávky kortikosteroidu zvážiť obnovenie podávania ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom. Ak napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu stavu alebo nedôjde k zlepšeniu, dávka kortikosteroidu sa má upraviť podľa klinických indikácií a podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Opatrenia špecifické pre ochorenie

Melanóm

Pacienti s očným melanómom, primárnym CNS melanómom a s aktívnymi metastázami v mozgu neboli zahrnutí do skúšania MDX010-20 (pozri časť 5.1).

Pacienti s očným melanómom neboli do klinického skúšania CA184-169 zahrnutí. Do tejto štúdie však boli zahrnutí pacienti s metastázami v mozgu, ak nemali neurologické symptómy súvisiace s léziami metastáz v mozgu a ak sa u ich nepožadovala alebo nedostávali systémovú liečbu kortikosteroidom 10 dní pred začiatkom liečby ipilimumabom (pozri časť 5.1).

Pacienti s očným melanómom, aktívnymi metastázami v mozgu a s predchádzajúcou liečbou ipilimumabom neboli do pediatrického skúšania CA184070 zaradení (pozri časť 5.1).

Pacienti s očným melanómom, aktívnymi metastázami v mozgu a s predchádzajúcou liečbou látkami zacielenými proti CTLA-4, PD-1, PD-L1, alebo CD137 neboli do pediatrického skúšania CA184178 zaradení (pozri časť 5.1).

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo autoimunitným ochorením a pacienti, ktorí dostali systémové imunosupresíva pred zaradením do štúdie boli z klinických skúšaní s ipilimumabom alebo v kombinácii s nivolumabom vylúčení. Pacienti s okulárnym/uveálnym melanómom boli z klinických skúšaní s melanómom vylúčení. V prípade chýbajúcich údajov sa má u týchto populácií nivolumab použiť s opatrnosťou po starostlivom posúdení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Čo sa týka monoterapie nivolumabom, predĺžené PFS pre kombináciu ipilimumabu s nivolumabom sa je potvrdené iba u pacientov s malou expresiou PD-L1 v nádore. U pacientov s vysokou expresiou PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$) v nádore bolo zlepšenie OS podobné medzi ipilimumabom s nivolumabom a nivolumabom v monoterapii. Pred začatím liečby kombináciou, sa lekárom odporúča starostlivo vyhodnotiť každého pacienta a charakteristiky nádoru so zohľadnením pozorovaných prínosov a toxicity kombinácie v porovnaní s monoterapiou nivolumabom (pozri časti 4.8 a 5.1).

Použitie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom u pacientov s melanómom s rýchlo progredujúcim ochorením.

Pred začatím liečby u pacientov s rýchlo progredujúcim ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom (pozri časť 5.1).

Karcinóm z renálnych buniek

Pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli z klinických skúšaní s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri nedostupnosti údajov sa má v týchto populáciách ipilimumab v kombinácii s nivolumabom používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc, medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, s aktívnymi (neliečenými) metastázami v mozgu, ktorí dostali predchádzajúcu systémovú liečbu z dôvodu pokročilého ochorenia, alebo ktorí mali citlivosť na mutácie EGFR alebo translokácie ALK boli z pivotného klinického skúšania prvej línie liečby NSCLC vyradení (pozri časti 4.5 a 5.1). U starších pacientov (≥ 75 rokov) sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1). U týchto pacientov sa má ipilimumab v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Malígný mezotelióm pleury

Pacienti s nerozvinutým mezoteliómom peritonea, perikardu, semenníkov alebo steny pošvy, intersticiálnym ochorením pľúc, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu a metastázami v mozgu (pokiaľ neboli chirurgicky odstránené alebo liečené stereotaxickou rádioterapiou a boli bez rozvoja do 3 mesiacov pred zaradením do štúdie) boli vylúčení z pivotného skúšania v liečbe prvej línie MPM (pozri časti 4.5 a 5.1). Vzhľadom na chýbajúce údaje sa má ipilimumab v kombinácii s nivolumabom používať v týchto populáciách s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, boli z klinického skúšania s metastatickým CRC s dMMR alebo s MSI-H vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov ipilimumab v kombinácii s nivolumabom používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Karcinóm ezofageálnych skvamóznych buniek

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , akýmkoľvek súbežnými metastázami v mozgu v anamnéze, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s vysokým rizikom krvácania alebo fistuly v dôsledku zjavnej invázie nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti nádoru pažeráka, boli z klinického skúšania s OSCC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov, ipilimumab v kombinácii s nivolumabom alebo chemoterapiou používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

V skúšaní prvej línie liečby OSCC sa po ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s chemoterapiou pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 4 mesiacov. Pred začatím liečby u pacientov s horšími prognostickými znakmi a/alebo agresívnym ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom (pozri časť 5.1).

Hepatocelulárny karcinóm

Pacienti, ktorí mali východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG ≥ 2 , predchádzajúcu transplantáciu pečene, ochorenie pečene v štádiu C podľa Childa-Pugha, anamnézu súbežných

metastáz v mozgu, anamnézu hepatálnej encefalopatie (do 12 mesiacov od randomizácie), klinicky významné ascity, infekciu vírusom HIV alebo aktívnu koinfekciu vírusom hepatitídy B (*hepatitis B virus*, HBV) a vírusom hepatitídy C (*hepatitis C virus*, HCV) alebo vírusom HBV a vírusom hepatitídy D (*hepatitis D virus*, HDV), aktívne autoimunitné ochorenie alebo zdravotné stavy vyžadujúce si systémovú imunosupresiu, boli z klinickej štúdie s HCC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). U pacientov s HCC so štádiom ochorenia B podľa Childa-Pugha sú k dispozícii obmedzené údaje. V týchto populáciách sa má pri absencii údajov ipilimumab v kombinácii s nivolumabom nasledovaný nivolumabom používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s lenvatinibom alebo sorafenibom sa v priebehu 6 mesiacov pozoroval v prípade HCC vyšší počet úmrtí. Vyššie riziko úmrtia sa môže spájať so zlými prognostickými faktormi. Pred začatím liečby ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom u pacientov s horšími prognostickými faktormi musia lekári zvážiť toto riziko.

Pacienti s autoimunitným ochorením

V klinických štúdiách neboli hodnotení pacienti s anamnézou autoimunitného ochorenia (iné ako vitiligo a primerane kontrolovaných endokrinných nedostatkov, ako je hypotyreóza), vrátane tých, ktorí potrebujú systémovú imunosupresívnu liečbu kvôli už existujúcemu aktívnemu autoimunitnému ochoreniu alebo kvôli zachovaniu funkcie štetu po transplantácii orgánu. Ipilimumab je potenciátor T-buniek, ktorý umožňuje imunitnú odpoveď (pozri časť 5.1) a môže ovplyvňovať imunosupresívnu liečbu, následkom čoho je exacerbácia základného ochorenia alebo zvýšené riziko reekcie štetu. Podávaniu ipilimumabu sa treba vyhnúť u pacientov so závažným aktívnym autoimunitným ochorením, pri ktorom je ďalšia aktivácia imunitného systému potenciálne bezprostredne život ohrozujúca. Po dôkladnom zvážení individuálneho potenciálneho rizika a prínosu sa má ipilimumab používať s opatrnosťou u ďalších pacientov s autoimunitnými ochoreniami v anamnéze.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke a 92 mg sodíka v 40 ml injekčnej liekovke, v uvedenom poradí, čo zodpovedá 1,15 % a 4,60 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Treba to vziať do úvahy pri liečbe pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Súbežné podávanie s vemurafenibom

V klinickom skúšaní fázy 1 sa pri súbežnom podávaní ipilimumabu (3 mg/kg) a vemurafenibu (960 mg dvakrát denne alebo 720 mg dvakrát denne) hlásili asymptomatické zvýšenia transamináz (ALT/AST > 5 × ULN) a bilirubínu 3. stupňa (celkový bilirubín > 3 × ULN). Na základe týchto predbežných údajov sa súbežné podávanie ipilimumabu a vemurafenibu neodporúča.

Sekvenčné podávanie s vemurafenibom

2. fáza klinického skúšania s pacientmi s metastatickým melanómom s mutáciou BRAF so sekvenčnou liečbou vemurafenibom, po ktorej sa podávalo 10 mg/kg ipilimumabu preukázala vyšší výskyt 3.+ stupňa kožných nežiaducich reakcií než po podávaní samotného ipilimumabu. Ak sa ipilimumab podáva po predchádzajúcom podaní vemurafenibu, je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sú o používaní ipilimumabu dostupné obmedzené, no nie dlhodobé údaje o bezpečnosti.

U detí mladších ako 12 rokov sú dostupné iba veľmi obmedzené údaje. Preto sa ipilimumab nemá používať u detí mladších ako 12 rokov.

Pred začatím liečby monoterapiou ipilimumabom u dospelých 12 ročných a starších sa lekárom odporúča dôkladne vyhodnotiť každého pacienta so zohľadnením obmedzených dostupných údajov, pozorovaných prínosov a toxicity monoterapie ipilimumabom v pediatrickej populácii (pozri časti 4.8 a 5.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Ipilimumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá nie je metabolizovaná enzýmami (CYP) cytochrómu P450 ani inými enzýmami metabolizujúcimi liečivá.

Štúdia interakcií liečiva ipilimumab podávaného samostatne a v kombinácii s chemoterapiou (dakarbazín alebo paklitaxel/karboplatina) s dospelými sa vykonala na zhodnotenie interakcií s izozýmami CYP (predovšetkým CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 a CYP3A4) u pacientov s predtým neliečeným pokročilým melanómom. Medzi ipilimumabom a paklitaxelom/karboplatinou, dakarbazínom alebo jeho metabolitom, 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC) sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie liečivo–liečivo.

Iné formy interakcie

Kortikosteroidy

Treba sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov pred začiatkom liečby ipilimumabom, keďže môžu ovplyvniť farmakodynamickú aktivitu a účinnosť ipilimumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby ipilimumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Použitie systémových kortikosteroidov po začatí liečby ipilimumabom zrejme nezoslabuje účinnosť ipilimumabu.

Antikoagulanciá

Je známe, že použitie antikoagulancií zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania. Pretože gastrointestinálne krvácanie je nežiaduca reakcia pri ipilimumabe (pozri časť 4.8), pacienti, ktorí potrebujú súbežnú antikoagulačnú liečbu, sa majú dôkladne sledovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití ipilimumabu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ľudský IgG1 prechádza placentárnou bariérou. Potenciálne riziko liečby u vyvíjajúceho sa plodu nie je známe. YERVOY sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevažuje nad možným rizikom.

Dojčenie

V mlieku samíc ázijských opíc makakov liečených počas gravidity sa dokázala prítomnosť veľmi nízkych hladín ipilimumabu. Nie je známe, či sa ipilimumab vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie IgG do ľudského mlieka je celkovo obmedzené a IgG majú nízku perorálnu biologickú dostupnosť. Neočakáva sa významná systémová expozícia dojčat'a ani žiadne účinky na dojčeného novorodenca/dojča. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčiat sa musí urobiť rozhodnutie, či sa má ukončiť dojčenie alebo sa má ukončiť liečba YERVOYOM, po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby YERVOYOM pre ženu.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie hodnotiace vplyv ipilimumabu na fertilitu. Preto je vplyv ipilimumabu na mužskú a ženskú fertilitu neznámy.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

YERVOY má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie ako únava (pozri časť 4.8) majú byť pacienti upozornení na to, aby boli obozretní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pokiaľ si nie sú istí, že na nich ipilimumab nepôsobí nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Ipilimumab v monoterapii (pozri časť 4.2)

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Ipilimumab bol podávaný približne 10 000 pacientom v klinickom programe, hodnotiacom jeho použitie v rôznych dávkach a pri rôznych typoch nádorov. Pokiaľ to nie je inak špecifikované, údaje uvedené nižšie zobrazujú expozíciu ipilimumabu v dávke 3 mg/kg v klinických štúdiách melanómu. V štúdiu fázy 3, MDX010-20 (pozri časť 5.1) boli pacientom podané v priemere 4 dávky (rozmedzie 1 – 4).

Ipilimumab je najčastejšie spájaný s nežiaducimi reakciami, ktoré sú následkom zvýšenej alebo nadmernej aktivity imunitného systému. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, sa upravila po začatí náležitej medikamentózneho liečby alebo ukončení liečby ipilimumabom (liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií si pozrite v časti 4.4).

U pacientov, ktorým bola podávaná dávka 3 mg/kg ipilimumabu v monoterapii v štúdiu MDX010-20, boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$ pacientov) hnačka, vyrážka, pruritus, únava, nauzea, vracanie, znížená chuť do jedla a bolesť brucha. Väčšina z nich bola mierna až stredne závažná (1. alebo 2. stupňa). Liečba ipilimumabom bola kvôli nežiaducim reakciám ukončená u 10 % pacientov.

b. Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s pokročilým melanómom, ktorí boli liečení ipilimumabom 3 mg/kg v klinických skúšaniach ($n = 767$) a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Výskyt imunitne podmienených nežiaducich reakcií u pacientov s pozitívnym nálezom antigénu HLA-A2*0201, ktorí boli liečení ipilimumabom v štúdiu MDX010-20, bol podobný ako výskyt pozorovaný v celkovom klinickom programe.

Bezpečnostný profil ipilimumabu v dávke 3 mg/kg u pacientov predtým neliečených chemoterapiou, zhromaždených z klinických skúšaní 2. a 3. fázy ($N = 75$; liečených), u pacientov predtým neliečených v dvoch retrospektívnych observačných štúdiách ($N = 273$ a $N = 157$) a v CA184-169 ($N = 362$) bol podobný tomu, ktorý sa zistil pri predtým liečenom pokročilom melanóme.

Bezpečnostné údaje u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom liečených ipilimumabom (v dávke 3 mg/kg s minimálnym následným sledovaním 3 roky) a zaradených do multinárodnej, prospektívnej, observačnej štúdie CA184143 ($N = 1\,151$) boli podobné tým, ktoré sa hlásili v klinických skúšaniach s ipilimumabom pri pokročilom melanóme.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie u pacientov s pokročilým melanómom liečených ipilimumabom 3 mg/kg^a

Infekcie a nákazy	
Časté	sepsa ^b , infekcia močových ciest, infekcia dýchacích ciest
Menej časté	septický šok ^b , pneumónia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté	bolesť v mieste nádoru
Menej časté	paraneoplastický syndróm
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia, lymfopénia, trombocytopénia, neutropénia
Menej časté	hemolytická anémia ^b , eozinofília
Neznáme	hemofagocytová lymfohistiocytóza ^e
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivenosť
Veľmi zriedkavé	anafylaktická reakcia
Neznáme	rejekcia transplantovaného solídneho orgánu ^e
Poruchy endokrinného systému	
Časté	hypopituitarizmus (vrátane hypofyzitídy) ^c , hypotyreóza ^c
Menej časté	adrenálna insuficiencia ^c , sekundárna adrenokortikálna insuficiencia ^d , hypertyreóza ^c , hypogonádizmus
Zriedkavé	autoimunitná tyreoiditída ^d , tyreoiditída ^d
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Časté	dehydratácia, hypokaliémia, úbytok telesnej hmotnosti, hyponatriémia
Menej časté	alkalóza, hypofosfatémia, syndróm z rozpadu nádoru, hypokalcémia ^d
Zriedkavé	diabetes mellitus 1. typu (vrátane diabetickej ketoacidózy) ^h
Psychické poruchy	
Časté	stav zmätenosti, depresia
Menej časté	zmeny mentálneho stavu, znížené libido
Poruchy nervového systému	
Časté	periférna senzorická neuropatia, závraty, bolesť hlavy, letargia, kraniálna neuropatia, edém mozgu, periférna neuropatia
Menej časté	Guillainov-Barrého syndróm ^{b,c} , meningitída (aseptická), autoimunitná centrálna neuropatia (encefalitída) ^d , synkopa, ataxia, tremor, myoklónia, dyzartria
Zriedkavé	myasténia gravis ^d
Neznáme	myelitída
Poruchy oka	
Časté	rozmazané videnie, bolesť oka
Menej časté	uveitída ^c , krvácanie do sklovca, iritída ^c , opuch oka ^d , blefaritída ^d , znížená zraková ostrosť, pocit cudzieho telieska v oku, konjunktivitída
Zriedkavé	Vogtov–Koyanagiho–Haradov syndróm ^e , serózne odlúpenie sietnice
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	arytmia, atriálna fibrilácia
Poruchy ciev	
Časté	hypotenzia, sčervenenie tváre, návaly tepla
Menej časté	vaskulitída, angiopatia ^b , periférna ischémia, ortostatická hypotenzia
Zriedkavé	temporálna arteritída ^d

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	dyspnoe, kašeľ, alergická rinitída
Menej časté	zlyhanie dýchania, syndróm akútnej dychovej tiesne ^b , infiltrácia pľúc, pľúcny edém, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka ^c , vracanie, nauzea, zápcha, bolesť brucha
Časté	gastrointestinálne krvácanie, kolitída ^{b,c} , gastroezofágová refluxná choroba, zápal sliznice ^d , gastroenteritída, stomatitída
Menej časté	perforácia gastrointestinálneho traktu ^{b,c} , perforácia hrubého čreva ^{b,c} , perforácia čreva ^{b,c} , peritonitída ^b , divertikulitída, pankreatitída, enterokolitída, žalúdočný vred, vred v hrubom čreve, ezofagitída, ileus ^d , proktitída ^d
Zriedkavé	exokrinná pankreatická insuficiencia, celiakia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	porucha funkcie pečene
Menej časté	zlyhanie pečene ^{b,c} , hepatitída, hepatomegália, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka ^c , pruritus ^c
Časté	dermatitída, erytém, vitiligo, urtikária, ekzém ^d , alopecia, nočné potenie, suchosť kože
Menej časté	toxická epidermálna nekrolýza ^{b,c} , leukocytoklastická vaskulitída, olupovanie kože, zmeny farby vlasov ^d
Zriedkavé	multiformný erytém ^d , psoriáza ^d , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) ^d
Neznáme	pemfigoid
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^f
Časté	artralgia, myalgia, svalové kŕče, artritída
Menej časté	polymyalgia rheumatica, myozitída ^d , svalová slabosť ^d
Zriedkavé	polymyozitída ^d
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zlyhanie obličiek ^b
Menej časté	glomerulonefritída ^c , autoimunitná nefritída ^d , acidóza obličkových tubulov, hematúria ^d , neinfekčná cystitída ^g , proteinúria ^d
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, reakcia v mieste vpichu, pyrexia, edém, bolesť
Časté	triaška, asténia, ochorenie podobné chrípke ^d
Menej časté	multiorgánové zlyhanie ^{b,c} , syndróm systémovej zápalovej odpovede ^d , reakcia súvisiaca s infúziou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^c , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^c , zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi ^d , zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina lipázy ^c
Menej časté	zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy ^d , zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, znížená hladina kortizolu v krvi, znížená hladina kortikotropínu v krvi, zvýšená hladina amylázy v krvi ^c , pozitívne antinukleárne protilátky ^d , znížená hladina testosterónu v krvi
Zriedkavé	znížená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi ^d , znížená hladina tyroxínu ^d , neobvyklá hladina prolaktínu v krvi ^d

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 6 sa nemusia úplne pripisovať ipilimumabu, ale môžu obsahovať prejavy základného ochorenia.

^a Frekvencie sú založené na zhromaždených údajoch z 9 klinických štúdií skúmajúcich dávku ipilimumabu 3 mg/kg pri melanóme.

^b Vráťane smrteľného konca.

- c Ďalšie informácie o týchto potenciálne zápalových nežiaducich reakciách sú uvedené v „Opise vybraných nežiaducich reakcií“ a v časti 4.4. Údaje uvedené v tých častiach zobrazujú predovšetkým skúsenosti zo štúdie fázy 3, MDX010-20.
- d Údaje mimo rámca 9 dokončených klinických skúšaní s melanómom boli zaradené do stanovených frekvencií.
- e Udalosť po uvedení lieku na trh (pozri tiež časť 4.4).
- f Bolesť kostrového svalstva je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kosti, bolesť kostrového svalstva na hrudi, problémy s kostrovým svalstvom, myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine a bolesť miechy.
- g Hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.
- h Diabetes mellitus 1. typu, ktorý sa môže spájať s diabetickou ketoacidózou.

U pacientov, ktorým boli podávané iné dávky (buď < alebo > 3 mg/kg) ipilimumabu v klinických štúdiách melanómu, boli hlásené ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré nie sú uvedené v tabuľke 6. Tieto ďalšie reakcie sa vyskytovali s frekvenciou < 1 % pokiaľ nie je uvedené inak: meningizmus, myokarditída, perikardiálna efúzia, kardiomyopatia, autoimunitná hepatitída, nodózný erytém, autoimunitná pankreatitída, hyperpituitarizmus, hypoparatyreóza, infekčná peritonitída, episkleritída, skleritída, Raynaudov fenomén, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, syndróm uvoľnenia cytokínov, sarkoidóza, znížená hladina gonádotropínu v krvi, leukopénia, polycytémia, lymfocytóza, okulárna myozitída a neurosenzorická hypoakúzia.

Celkový bezpečnostný profil ipilimumabu v dávke 3 mg/kg v klinickom skúšaní CA184-169 (N = 362) bol zhodný s tým, ktorý sa preukázal pre ipilimumab u pacientov liečených na pokročilý melanóm.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) (pozri časť 4.2)

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Ak sa ipilimumab podáva v kombinácii, pred začatím liečby si prečítajte SPC iných terapeutických látok. Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnostného profilu iných terapeutických látok používaných v kombinácii s ipilimumabom nájdete v príslušnom SPC.

V spojenom súbore údajov o ipilimumabe podávanom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) pri rôznych typoch nádorov (n = 2 626) s minimálnym následným sledovaním v rozmedzí od 6 do 47 mesiacov boli najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) únava (47 %), hnačka (35 %), vyrážka (37 %), nevoľnosť (27 %), pruritus (29 %), muskuloskeletálna bolesť (26 %), pyrexia (23 %), znížená chuť do jedla (22 %), kašeľ (21 %), bolesť brucha (18 %), vracanie (18 %), zápcha (18 %), artralgia (18 %), dyspnoe (17 %), hypotyreóza (16 %), bolesť hlavy (15 %), infekcia horných dýchacích ciest (13 %), edém (13 %) a závrat (10 %). Výskyt nežiaducich reakcií 3. - 5. stupňa bol 66 % po ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej), pričom skúšanému liečivu bolo pripísané 1,0 % smrteľných nežiaducich reakcií. U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg sa pri melanóme hlásila únava (62 %), vyrážka (57 %), hnačka (52 %), nevoľnosť (42 %), pruritus (40 %), pyrexia (36 %) a bolesť hlavy (26 %) s mierou výskytu vyššou o $\geq 10\%$ v porovnaní s mierami výskytu hlásenými v spojenom súbore údajov o ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej). U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 360 mg a chemoterapiou sa pri NSCLC hlásila anémia (32 %) a neutropénia (15 %) s mierou výskytu vyššou o $\geq 10\%$ v porovnaní s mierami výskytu hlásenými v spojenom súbore údajov o ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej).

b. Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v spojenom súbore údajov u pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) (n = 2 626) a z obdobia po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke 7. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie pri ipilimumabe v kombinácii s inými terapeutickými látkami

Kombinácia s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	pneumónia, bronchitída, konjunktivitída
Zriedkavé	aseptická meningitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia ^{b,i} , trombocytopénia ^b , leukopénia ^b , lymfopénia ^b , neutropénia ^b
Časté	eozinofília
Menej časté	febrilná neutropénia
Neznáme	hemofagocytová lymfohistiocytóza
Poruchy imunitného systému	
Časté	reakcie súvisiace s infúziou (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov), precitlivenosť
Zriedkavé	sarkoidóza
Neznáme	reakcia transplantovaného solídneho orgánu ^f
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza, tyreoiditída, nedostatočnosť nadobličiek, hypofyzitída, hypopituitarizmus, diabetes mellitus
Menej časté	diabetická ketoacidóza
Zriedkavé	hypoparatyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hyperglykémia ^b , hypoglykémia ^b
Časté	dehydratácia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, úbytok telesnej hmotnosti
Menej časté	metabolická acidóza
Neznáme	syndróm spôsobený rozpadom nádoru ^g
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	závrat, periférna neuropatia
Menej časté	polyneuropatia, ochrnutie lýtkového nervu, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odťahujúceho nervu), encefalitída, myasténia gravis, syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis ^k
Zriedkavé	Guillainov-Barrého syndróm, neuritída, myelitída (vrátane transverzálnej myelitídy)
Poruchy oka	
Časté	rozmazané videnie, suché oko
Menej časté	uveitída, episkleritída
Zriedkavé	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, serózne odlúpenie sietnice
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	tachykardia, atriálna fibrilácia
Menej časté	myokarditída ^a , arytmia (vrátane ventrikulárnej arytmie) ^a , bradykardia
Neznáme	perikardiálne ochorenia ^h
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	kašeľ, dyspnoe
Časté	pneumonitída ^a , pľúcna embólia ^a , pleurálna efúzia

Kombinácia s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha, zápcha
Časté	kolitída ^a , pankreatitída, stomatitída, gastritída, sucho v ústach
Menej časté	duodenitída
Zriedkavé	perforácia čreva ^a , exokrinná pankreatická insuficiencia, celiakia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka ^c , svrbenie
Časté	alopécia, vitiligo, urtikária, suchá koža, erytém
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, psoriáza, iné lišajové ochorenia ^j
Zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza ^{a,d} , sklerotický lišaj
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^e , artralgia
Časté	svalové kŕče, svalová slabosť, artritída
Menej časté	reumatická polymyalgia, myopatia, myozitída (vrátane polymyozitídy) ^a
Zriedkavé	spondyloartropatia, Sjogrenov syndróm, rabdomyolýza ^a
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zlyhanie obličiek (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ^a
Menej časté	tubulointersticiálna nefritída, zápal obličiek
Zriedkavé	neinfekčná cystitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, pyrexia, edém (vrátane periférneho edému)
Časté	bolesť na hrudi, bolesť, triaška
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy ^b , zvýšená AST ^b , zvýšená hladina ALT ^b , zvýšený celkový bilirubín ^b , zvýšená hladina kreatinínu ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hyponatriémia ^b , hyperkaliémia ^b , hypokaliémia ^b , hyperkalcémia ^b , hypokalcémia ^b
Časté	hypernatriémia ^b , hypermagneziémia ^b , zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 7 nemusia byť úplne pripisované samotnému ipilimumabu alebo ipilimumabu v kombinácii s inými terapeutickými látkami, ale môže k nim prispievať základné ochorenie alebo liek používaný v kombinácii.

^a V ukončených alebo prebiehajúcich klinických štúdiách sa hlásili smrteľné prípady.

^b Frekvencie laboratórnych parametrov vyjadrujú podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo zhoršenie v laboratórnych vyšetreniach oproti východiskovým hodnotám. Pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií; Laboratórne abnormality“.

^c Vyrážka je kompozitný názov, ktorý zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, svrbivú vyrážku, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, papuloskvamóznú vyrážku, vezikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, atopickú dermatitídu, bulóznou dermatitídu, exfoliatívnu dermatitídu, psoriáziformnú dermatitídu, liekovú vyrážku, nodulárnu vyrážku a pemfigoid.

^d Hlásené aj v štúdiách mimo spojeného súboru údajov. Frekvencia sa zakladá na expozícii v rámci programu.

^e Muskuloskeletálna bolesť je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi, muskuloskeletálny diskomfort, myalgiu, interkostálnu myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine a bolesť chrbtice.

^f Udalosť po uvedení lieku na trh (pozri tiež časť 4.4).

^g Hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

^h Perikardiálne ochorenia je kompozitný názov, ktorý zahŕňa perikarditídu, perikardiálnu efúziu, kardiálnu tamponádu a Dresslerov syndróm.

ⁱ Anémia je kompozitný názov, ktorý okrem iného zahŕňa hemolytickú anémiu a autoimunitnú anémiu, zníženú hladinu hemoglobínu, anémiu z nedostatku železa a znížený počet červených krviniek.

^j Lišajové ochorenia je kompozitný názov, ktorý zahŕňa lišajníkovú keratózu a *lichen planus*.

^k Hlásili sa prípady syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis (prejavujúceho sa ako prekrytie dvoch alebo všetkých troch stavov), niektoré s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem miest v texte, kde je to vyznačené, sa údaje súvisiace s monoterapiou ipilimumabom týkajú pacientov, ktorým bol podávaný buď ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii (n = 131), alebo ipilimumab 3 mg/kg v kombinácii s gp100 (n = 380) v štúdii fázy 3 zaoberajúcej sa pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom (MDX010-20, pozri časť 5.1).

Ipilimumab v kombinácii sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Vo väčšine prípadov imunitne podmienené nežiaduce reakcie odznali po vhodnej medicínskej liečbe. Trvalé ukončenie liečby bolo vo všeobecnosti potrebné u väčšej časti pacientov, ktorí dostávali ipilimumab v kombinácii s nivolumabom ako u tých, ktorí dostávali monoterapiu nivolumabom. V tabuľke 8 sú uvedené percentá pacientov s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami, ktorí natrvalo ukončili liečbu. Navyše, u pacientov, u ktorých sa vyskytla udalosť, sú v tabuľke 8 uvedené percentá pacientov, u ktorých sa požadovali vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúca minimálne 40 mg prednizónu denne). Postupy liečby týchto nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Tabuľka 8: Imunitne podmienené nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby alebo vyžadujúce si vysokú dávku kortikosteroidov

	Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) %
Imunitne podmienená nežiaduca reakcia vedúca k trvalému ukončeniu liečby	
Pneumonitída	2,1
Kolitída	6
Hepatidída	5
Nefritída a dysfunkcia obličiek	1,1
Endokrinopatie	2,2
Koža	1,0
Precitlivenosť/Infúzna reakcia	0,3
Imunitne podmienená nežiaduca reakcia vyžadujúca si vysokú dávku kortikosteroidov^{a,b}	
Pneumonitída	59
Kolitída	32
Hepatidída	39
Nefritída a dysfunkcia obličiek	27
Endokrinopatie	18
Koža	8
Precitlivenosť/Infúzna reakcia	18

^a zodpovedá minimálne 40 mg prednizónu denne

^b frekvencie sa zakladajú na počte pacientov, u ktorých sa vyskytli imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Imunitne podmienené gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Ipilimumab je spájaný so závažnými imunitne podmienenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami. Smrteľné prípady následkom perforácie gastrointestinálneho traktu boli hlásené u < 1 % pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v kombinácii s gp100.

V skupine s ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii bola hnačka akejkoľvek závažnosti hlásená u 27 % a kolitída akejkoľvek závažnosti u 8 %. Frekvencia výskytu závažnej (3. alebo 4. stupňa) hnačky a závažnej (3. alebo 4. stupňa) kolitídy bola jednotlivo 5 %. Medián doby do vzniku závažných alebo smrteľných (3. až 5. stupňa) imunitne podmienených gastrointestinálnych nežiaducich reakcií bol 8 týždňov (rozmedzie 5 až 13 týždňov) od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní liečby špecifikovaných protokolom došlo k úprave stavu (definovanom ako zlepšenie stavu na mierny [1. stupeň] alebo ešte nižší stupeň závažnosti alebo na stupeň závažnosti pred liečbou) vo väčšine prípadov (90 %), pričom medián času od vzniku nežiaducich účinkov po ich úpravu bol 4 týždne

(rozmedzie 0,6 až 22 týždňov). V klinických štúdiách bola imunitne podmienená kolitída spojená s preukázaným zápalom slizníc, s vredmi alebo bez nich, a s infiltráciou lymfocytmi a neutrofilmi.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia hnačky alebo kolitídy 26,0 % (682/2 626). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 8,1 % (212/2 626), 3. stupňa u 6,4 % (167/2 626) a 4. stupňa u 0,2 % (4/2 626) pacientov. U dvoch pacientov (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 0,0 -48,9). K vyriešeniu došlo u 618 pacientov (91 %) s mediánom času do vyriešenia 2,9 týždňov (rozsah: 0,1 -170,0⁺). U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg bola pri melanóme incidencia hnačky alebo kolitídy 46,7 %, vrátane prípadov 2. stupňa (13,6 %), 3. stupňa (15,8 %) a 4. stupňa (0,4 %).

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc 6,0 % (157/2 626). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 3,0 % (78/2 626), 3. stupňa u 1,0 % (27/2 626) a 4. stupňa u 0,3 % (8/2 626) pacientov. U štyroch pacientov (0,2 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 2,7 mesiacov (rozsah: 0,1 -56,8). K vyriešeniu došlo u 129 pacientov (82,2 %) s mediánom času do vyriešenia 6,1 týždňov (rozsah: 0,1⁺ - 149,3⁺).

Imunitne podmienená hepatotoxicita

Ipilimumab je spájaný so závažnou imunitne podmienenou hepatotoxicitou. Smrteľné zlyhanie pečene bolo hlásené u < 1 % pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v monoterapii.

Vzostupy hodnôt AST akejkoľvek závažnosti boli hlásené u 1 % pacientov a vzostupy hodnôt ALT akejkoľvek závažnosti u 2 % pacientov. Hlásené neboli žiadne prípady závažného (3. alebo 4. stupňa) vzostupu hodnôt AST alebo ALT. Doba do vzniku stredne závažnej až závažnej alebo smrteľnej (2. – 5. stupňa) imunitne podmienenej hepatotoxicity sa pohybovala od 3 do 9 týždňov od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní pre liečbu špecifikovaných protokolom sa doba do úpravy stavu pohybovala od 0,7 do 2 týždňov. V klinických štúdiách preukázali biopsie pečene vykonané u pacientov, ktorí mali imunitne podmienenú hepatotoxicitu, prítomnosť akútneho zápalu (neutrofily, lymfocyty a makrofágy).

U pacientov, ktorí dostávali ipilimumab vo vyšších dávkach než sú odporúčané dávky v kombinácii s dakarbazínom, sa vyskytla imunitne podmienená hepatotoxicita častejšie než u pacientov, ktorí dostávali monoterapiu ipilimumabom 3 mg/kg.

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 21,2 % (556/2 626). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 5,0 % (132/2 626), 3. stupňa u 8,3 % (218/2 626) a 4. stupňa u 1,3 % (34/2 626) pacientov. U siedmich pacientov (0,3 %) sa zaznamenal fatálny následok. Medián času do nástupu bol 1,5 mesiaca (rozsah: 0,0 - 36,6). K vyriešeniu došlo u 482 pacientov (87,0 %) s mediánom času do vyriešenia 5,9 týždňov (rozsah: 0,1 - 175,9⁺). U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg bola pri melanóme incidencia abnormalít testov funkcie pečene 30,1 %, vrátane prípadov 2. stupňa (6,9 %), 3. stupňa (15,8 %) a 4. stupňa (1,8 %). U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg bola v prípade HCC incidencia abnormalít testov funkcie pečene 34,3 % vrátane prípadov 2. stupňa (8,4 %), 3. stupňa (14,2 %) a 4. stupňa (2,7 %).

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Ipilimumab je spájaný so závažnými kožnými nežiaducimi reakciami, ktorá môže byť imunitne podmienená. Smrteľná toxická epidermálna nekrolýza (vrátane SJS) bola hlásená u < 1 % pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab v dávke 3 mg/kg v kombinácii s gp100 (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách a počas používania po uvedení ipilimumabu na trh sa zriedkavo hlásila lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS). Počas používania po uvedení lieku na trh sa hlásili náhodné prípady pemfigoidu.

V skupine s ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii boli vyrážka a pruritus akejkolvek závažnosti hlásené jednotlivo u 26 % pacientov. Vyrážka a pruritus vyvolané ipilimumabom boli prevažne mierne (1. stupňa) alebo stredne závažné (2. stupňa) a reagovali na symptomatickú liečbu. Medián doby do vzniku stredne závažných až závažných alebo smrteľných (2. až 5. stupňa) kožných nežiaducich reakcií bol 3 týždne (rozmedzie 0,9 až 16 týždňov) od začiatku liečby. Pri použití odporúčaní pre liečbu špecifikovaných protokolom došlo k úprave stavu vo väčšine prípadov (87 %), pričom medián doby od vzniku nežiaducich účinkov po ich úpravu bol 5 týždňov (rozmedzie 0,6 až 29 týždňov).

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia vyrážky 46,1 % (1 210/2 626). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 14,3 % (375/2 626), 3. stupňa u 4,6 % (120/2 626) a 4. stupňa u 0,1 % (3/2 626) pacientov. Medián času do nástupu bol 0,7 mesiaca (rozsah: 0,0 - 33,8). K vyriešeniu došlo u 843 pacientov (70 %) s mediánom času do vyriešenia 12,1 týždňov (rozsah: 0,1 - 268,7⁺). U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg bola pri melanóme incidencia vyrážky 65,2 %, vrátane 2. stupňa (20,3 %) a 3. stupňa (7,8 %).

Imunitne podmienené neurologické nežiaduce reakcie

Ipilimumab je spájaný so závažnými imunitne podmienenými neurologickými nežiaducimi reakciami. Smrteľný Guillainov-Barrého syndróm bol hlásený u < 1 % pacientov, ktorým bol podávaný ipilimumab 3 mg/kg v kombinácii s gp100. Príznaky podobné myasténii gravis boli taktiež hlásené u < 1 % pacientov, ktorým boli podávané vyššie dávky ipilimumabu v klinických štúdiách.

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia nefritídy alebo renálnej dysfunkcie 5,4 % (141/2 626). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 2,0 % (52/2 626), 3. stupňa u 0,8 % (21/2 626) a 4. stupňa u 0,4 % (11/2 626) pacientov. U dvoch pacientov (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 2,6 mesiacov (rozsah: 0,0 - 34,8). K vyriešeniu došlo u 110 pacientov (78,0 %) s mediánom času do vyriešenia 5,9 týždňov (rozsah: 0,1 - 172,1⁺).

Imunitne podmienená endokrinopatia

V skupine s ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii bol hypopituitarizmus akejkolvek závažnosti hlásený u 4 % pacientov. Adrenálna insuficiencia, hypertyreóza a hypotyreóza akejkolvek závažnosti boli hlásené jednotlivo u 2 % pacientov. Frekvencia výskytu závažného (3. alebo 4. stupňa) hypopituitarizmu bola hlásená u 3 % pacientov. Doba do vzniku stredne závažnej až veľmi závažnej (2. až 4. stupňa) imunitne podmienenej endokrinopatie sa pohybovala od 7 do takmer 20 týždňov od začiatku liečby. Imunitne podmienená endokrinopatia pozorovaná v klinických štúdiách bola zvyčajne kontrolovaná hormonálnou substitučnou liečbou.

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia ochorení štítnej žľazy 23,2 % (608/2 626). Ochorenia štítnej žľazy 2. stupňa sa hlásili u 12,7 % (333/2 626) a 3. stupňa u 1,0 % (27/2 626) pacientov. Hypofyzitída (vrátane lymfocytárnej hypofyzitídy) 2. stupňa sa vyskytla u 1,9 % (49/2 626) a 3. stupňa u 1,5 % (40/2 626) pacientov. Hypopituitarizmus 2. stupňa sa vyskytol u 0,6 % (16/2 626) a 3. stupňa u 0,5 % (13/2 626) pacientov. Nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej nedostatočnosti, akútnej adrenokortikálnej nedostatočnosti, zníženého kortikotropínu v krvi a imunitne podmienenej nedostatočnosti nadobličiek) 2. stupňa sa vyskytla u 2,7 % (72/2 626), 3. stupňa u 1,6 % (43/2 626) a 4. stupňa u 0,2 % (4/2 626) pacientov. Diabetes mellitus (vrátane diabetu mellitus 1. typu a diabetickéj ketoacidózy) 1. stupňa sa vyskytol u < 0,1 % (1/2 626), 2. stupňa u 0,3 % (8/2 626), 3. stupňa u 0,3 % (7/2 626) a 4. stupňa u 0,2 % (6/2 626) pacientov. Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 2,1 mesiacov (rozsah: 0,0 - 28,1). K vyriešeniu došlo u 297 pacientov (40,0 %). Čas do vyriešenia bol v rozmedzí od 0,3 do 257,1⁺ týždňov.

Reakcie na infúziu

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 4,5 % (118/2 626). Prípady 1. stupňa sa

hlásili u 1,9 % (49/2 626), 2. stupňa u 2,4 % (62/2 626), 3. stupňa u 0,2 % (6/2 626) a 4. stupňa u < 0,1 % (1/2 626) pacientov. U pacientov s MPM liečených ipilimumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom dávke 3 mg/kg bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 12 %.

Imunogenita

U menej ako 2 % pacientov s pokročilým melanómom, ktorí sa liečili ipilimumabom v klinických skúšaních 2. a 3. fázy sa vyvinuli protilátky proti ipilimumabu. Ani jeden nemal precitlivenosť súvisiacu s podaním infúzie alebo periinfúzie ani anafylaktické reakcie. Neutralizujúce protilátky proti ipilimumabu neboli detegované. Celkovo sa nepozorovala žiadna zjavná súvislosť medzi vývojom protilátok a nežiaducimi reakciami.

U pacientov, ktorí sa liečili ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti ipilimumabu bola incidencia protilátok proti ipilimumabu v rozsahu od 6,3 do 13,7 %. Neutralizujúce protilátky proti ipilimumabu boli v rozsahu od 0 do 0,4 %. U pacientov, ktorí sa liečili ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti ipilimumabu alebo neutralizujúcich protilátok proti ipilimumabu bola incidencia protilátok proti ipilimumabu 7,5 % a neutralizujúcich protilátok proti ipilimumabu bola 1,6 %. U pacientov hodnotených na prítomnosť protilátok proti nivolumabu bola incidencia protilátok proti nivolumabu 26 % pri nivolumabe v dávke 3 mg/kg a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne, 24,9 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov, 37,8 % po nivolumabe v dávke 1 mg/kg a ipilimumabe v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne a 33,8 % po nivolumabe v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a chemoterapiou. Incidencia protilátok proti nivolumabu bola 0,8 % pri nivolumabe v dávke 3 mg/kg a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne, 1,5 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov, 4,6 % po nivolumabe v dávke 1 mg/kg a ipilimumabe v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne a 2,6 % po nivolumabe v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a chemoterapiou.

Ak sa podával v kombinácii s nivolumabom, CL ipilimumabu sa v prítomnosti protilátok proti ipilimumabu nezmenil a nezistil sa žiaden dôkaz zmeneného profilu toxicity.

Laboratórne abnormality

U pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu laboratórnych abnormalít na 3. alebo 4. stupeň od východiskového stavu nasledovný: 4,8 % z dôvodu anémie; 1,8 % z dôvodu trombocytopenie; 2,2 % z dôvodu leukopénie; 6,9 % z dôvodu lymfopénie; 3,3 % z dôvodu neutropénie; 2,7 % z dôvodu zvýšenej alkalické fosfatázy; 9,8 % z dôvodu zvýšenej AST; 9,3 % z dôvodu zvýšenej ALT; 2,3 % z dôvodu zvýšeného celkového bilirubínu; 1,8 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu; 1,4 % z dôvodu hypoalbuminémie; 7,1 % z dôvodu hyperglykémie; 0,7 % z dôvodu hypoglykémie; 7,8 % z dôvodu zvýšenej amylázy; 16,3 % z dôvodu zvýšenej lipázy; 0,8 % z dôvodu hypokalcémie, 0,2 % z dôvodu hypernatriémie, 0,8 % z dôvodu hyperkalciémie, 2,0 % z dôvodu hyperkaliémie, 0,8 % z dôvodu hypermagneziémie, 0,4 % z dôvodu hypomagneziémie, 3,0 % z dôvodu hypokaliémie a 8,7 % z dôvodu hyponatriémie.

U pacientov liečených ipilimumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg bol pri melanóme vyšší podiel pacientov (15,3 %), u ktorých došlo k zhoršeniu zvýšenej ALT na 3. alebo 4. stupeň od východiskového stavu.

Pediatrická populácia

Ipilimumab ako monoterapia

U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa nehlásili žiadne nové nežiaduce reakcie.

V štúdiu CA184070 sa hlásili imunitne podmienené nežiaduce reakcie (immune related adverse reactions, irAR) ≥ 3 . stupňa u jedného pacienta vo veku 12 rokov a staršieho, ktorý sa liečil

ipilimumabom v dávke 3 mg/kg. U dvoch (25,0 %) z 8 pacientov liečených dávkou 5 mg/kg a u 1 (11,1 %) z 9 pacientov liečených dávkou 10 mg/kg sa hlásili udalosti 3.–4. stupňa. Ani jedna z týchto udalostí nebola smrteľná. Typy irARs boli zhodné tými, ktoré sa vyskytli u dospelých s najčastejšie hlásenými irARs vo všetkých skupinách v kategóriách gastrointestinálne udalosti (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] a 44,4 % [10 mg/kg]), udalosti funkcie pečene (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) a kožné udalosti (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). V tejto štúdii sa nepozorovali žiadne nové alebo neočakávané irARs. U dospelých a v pediatrickej populácii neboli viditeľné žiadne rozdiely v spektre hlásených irARs.

V štúdii CA184178 sa nepozorovali žiadne nové alebo neočakávané irARs a pozorované irARs boli podobné vo frekvencii, intenzite a mieste orgánu ako tie, ktoré sa hlásili v štúdiách s dospelými. U dvoch pacientov v skupine s dávkou 10 mg/kg sa v štúdii vyskytol 1. stupeň a 3. stupeň endokrinnnej irAR hyperglykémie. Nehlásili sa žiadne iné endokrinné abnormality.

Súhrn nežiaducich udalostí u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ako aj u dospelých je uvedený v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Súhrn nežiaducich udalostí po až štyroch dávkach 3, 5 a 10 mg/kg, všetci liečení pacienti

	Počet pacientov (%)						
	Vek ≥ 12 až 21 rokov			Vek 12 až < 18 rokov		Dospelí	
	Pokročilý melanóm a nemelanómový solídny nádor			Pokročilý melanóm		Pokročilý melanóm	
	CA184070			CA184178		CA184004/ 022 súhrnne	CA184004/ 007/008/022 súhrnne
	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
Všetky úmrtia, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Úmrtia súvisiace s liečbou, 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 súvisiace s liečbou, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AEs vedúce k ukončeniu liečby skúšaným liečivom, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AEs súvisiace s liečbou vedúce k ukončeniu liečby skúšaný liečivom, 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)
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AEs súvisiace s liečivom, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 pre CA184070, v.19.0 pre CA184178 a V.12.1 pre súhrn bezpečnosti dospelých. NA = nehodnotené
U dospelých sú v tejto tabuľke hlásené úmrtia v priebehu 70 dní od poslednej dávky bez ohľadu na súvislosť. Úmrtia u pediatrických pacientov sú tie udalosti v štúdii, ktoré sa vyskytli v priebehu 30 dní od poslednej dávky s výnimkou „všetky úmrtia“, ktoré sa vyskytli > 30 dní od poslednej dávky. V štúdii CA184178 sa úmrtia hlásili minimálne 90 dní od poslednej dávky.

Prisúdenie pre ipilimumab hlásené ako možné, pravdepodobné, jednoznačné alebo chýbajúce pre štúdiu CA184178 a súhrn bezpečnosti dospelých a súvisiace alebo chýbajúce pre štúdiu CA184070.

Skratky: SAEs = závažné nežiaduce udalosti; AEs = nežiaduce udalosti; irAEs = imunitne podmienené nežiaduce udalosti

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Bezpečnosť ipilimumabu (v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne) v kombinácii s nivolumabom (v dávke 1 mg/kg alebo 3 mg/kg počas prvých 4 dávok, po ktorých nasledoval nivolumab v dávke 3 mg/kg ako monoterapia každé 2 týždne) sa hodnotila v klinickej štúdii CA209070 s 33 pediatrickými pacientmi vo veku ≥ 1 rok až < 18 rokov (vrátane 20 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov) s rekurentnými alebo refraktérnymi solidnými alebo hematologickými nádormi vrátane pokročilého melanómu.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom. Nepozorovali sa žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásenými u minimálne 20 % pediatrických pacientov) pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom boli únava (33,3 %) a makulopapulárna vyrážka (21,2 %). Závažnosť väčšiny nežiaducich reakcií hlásených pre ipilimumab v kombinácii s nivolumabom bola 1. alebo 2. stupňa. Desať pacientov (30 %) malo jednu alebo viac nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa.

V klinickej štúdii CA209908 so 74 pediatrickými pacientmi s vysokým stupňom primárnych malignít centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 5.1) sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály v porovnaní s údajmi dostupnými zo štúdií pri rôznych indikáciách s dospelými.

Starší ľudia

U pacientov s MPM vo veku 75 rokov alebo starších bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií (68 % a 35 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostali ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (54 % a 28 %, v uvedenom poradí). Údaje od pacientov s CRC s dMMR alebo MSI-H vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené (pozri časť 5.1). U pacientov s HCC vo veku 75 rokov alebo starších boli vyššie miery výskytu závažných nežiaducich reakcií a ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií (67 % a 35 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostali ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (53 % a 27 %, v uvedenom poradí).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Maximálna tolerovaná dávka ipilimumabu nebola stanovená. V klinických štúdiách bola pacientom podaná dávka do 20 mg/kg bez zjavných toxických účinkov.

V prípade predávkovania musia byť pacienti pozorne sledovaní kvôli prejavom alebo príznakom nežiaducich reakcií a má sa začať náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka – liečivo, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka – liečivo, ATC kód: L01FX04.

Mechanizmus účinku

Cytotoxický T-lymfocytárny antigén 4 (CTLA-4) je kľúčový regulátor aktivity T-buniek. Ipilimumab je inhibítor imunitného kontrolného bodu CTLA-4, ktorý blokuje inhibičné signály T-buniek

indukované prostredníctvom dráhy CTLA-4, čím sa zvyšuje počet reaktívnych efektorových T-buniek, ktoré mobilizujú na začatie priameho imunitného ataku T-buniek voči nádorovým bunkám. Blokáda CTLA-4 môže znížiť aj funkciu regulačných T-buniek, čo môže prispieť k protinádorovej imunitnej odpovedi. Ipilimumab môže selektívne zredukovať regulačné T-bunky v mieste nádoru, čo má za následok zvýšenie vnútronádorového pomeru efektorových T-buniek/regulačných T-buniek, ktoré vedie k smrti nádorových buniek.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s melanómom liečených ipilimumabom sa priemerný absolútny počet lymfocytov (absolute lymphocyte counts – ALC) v periférnej krvi zvyšoval počas celej doby podávania indukčných dávok. V štúdiách fázy 2 toto zvýšenie záviselo od dávky. V štúdii MDX010-20 (pozri časť 5.1) ipilimumab podávaný v dávke 3 mg/kg s gp100 vakcínou alebo bez nej zvyšoval ALC počas celej doby podávania indukčných dávok, ale v kontrolnej skupine pacientov, ktorým bola podávaná samotná skúšaná gp100 peptidová vakcína, sa nepozorovala žiadna významná zmena ALC. V periférnej krvi pacientov s melanómom sa po liečbe ipilimumabom pozorovalo priemerné zvýšenie percenta aktivovaných HLA-DR+ CD4+ a CD8+ T buniek, čo je v zhode s jeho spôsobom účinku. Po liečbe ipilimumabom sa tiež pozorovalo priemerné zvýšenie percenta centrálnych pamäťových (CCR7+ CD45RA–) CD4+ a CD8+ T-buniek a menšie, ale významné, priemerné zvýšenie percenta efektorových pamäťových (CCR7–CD45RA–) CD8+ T-buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Dodatočné informácie o klinickej účinnosti a bezpečnosti súvisiace s odporúčanými dávkovaniami nivolumabu pri podávaní v monoterapii po kombinácii liečby s ipilimumabom si pozrite v SPC lieku nivolumab.

Na základe modelovania dávky/expozície vo vzťahoch k účinnosti a bezpečnosti neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi dávkou nivolumabu 240 mg každé 2 týždne alebo 3 mg/kg každé 2 týždne. Navyše, pri pokročilom melanóme a RCC sa na základe týchto vzťahov nezistili žiadne klinicky významné rozdiely medzi dávkou nivolumabu 480 mg každé 4 týždne alebo 3 mg/kg každé 2 týždne.

Klinické skúšania s monoterapiou ipilimumabom

Melanóm

Prospech celkového prežívania (overall survival, OS) po ipilimumabe v odporúčanej dávke 3 mg/kg u pacientov s predtým liečeným pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom sa preukázal v štúdii fázy 3 (MDX010-20). Pacienti s očným melanómom, primárnym CNS melanómom, s aktívnymi metastázami v mozgu, s vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), hepatitídou B a hepatitídou C neboli zaradení do klinického skúšania MDX010-20. Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG > 1 a slizničným melanómom. Pacienti bez metastáz v pečeni, ktorí mali východiskovú hodnotu AST > 2,5-násobok ULN, pacienti s metastázami v pečeni, ktorí mali východiskovú hodnotu AST > 5-násobok ULN a pacienti s východiskovou hodnotou celkového bilirubínu $\geq$ 3-násobok ULN, boli tiež vylúčení.

Pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, pozri tiež časť 4.4.

MDX010-20

V dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 boli zaradení pacienti s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom, ktorí boli po predchádzajúcej liečbe režimami obsahujúcimi jedno alebo viaceré z nasledujúcich liečiv: IL-2, dakarbazín, temozolomid, fotemustín alebo karboplatina. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1:1 do skupiny s kombináciou ipilimumabu 3 mg/kg + skúšaná gp100 peptidová vakcína (gp100), do skupiny s ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii, alebo do skupiny so samotnou gp100 vakcínou. Všetci pacienti mali pozitívny nález antigénu HLA-A2*0201;

tento typ HLA podporuje imunitnú prezentáciu gp100. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav mutácie BRAF pred liečbou. Pacientom bol podávaný ipilimumab každé 3 týždne, podané boli celkovo 4 dávky v závislosti od znášateľnosti liečby (indukčná liečba). Pacienti so zjavným zvýšením nádorovej záťaže pred dokončením indukčnej fázy pokračovali v indukčnej liečbe v závislosti od jej znášateľnosti, ak mali adekvátny výkonnostný stav. Zhodnotenie odpovede nádoru na liečbu ipilimumabom sa vykonalo v približne 12. týždni, po dokončení indukčnej liečby.

Ďalšia liečba ipilimumabom (opakovaná liečba) bola ponúknutá tým pacientom, u ktorých došlo k rozvoju PD po úvodnej klinickej odpovedi na liečbu (PR alebo CR) alebo po SD (podľa upravených kritérií WHO) trvajúcim > 3 mesiace od prvého zhodnotenia odpovede nádoru na liečbu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS v skupine s ipilimumabom+ gp100 oproti skupine s gp100. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS v skupine s YERVOYOM + gp100 oproti skupine s ipilimumabom v monoterapii a v skupine s ipilimumabom v monoterapii oproti skupine s gp100.

Randomizovaných bolo celkovo 676 pacientov: 137 do skupiny s ipilimumabom v monoterapii, 403 do skupiny s ipilimumabom + gp100 a 136 do skupiny so samotnou gp100 vakcínou. Väčšine pacientov boli podané všetky 4 dávky počas indukčnej liečby. Tridsiatim dvom pacientom bola podaná dávka v rámci opakovanej liečby: 8 skupine s ipilimumabom v monoterapii, 23 v skupine s ipilimumabom + gp100 a 1 v skupine so samotnou gp100 vakcínou. Dĺžka následného sledovania sa pohybovala do 55 mesiacov. Východiskové charakteristiky boli medzi skupinami dobre vyvážené. Priemerný vek bol 57 rokov. Väčšina (71 – 73 %) pacientov mala ochorenie v štádiu M1c a 37 – 40 % pacientov malo zvýšenú východiskovú hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). Celkovo 77 pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu.

Pri režimoch obsahujúcich ipilimumab sa preukázala štatisticky významná výhoda v OS oproti kontrolnej skupine s gp100. Hazard ratio (HR) pre porovnanie OS medzi skupinou s ipilimumabom v monoterapii a skupinou s gp100 bolo 0,66 (95 % Interval spoľahlivosti (CI, confidence interval): 0,51; 0,87; $p = 0,0026$).

Po analýze podskupiny bol skúmaný prínos OS zhodný v rámci väčšiny podskupín pacientov (M [metastázy]-stupeň, predchádzajúci interleukín-2, východisková LDH, vek, pohlavie a typ a počet predchádzajúcich terapií). U žien nad 50 rokov veku boli obmedzené údaje podporujúce prínos OS pri liečbe ipilimumabom. Keďže analýza podskupín zahŕňa len malý počet pacientov, nemožno z týchto údajov urobiť definitívne závery.

V tabuľke 10 sú uvedené medián a odhadovaná miera OS po 1 roku a 2 rokoch.

Tabuľka 10: Celkové prežívanie v štúdiu MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Medián Mesiace (95 % CI)	10 mesiacov (8,0; 13,8)	6 mesiacov (5,5; 8,7)
OS po 1 roku % (95 % CI)	46 % (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS po 2 rokoch % (95 % CI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a gp100 peptidová vakcína je skúšaná kontrolná látka.

V skupine s ipilimumabom 3 mg/kg v monoterapii bol medián OS 22 mesiacov u pacientov so SD a 8 mesiacov u pacientov s PD. V čase tejto analýzy sa nedosiahli mediány u pacientov s CR alebo PR.

U pacientov, ktorí potrebovali opakovanú liečbu, bola BORR 38 % (3/8 pacientov) v skupine s ipilimumabom v monoterapii a 0 % v skupine s gp100. Miera kontroly ochorenia (DCR) (definovaná ako CR+PR+SD) bola 75 % (6/8 pacientov) a 0 %, v uvedenom poradí. Kvôli obmedzenému počtu pacientov v týchto analýzach nemožno vyvodiť definitívne závery ohľadom účinnosti opakovanej liečby ipilimumabom.

Objavenie a udržanie sa klinického účinku po liečbe ipilimumabom bolo podobné bez ohľadu použitia či nepoužitie systémových kortikosteroidov.

CA184-169

Do 3. fázy dvojito zaslepenej štúdie boli zaradení predtým liečení pacienti alebo pacienti s neliečeným neresekovateľným melanómom v III. štádiu alebo IV. štádiu. Celkovo bolo randomizovaných 727 pacientov na 4 dávky každé 3 týždne, 362 na podávanie ipilimumabu v dávke 3 mg/kg a 365 na podávanie ipilimumabu v dávke 10 mg/kg. V skupine s ipilimumabom v dávke 10 mg/kg bol medián OS (95 % CI) 16 mesiacov (11,63; 17,84) a v skupine s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg bol medián OS (95 % CI) 12 mesiacov (9,86; 13,27). Celkové prežívanie porovnané medzi skupinami s ipilimumabom v dávke 10 mg/kg a 3 mg/kg preukázalo HR = 0,84 (95 % CI: 0,70; 0,99; hodnota P = 0,04). Rozdiel v prežívaní bez progresie (PFS, progression free survival) pozorovaný medzi skupinami s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg nebol štatisticky významný. (HR 0,89 s 95 % CI 0,76; 1,04 a log-rank test hodnota p = 0,1548). BORR bol v skupinách s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg podobný. V skupine s dávkou 10 mg/kg bol BORR 15,3 % (95 % CI: 11,8; 19,5) a v skupine s dávkou 3 mg/kg bol 12,2 % (95 % CI: 9,0; 16,0). Ipilimumab v dávke 10 mg/kg sa spájal s vyššími výskytmi nežiaducich udalostí v porovnaní s dávkou 3 mg/kg. Frekvencie závažných nežiaducich reakcií v skupinách s dávkou 10 mg/kg boli 37 % a 3 mg/kg boli 18 %, s 3 najčastejšími sa vyskytujúcimi závažnými nežiaducimi reakciami hnačkou (10,7 % oproti 5,5 %), kolitídou (8,0 % oproti 3,0 %) a hypofyzitídou (4,4 % oproti 1,9 %). Nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby v skupinách s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg sa vyskytli u 31 % a 19 % pacientov, s nežiaducimi udalosťami vedúcimi k úmrtiu u 4 a 2 pacientov, v uvedenom poradí.

Pri odporúčanej dávke 3 mg/kg bol medián OS podobný v podskupine žien vo veku ≥ 50 rokov v porovnaní s celkovou populáciou: (11,40 oproti 11,53 mesiacov). Pri odporúčanej dávke 3 mg/kg bol medián OS v podskupine s metastázami v mozgu na začiatku liečby 5,67 mesiacov.

Ďalšie štúdie s monoterapiou ipilimumabom

Melanóm

CA184332 a CA184338

OS po monoterapii ipilimumabom 3 mg/kg u pacientov predtým neliečených chemoterapiou zhromaždených z klinických skúšaní 2. a 3. fázy (N = 78; randomizovaných) a u pacientov predtým neliečených v dvoch retrospektívnych observačných štúdiách (N = 273 a N = 157) bolo vo všeobecnosti zhodné. V dvoch observačných štúdiách malo 12,1 % a 33,1 % pacientov metastázy v mozgu v čase diagnózy pokročilého melanómu. Medián OS a odhadované 1-ročné, 2-ročné, 3-ročné a 4-ročné pomery prežívania sú uvedené v tabuľke 11. Odhadované 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné pomery prežívania u pacientov predtým neliečených chemoterapiou (N = 78) zhromaždených z klinických skúšaní 2. a 3. fázy boli 54,1 % (95 % CI: 42,5 – 65,6), 31,6 % (95 % CI: 20,7 – 42,9) a 23,7 % (95 % CI: 14,3 – 34,4) v uvedenom poradí.

Tabuľka 11: Celkové prežívanie v observačných štúdiách

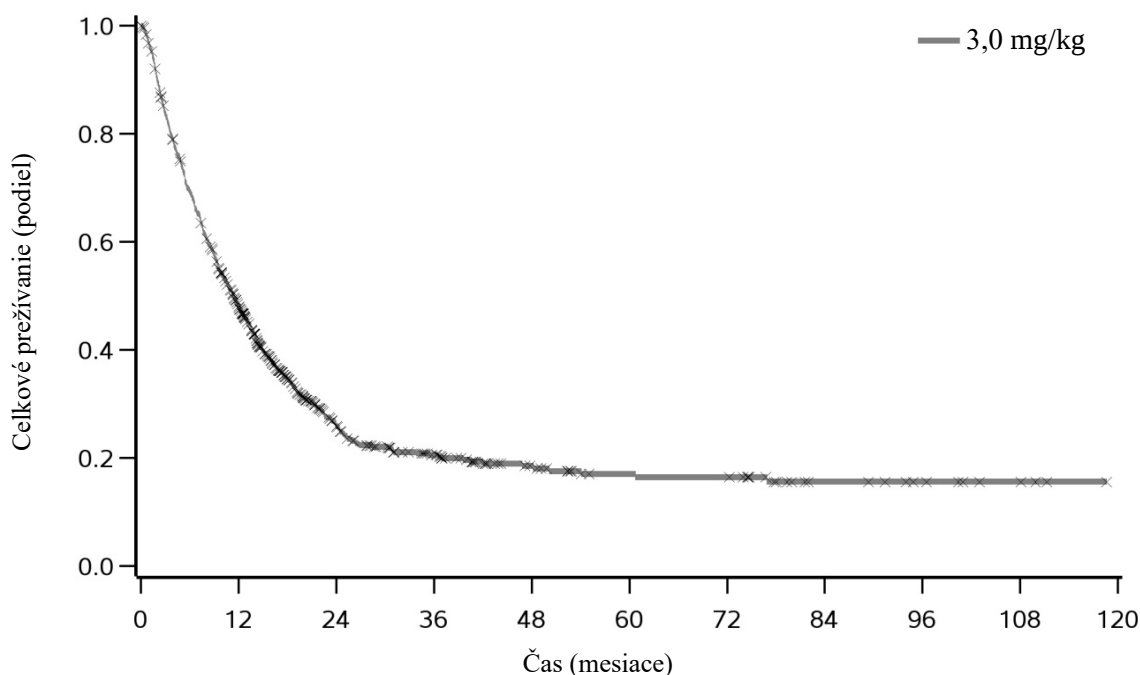
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Medián OS (95 % CI)	14 mesiacov (12,8 – 18,7)	10 mesiacov (7,0 – 12,8)
OS po 1 roku % (95 % CI)	59 % (52,5 – 64,3)	44 % (35,5; 51,4)
OS po 2 rokoch % (95 % CI)	39 % (33,1 – 44,8)	26 % (18,9 – 33,3)
OS po 3 rokoch % (95 % CI)	31 % (25,5 – 36,7)	22 % (15,5 – 29,2)
OS po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

V štúdiu CA184332 mali pacienti s metastázami v mozgu medián OS 7 mesiacov (95 % CI: 5,06 - 12,81) a pacienti bez metastáz v mozgu mali medián OS 14,1 mesiaca (95 % CI: 9,96-neodhadnuté).

V štúdií CA184338 mali pacienti s metastázami v mozgu medián OS 6,3 mesiacov (95 % CI: 3,2 - 12,0) a pacienti bez metastáz v mozgu mali medián OS 17,7 mesiacov (95 % CI: 13,6 – 12,1).

Dlhodobý prínos prežívania po liečbe ipilimumabom (3 mg/kg) je potvrdený v súhrnnej analýze údajov OS z klinických skúšaní s predtým liečenými a neliečenými pacientmi s pokročilým melanómom (N = 965). Kaplanova-Meierova krivka OS ukázala plató začínajúce okolo 3. roku (miera OS = 21 % [95 % CI: 17 – 24]), ktoré sa u niektorých pacientov predĺžilo až do 10 rokov (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Celkové prežívanie po ipilimumabe 3 mg/kg v súhrnnej analýze



Počet s rizikom											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Klinické skúšania s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom

Melanóm

Randomizovaná štúdia 3. fázy s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom alebo nivolumab v monoterapii oproti ipilimumabu v monoterapii (CA209067)

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom dávke 1 mg/kg alebo monoterapiu nivolumabom v dávke 3 mg/kg oproti ipilimumabu v dávke 3 mg/kg na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu sa hodnotili v 3. fáze, randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdie (CA209067). Rozdiely medzi dvoma skupinami obsahujúcimi nivolumab sa hodnotili popisne. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s potvrdeným neresekovateľným III. štádiom alebo IV. štádiom melanómu. Pacienti mali mať skóre výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1. Boli zaradení pacienti, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu na neresekovateľný alebo metastatický melanóm. Predchádzajúca adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba bola povolená, ak sa ukončila minimálne 6 týždňov pred randomizáciou. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym/uveálnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo aktívnymi leptomeningeálnymi metastázami boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 945 pacientov, aby dostávali ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (n = 314), monoterapiu nivolumabom (n = 316) alebo monoterapiu ipilimumabom (n = 315). Pacienti v skupine s kombináciou dostávali nivolumab v dávke 1 mg/kg počas 60 minút

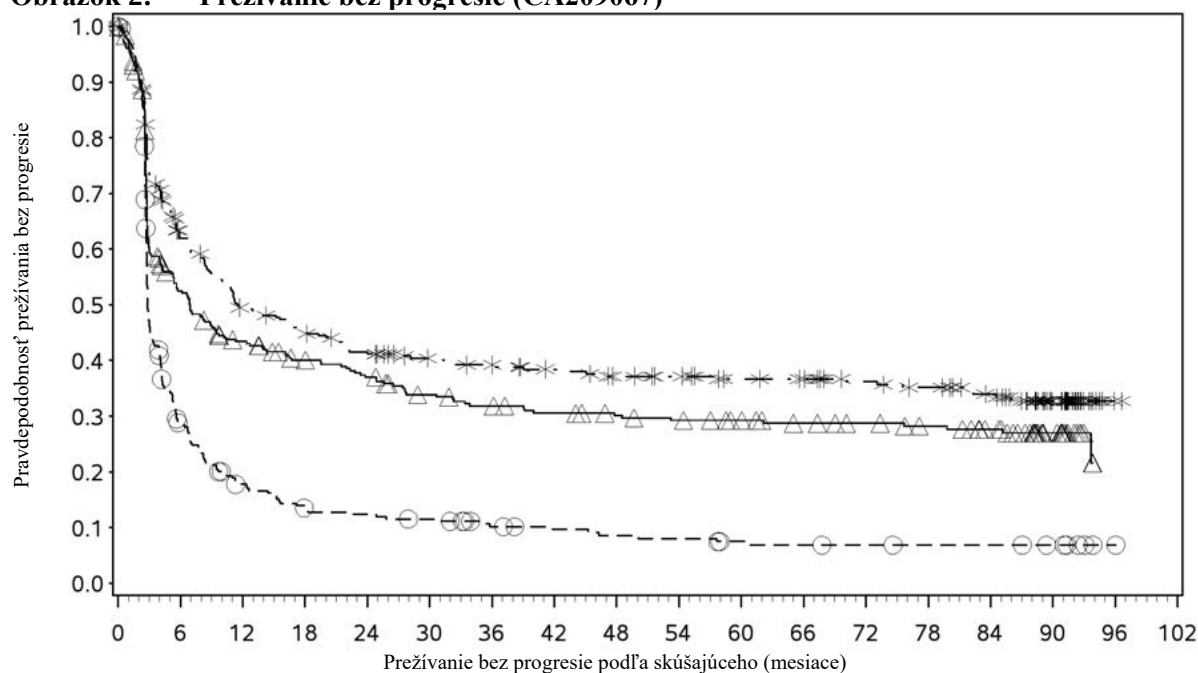
a ipilimumab v dávke 3 mg/kg počas 90 minút, ktoré sa podávali intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, potom nasledoval nivolumab v dávke 3 mg/kg v monoterapii každé 2 týždne. Pacienti v skupine s monoterapiou nivolumabom dostávali nivolumab v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Pacienti v skupine s komparátorom dostávali ipilimumab v dávke 3 mg/kg a placebo v súlade s dávkovaním nivolumabu intravenózne každé 3 týždne 4 dávky, potom nasledovalo placebo každé 2 týždne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 ($\geq 5\%$ oproti $< 5\%$ expresia na membráne nádorových buniek), stavu BRAF a štádia M podľa systému štádií Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo pokým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru sa vykonali 12 týždňov po randomizácii a potom každých 6 týždňov počas prvého roka a potom každých 12 týždňov. Merané primárne koncové ukazovatele boli prežívanie bez progresie a OS. Hodnotili sa aj ORR a trvanie odpovede.

Východiskové charakteristiky boli medzi troma liečenými skupinami vyvážené. Medián veku bol 61 rokov (rozsah: 18 až 90 rokov), 65 % pacientov bolo mužov a 97 % bolo belochov. Skóre výkonnostného stavu ECOG bolo 0 (73 %) alebo 1 (27 %). Pri vstupe do štúdie mala väčšina pacientov podľa AJCC IV. štádium ochorenia (93 %); 58 % malo ochorenie v štádiu M1c. Dvadsaťdva percent pacientov dostalo predchádzajúcu adjuvantnú liečbu. Tridsaťdva percent pacientov malo pri melanóme pozitívnu mutáciu BRAF; 26,5 % pacientov malo expresiu PD-L1 na membráne nádorových buniek $\geq 5\%$. Pri vstupe do štúdie mali štyri percentá pacientov metastázy v mozgu v anamnéze a 36 % pacientov malo východiskovú hladinu LDH vyššiu ako ULN. Pacienti s kvantifikovateľnou expresiou PD-L1 v nádore boli rovnomerne distribuovaní v troch liečených skupinách. Expresia PD-L1 v nádore bola stanovená pomocou analýzy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

V primárnej analýze (minimálne následné sledovanie 9 mesiacov) bol medián PFS 6,9 mesiacov v skupine s nivolumabom v porovnaní s 2,9 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5 % CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Medián PFS bol 11,5 mesiacov v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s 2,9 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,42; 99,5 % CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Výsledky PFS z deskriptívnej analýzy (s minimálnym následným sledovaním 90 mesiacov) sú uvedené na obrázku 2 (všetky randomizované populácie), obrázku 3 (hladina PD-L1 v nádore pod 5 %) a obrázku 4 (hladina PD-L1 v nádore pod 1 %).

Obrázok 2: Prežívanie bez progresie (CA209067)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

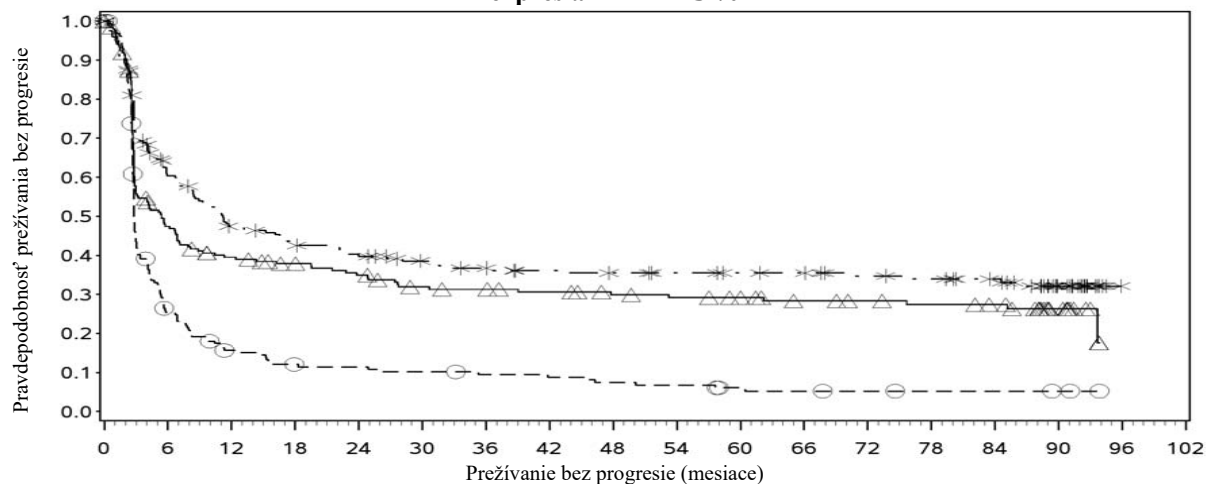
- *-- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 189/314), medián a 95 % CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Miera PFS po 12 mesiacoch a 95 % CI: 49 % (44; 55). Miera PFS po 60 mesiacoch a 95 % CI: 36 % (32; 42). Miera PFS po 90 mesiacoch a 95 % CI: 33 % (27; 39).
- △— Nivolumab (udalosti: 208/316), medián a 95 % CI: 6,93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

Nivolumab+ipilimumab oproti ipilimumabu - miera rizika a 95 % CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab oproti ipilimumabu - miera rizika a 95 % CI: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu - miera rizika a 95 % CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Obrázok 3: Prežívanie bez progresie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 5 % (CA209067)
expresia PD L1 < 5 %



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 127/210), medián a 95 % CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (udalosti: 139/208), medián a 95 % CI: 5,39 (2,96; 7,13)

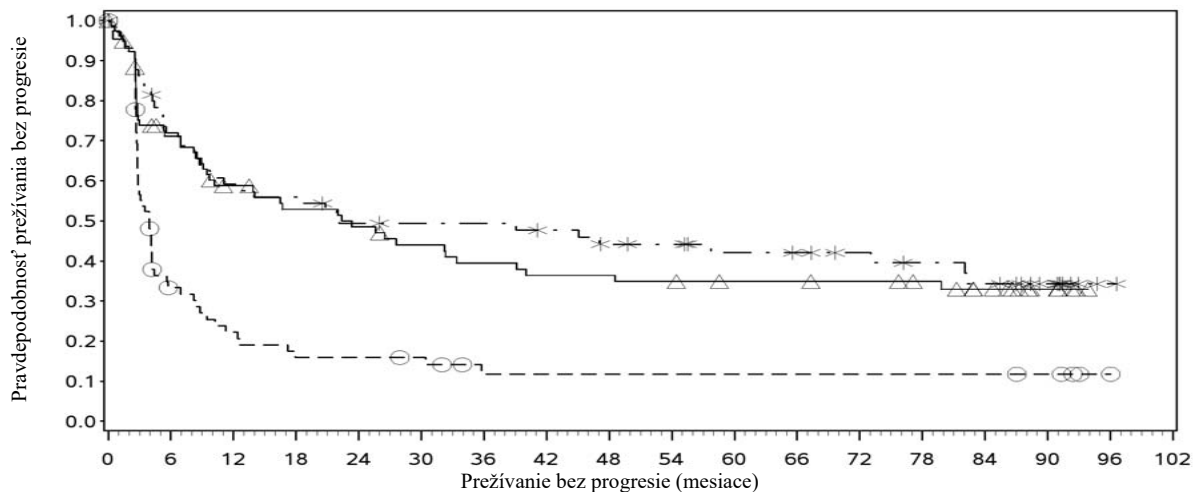
--○-- Ipilimumab (udalosti: 171/202), medián a 95 % CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,77 (0,61; 0,98)

expresia PD-L1 ≥ 5 %



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 36/68), medián a 95 % CI: 22,11 (9,72; 82,07)

—△— Nivolumab (udalosti: 48/80), medián a 95 % CI: 22,34 (9,46; 39,13)

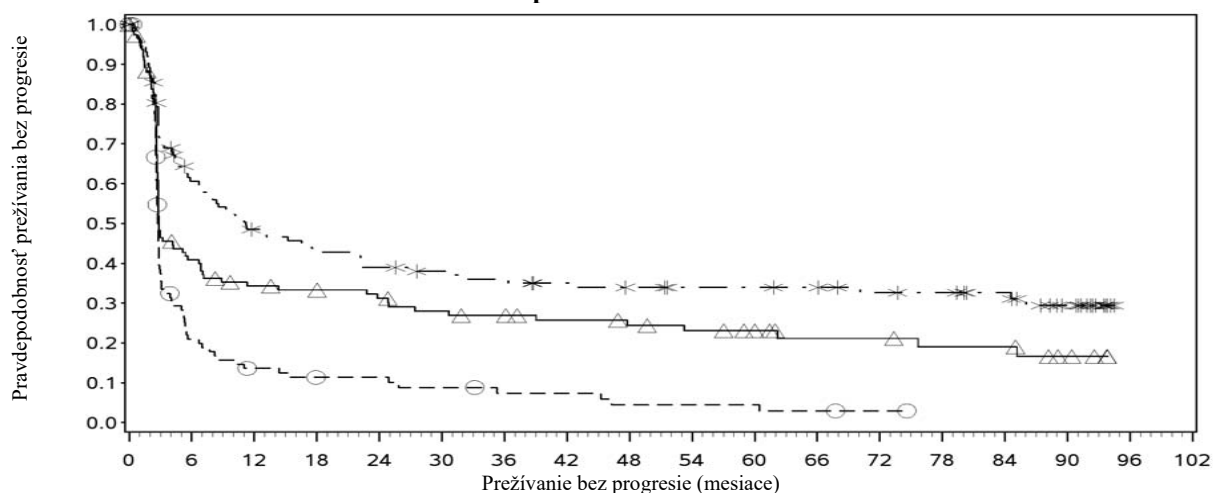
--○-- Ipilimumab (udalosti: 60/75), medián a 95 % CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Obrázok 4: Prežívanie bez progresie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 1 % (CA209067)
Expresia PD-L1 < 1 %



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 76/123), medián a 95 % CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (udalosti: 85/117), medián a 95 % CI: 2,83 (2,76; 5,62)

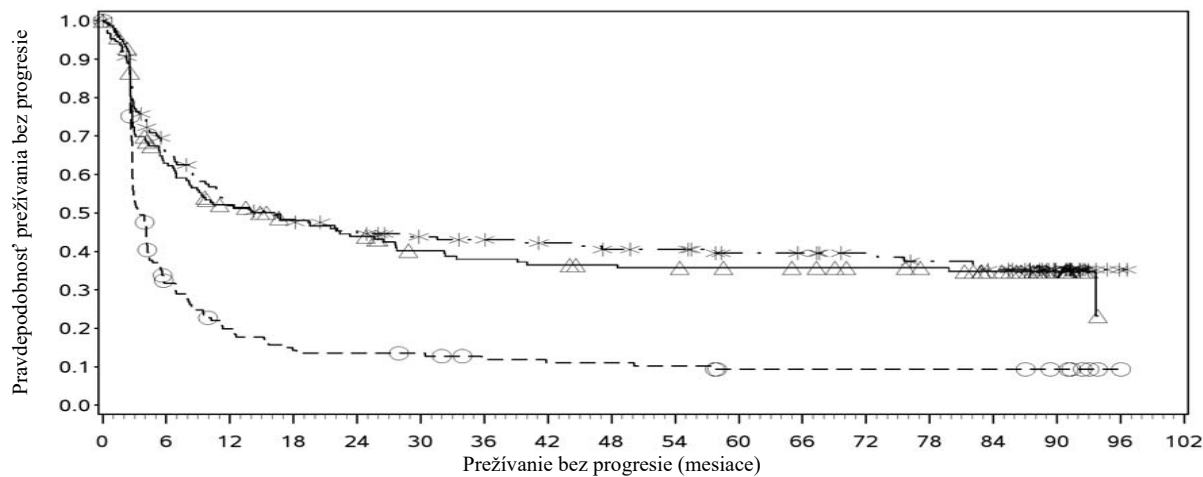
--○-- Ipilimumab (udalosti: 94/113), medián a 95 % CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 expresia ≥ 1 %



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 90/155), medián a 95 % CI: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Nivolumab (udalosti: 102/171), medián a 95 % CI: 16,20 (8,11; 27,60)

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

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,45 (0,35; 0,59)

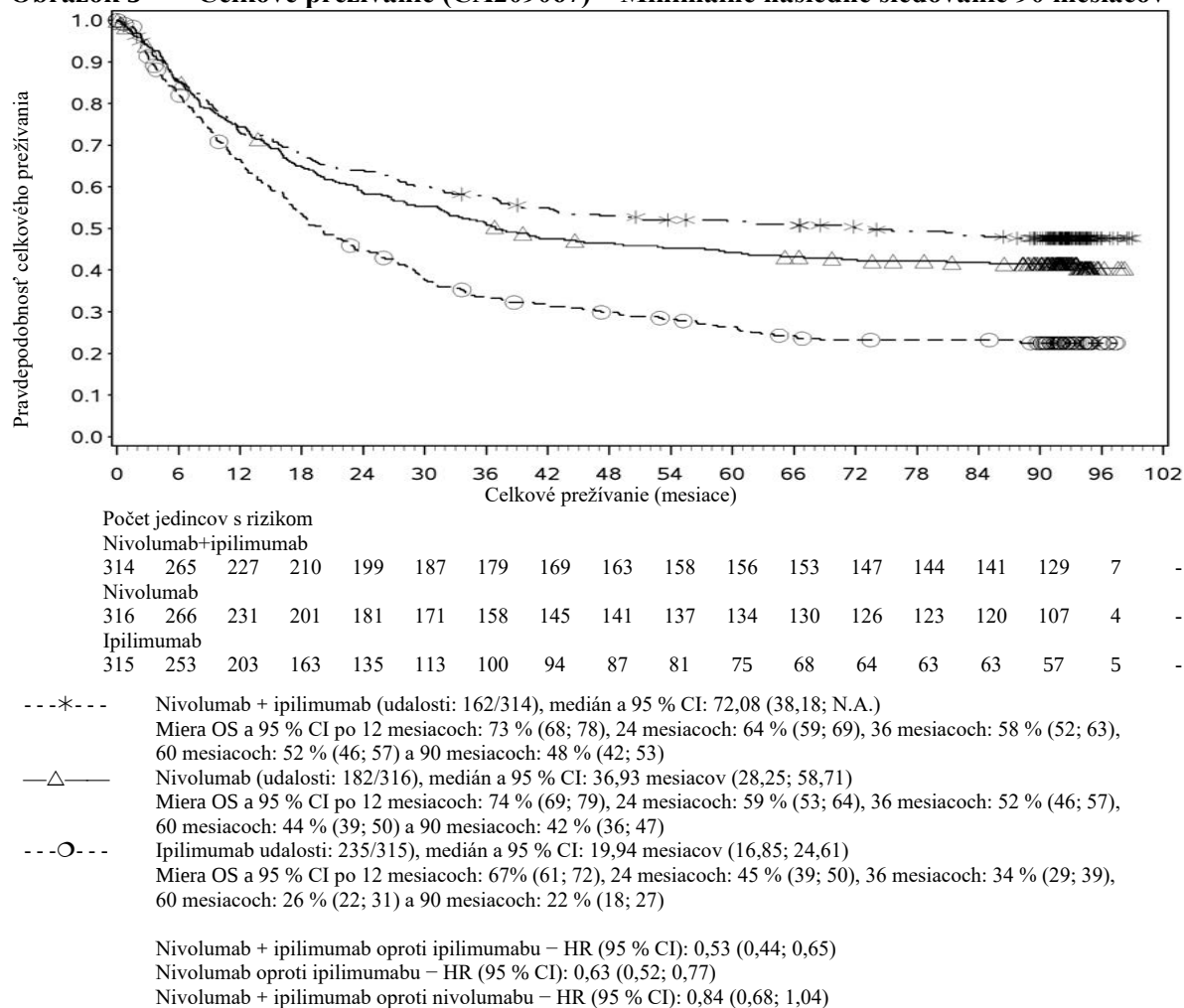
Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finálna (primárna) analýza OS sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 28 mesiacov. Po 28 mesiacoch sa medián OS nedosiahol v skupine s nivolumabom v porovnaní s 19,98 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,63; 98 % CI: 0,48; 0,81; p-hodnota: < 0,0001). Medián OS sa nedosiahol v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom v porovnaní so skupinou s ipilimumabom (HR = 0,55; 98 % CI: 0,42; 0,72; p-hodnota: < 0,0001).

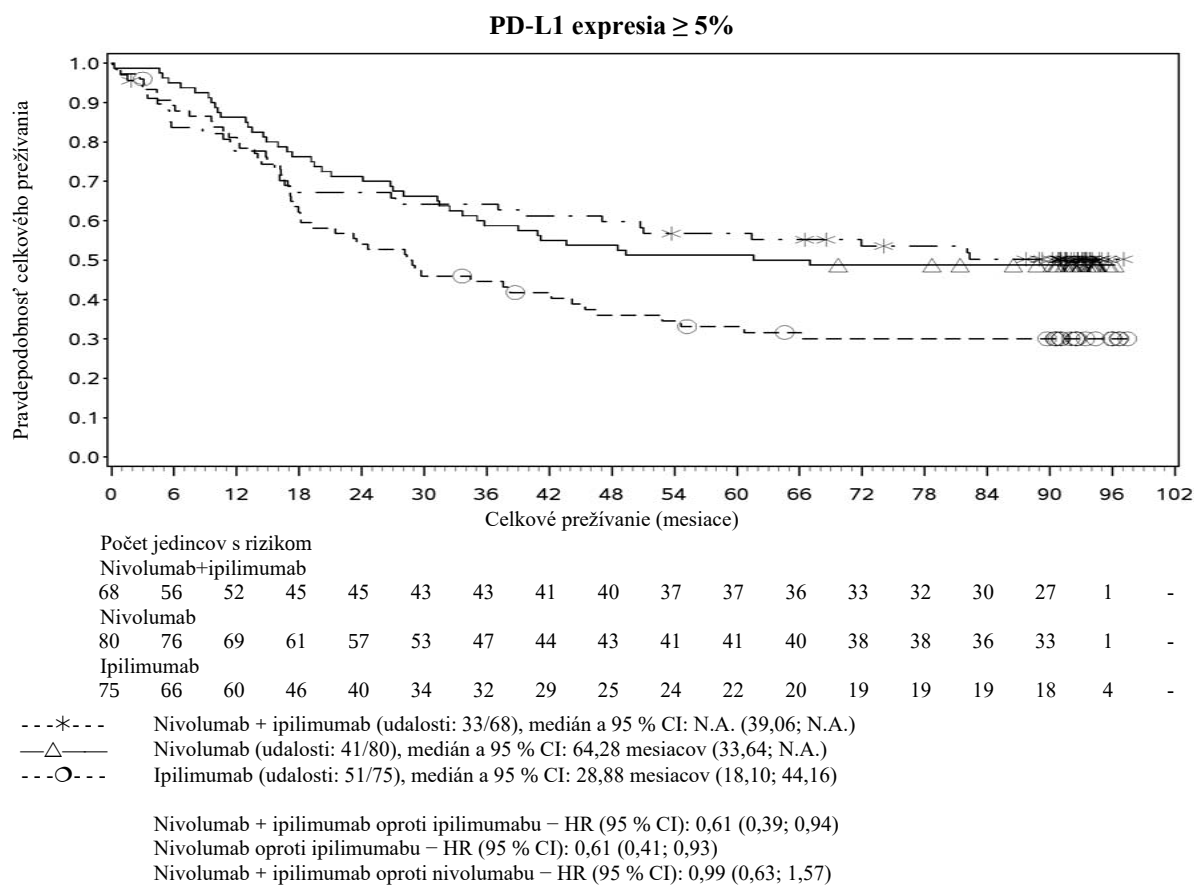
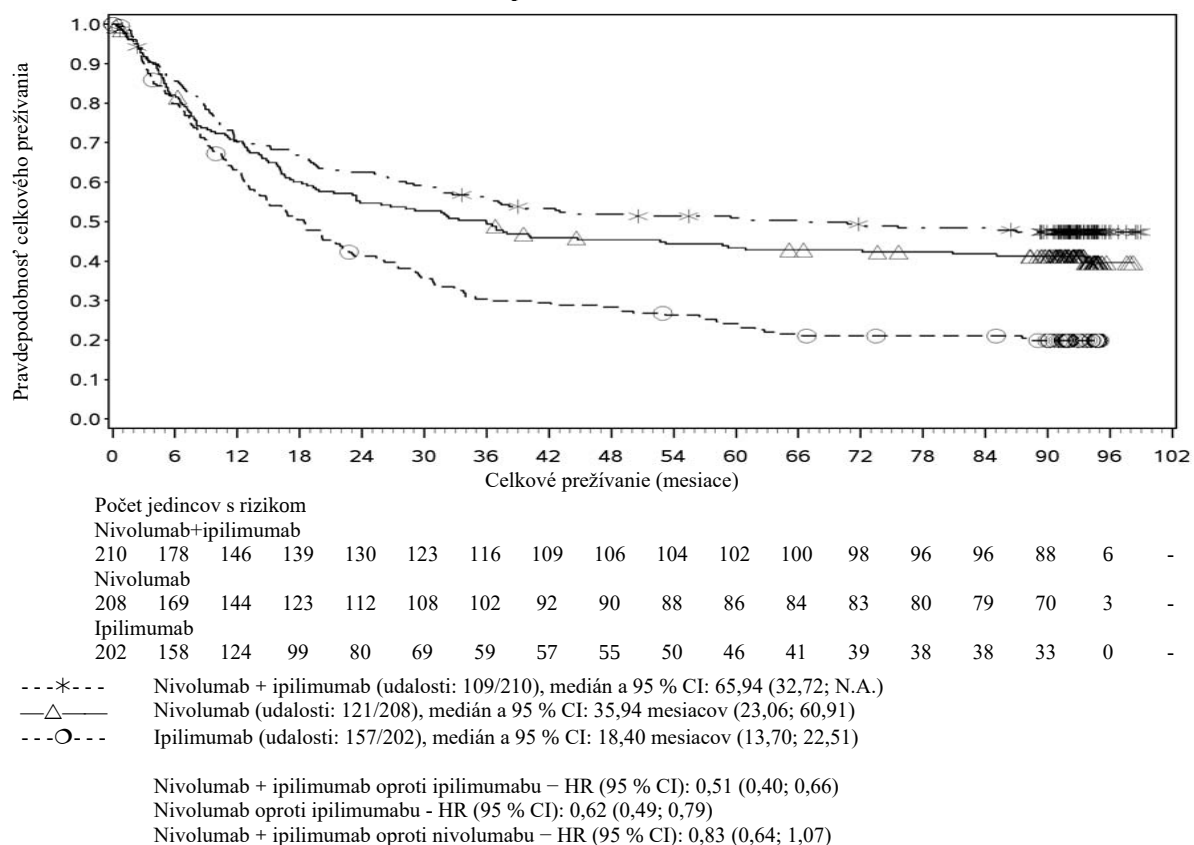
Výsledky OS pri dodatočnej deskriptívnej analýze vykonanej pri minimálnom následnom sledovaní 90 mesiacov ukázali zhodné výsledky s pôvodnou primárnou analýzou. Výsledky OS z tejto analýzy následného sledovania sú uvedené na obrázku 5 (všetci randomizovaní), na obrázku 6 a 7 (hladina PD-L1 v nádore pod 5 % a 1 %).

Analýza OS nebola upravená tak, aby zohľadnila následne podané terapie. Následné systémové terapie boli podané 36,0 % pacientov s kombinovanou liečbou, 49,1 % s nivolumabom v monoterapii a 66,3 % v skupinách s ipilimumabom. Následné imunoterapie (vrátane anti-PD1 liečby, protilátok anti-CTLA-4 alebo iné imunoterapie) boli podané 19,1 % pacientov s kombinovanou liečbou, 34,2 % s nivolumabom v monoterapii a 48,3 % v skupinách s ipilimumabom.

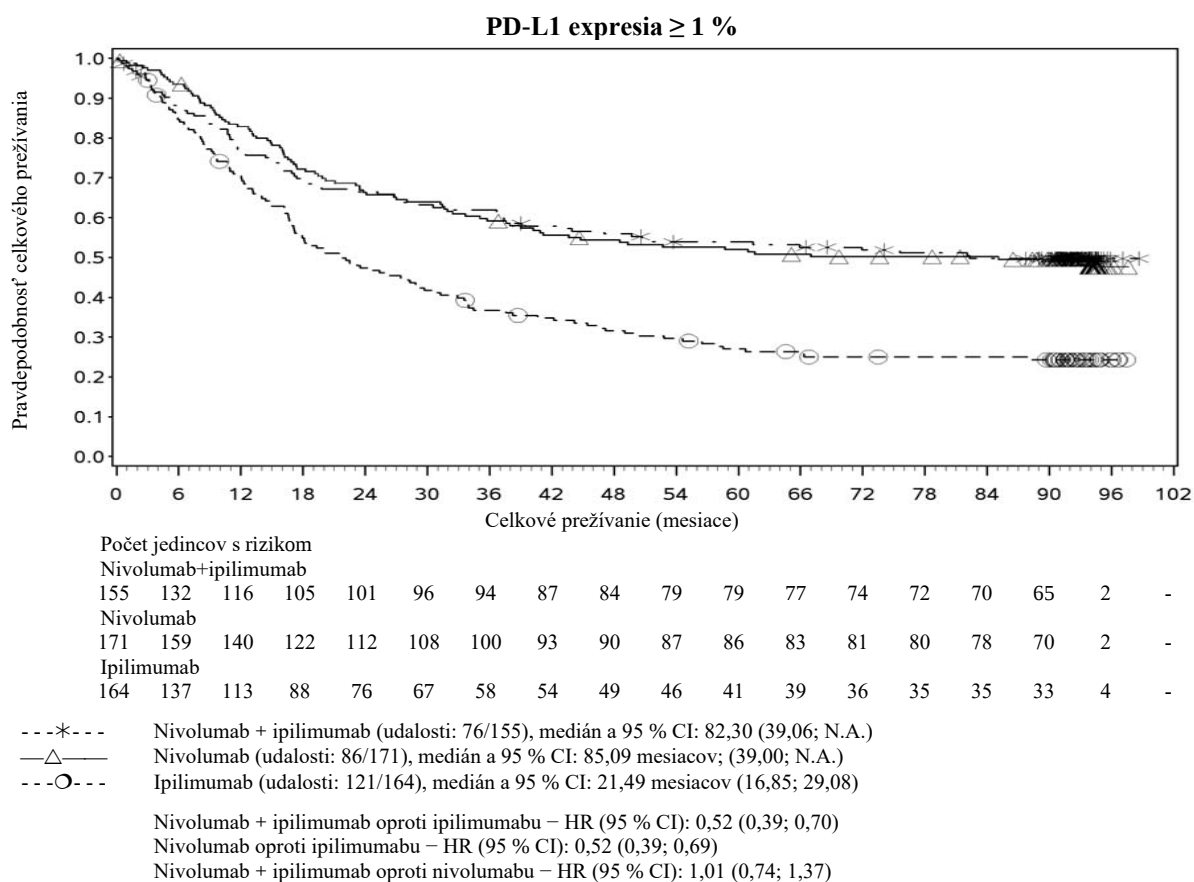
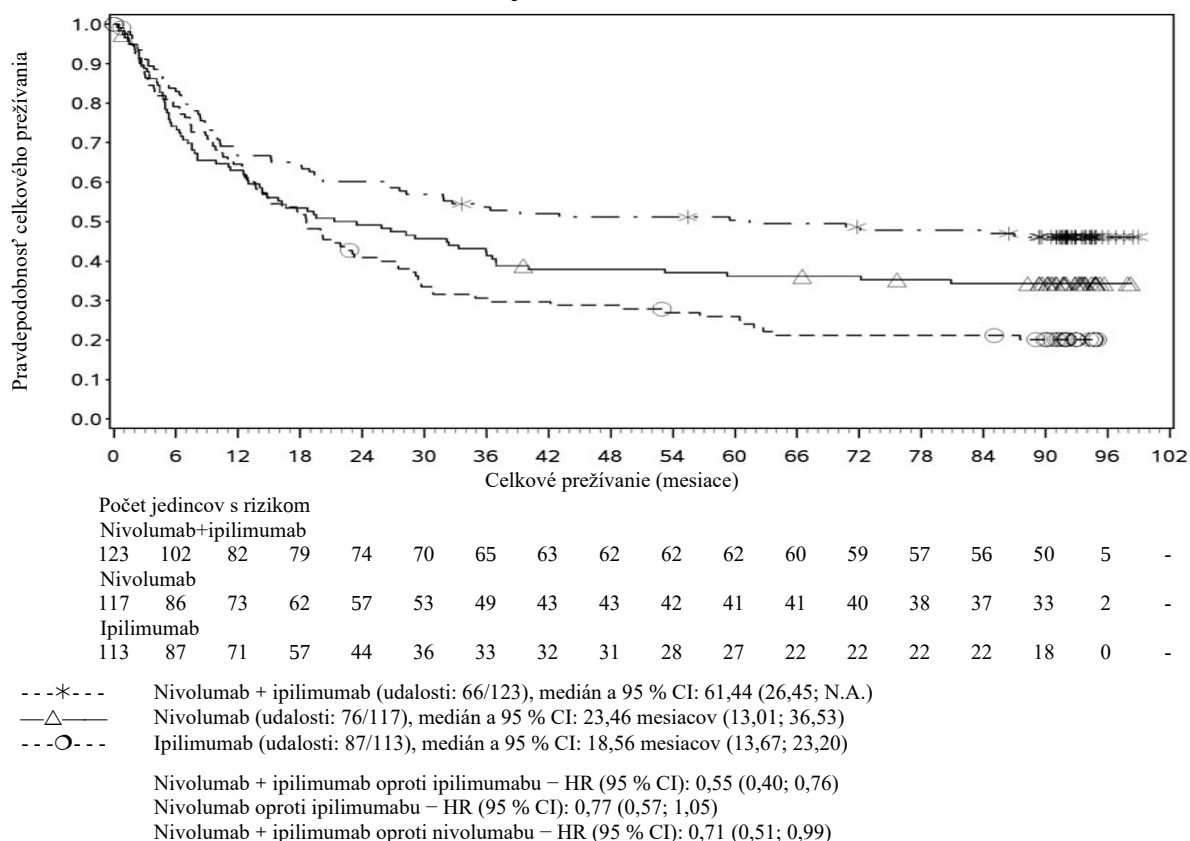
Obrázok 5 Celkové prežívanie (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov



Obrázok 6: Celkové prežívanie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 5 % (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov
expresia PD-L1 < 5 %



Obrázok 7: Celkové prežívanie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 1 % (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov
expresia PD-L1 < 1 %



Minimálne následné sledovanie pre analýzu ORR bolo 90 mesiacov. Odpovede sú zhrnuté v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Objektívna odpoveď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektívna odpoveď	183 (58%)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	14,9 (23,8)
Pomer šancí (oproti ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95 % CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Kompletná odpoveď (CR, complete response)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Parciálna odpoveď (PR, partial response)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilizácia ochorenia (SD, stable disease)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trvanie odpovede			
Medián (rozsah), mesiace	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Rozsah trvania ≥ 12 mesiacov	68 %	73 %	44 %
Rozsah trvania ≥ 24 mesiacov	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % CI) pomocou expresie PD-L1 v nádore			
< 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

Obe skupiny obsahujúce nivolumab preukázali signifikantný prínos PFS a OS a väčšiu ORR v porovnaní so samotným ipilimumabom. Pozorované výsledky PFS po 18 mesiacoch následného sledovania a výsledky ORR a OS po 28 mesiacoch následného sledovania boli zhodne potvrdené v podskupinách pacientov vrátane východiskového výkonnostného stavu ECOG, stavu BRAF, štádia M, veku, metastáz v mozgu v anamnéze a východiskovej hladiny LDH. Toto pozorovanie sa zachovalo vo výsledkoch OS s minimálnym následným sledovaním 90 mesiacov.

U 131 pacientov, ktorí prerušili liečbu kombináciou z dôvodu nežiaducej reakcie po 28 mesiacoch následného sledovania bola ORR 71 % (93/131) s dosiahnutím kompletnej odpovede u 20 % (26/131) a medián OS sa nedosiahol.

Obe skupiny obsahujúce nivolumab preukázali vyššie miery objektívnej odpovede ako ipilimumab bez ohľadu na hladiny expresie PD-L1. Pri všetkých hladinách expresie PD-L1 v nádore boli ORR vyššie pri kombinácii nivolumabu a ipilimumabu v porovnaní s monoterapiou nivolumabom (Tabuľka 12) po 90 mesiacoch následného sledovania s najlepšou celkovou reakciou kompletnej odpovede korelujúcou so zlepšenou mierou prežívania.

Po 90 mesiacoch následného sledovania bol medián trvaní odpovede u pacientov s hladinou expresie PD-L1 $\geq 5\%$ v nádore 78,19 mesiacov (rozsah: 18,07-N.A.) v skupine s kombináciou, 77,21 mesiacov (rozsah: 26,25-N.A.) v skupine s monoterapiou nivolumabom a 31,28 mesiacov (rozsah: 6,08-N.A.) v skupine s ipilimumabom. Pri expresii PD-L1 $< 5\%$ v nádore nedosiahol medián trvaní odpovede u pacientov (rozsah: 61,93-N.A.) v skupine s kombináciou, bol 90,84 mesiacov (rozsah: 50,43-N.A.) v skupine s monoterapiou nivolumabom a 19,25 mesiacov (rozsah: 5,32-47,44) v skupine s monoterapiou ipilimumabom.

Jasnú hraničnú hladinu expresie PD-L1 nemožno spoľahlivo stanoviť, ak zohľadňujeme príslušné koncové ukazovatele odpovede nádoru a PFS a OS. Výsledky z objasňujúcej multivariantnej analýzy identifikovali pacienta a charakteristiky nádoru (výkonnostný stav ECOG, štádium M, východisková hladina LDH, stav mutácie BRAF, stav PD-L1 a pohlavie), ktoré môžu prispievať ku výsledku prežívania.

Účinnosť pomocou stavu BRAF:

Po 90 mesiacoch následného sledovania mali pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na ipilimumab v kombinácii s nivolumabom medián PFS 16,76 mesiaca (95 % CI: 8,28; 32,0) a 11,17 mesiacov (95 % CI: 7,0; 19,32), zatiaľ čo pacienti v skupine s nivolumabom v monoterapii mali medián PFS 5,62 mesiaca (95 % CI: 2,79; 9,46) a 8,18 mesiacov (95 % CI: 5,13; 19,55), v uvedenom poradí. Pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na monoterapiu ipilimumabom mali medián PFS 3,09 mesiacov (95 % CI: 2,79; 5,19) a 2,83 mesiacov (95 % CI: 2,76; 3,06), v uvedenom poradí.

Po 90 mesiacoch následného sledovania mali pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na ipilimumab v kombinácii s nivolumabom ORR 67,0 % (95 % CI: 57,0; 75,9; n = 103) a 54,0 % (95 % CI: 47,1; 60,9; n = 211), zatiaľ čo pacienti v skupine s monoterapiou nivolumabom mali ORR 37,87 % (95 % CI: 28,2; 48,1; n = 98) a 48,2 % (95 % CI: 41,4; 55,0; n = 218), v uvedenom poradí. Pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na monoterapiu ipilimumabom mali ORR 23,0 % (95 % CI: 15,2; 32,5; n = 100) a 17,2 % (95 % CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 mesiacoch následného sledovania pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] nedosiahli medián OS v skupine s kombináciou a v skupine s monoterapiou nivolumabom bol 45,5 mesiacov. Medián OS u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] v skupine s monoterapiou s ipilimumabom bol 24,6 mesiacov. U pacientov s divokým typom BRAF bol medián OS 39,06 mesiacov v skupine s kombináciou, 34,37 mesiacov v skupine s monoterapiou nivolumabom a 18,5 mesiacov v skupine s monoterapiou ipilimumabom. Pomery rizík OS pre ipilimumab v kombinácii s nivolumabom oproti monoterapii nivolumabom boli 0,66 (95 % CI: 0,44; 0,98) u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a 0,95 (95 % CI: 0,74; 1,22) u pacientov s divokým typom BRAF.

Randomizovaná 2. fáza štúdie s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a ipilimumab (CA209069)

Štúdia CA209069 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia 2. fázy porovnávajúca kombináciu nivolumabu a ipilimumabu so samotným ipilimumabom u 142 pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom s podobným kritériom na zaradenie ako do štúdie CA209067 a s primárnou analýzou u pacientov s melanómom s divokým typom BRAF (77 % pacientov). Skúšajúcim hodnotené ORR bolo 61 % (95 % CI: 48,9; 72,4) v skupine s kombináciou (n = 72) oproti 11 % (95 % CI: 3,0; 25,4) v skupine s ipilimumabom (n = 37). Odhadované miery OS v 2. a 3. roku boli pre kombináciu (n = 73) 68 % (95 % CI: 56; 78) a 61 % (95 % CI: 49; 71), v uvedenom poradí a pre ipilimumab (n = 37) 53 % (95 % CI: 36; 68) a 44 % (95 % CI: 28; 60), v uvedenom poradí.

Karcinóm z renálnych buniek

Randomizovaná štúdia 3. fázy s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom oproti sunitinibu (CA209214)

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg na liečbu pokročilého/metastatického RCC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii 3. fázy (CA209214). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s predtým neliečeným, pokročilým alebo metastatickým karcinómom z renálnych buniek s prítomným komponentom s jasnými bunkami. Populácia s primárnou účinnosťou zahŕňala pacientov so stredne závažným/malým rizikom s minimálne 1 alebo viacerými zo 6 prognostických rizikových faktorov podľa kritérií medzinárodného združenia IMDC (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium) (kratšie ako jeden rok od času úvodnej diagnózy karcinómu z renálnych buniek až po randomizáciu, stav výkonnosti podľa Karnofského < 80 %, hemoglobín nižší ako dolná hranica normy, upravený vápnik vyšší ako 10 mg/dl, počet trombocytov vyšší ako horná hranica normy a absolútny počet neutrofilov vyšší ako horná hranica normy). Táto štúdia zahŕňala pacientov bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti so stavom výkonnosti podľa Karnofského < 70 % a pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli zo štúdie vyradení. Pacienti boli stratifikovaní podľa IMDC prognostického skóre a oblasti.

Celkovo bolo v skúšaní randomizovaných 1 096 pacientov, z nich 847 pacientov malo stredne závažný/málo rizikový RCC a dostávalo buď ipilimumab v dávke 1 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózne počas 30 minút v kombinácii s nivolumabom podávaným intravenózne počas 60 minút každé 3 týždne počas 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne alebo sunitinibom (n = 422) v dávke 50 mg denne, podávaným perorálne počas 4 týždňov, po ktorých pri každom cykle nasledovali 2 týždne bez liečby. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo pokým bola liečba tolerovaná. Prvé hodnotenia nádorov sa vykonali 12 týždňov po randomizácii a potom pokračovali každých 6 týždňov počas prvého roka a potom každých 12 týždňov až do progresie alebo do ukončenia liečby, podľa toho čo sa vyskytlo neskôr. Liečba po úvodnom vyhodnotení skúšajúcim pomocou RECIST, verzia 1.1-definovanej progresie bola povolená, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. U pacientov so stredne závažným/malým rizikom boli meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti OS, ORR a PFS podľa stanovenia pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR, Blinded Independent Central Review).

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 61 rokov (rozsah: 21-85) s vekom ≥ 65 rokov u 38 % a s vekom ≥ 75 rokov u 8 %. Väčšina pacientov boli muži (73 %) a belosi (87 %) a 31 % pacientov malo východiskové KPS 70 až 80 % a 69 % malo 90 až 100 %. Medián dĺžky času od stanovenia počiatočnej diagnózy do randomizácie bol 0,4 roka v oboch skupinách s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg aj so sunitinibom. Medián trvania liečby bol 7,9 mesiaca (rozsah: 1 deň- 21,4⁺ mesiaca) u pacientov liečených ipilimumabom s nivolumabom a 7,8 mesiaca (rozsah: 1 deň- 20,2⁺ mesiaca) u pacientov liečených sunitinibom. Ipilimumab s nivolumabom sa podávali do progresie u 29 % pacientov.

Výsledky účinnosti u pacientov so stredne závažným/veľkým rizikom sú uvedené v tabuľke 13 (primárna analýza s minimálnym následným sledovaním 17,5 mesiaca a s minimálnym následným sledovaním 60 mesiacov) a na obrázku 8 (minimálne následné sledovanie 60 mesiacov).

Výsledky OS pri dodatočnej deskriptívnej analýze vykonanej pri minimálnom následnom sledovaní 60 mesiacov preukazujú výsledky, ktoré sú zhodné s pôvodnou primárnou analýzou.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti u pacientov so stredne závažným/malým rizikom (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primárna analýza		
minimálne následné sledovanie: 17,5 mesiaca		
Celkové prežívanie		
Udalosti	140 (33 %)	188 (45 %)
Pomer rizika ^a	0,63	
99,8 % CI	(0,44; 0,89)	
p-hodnota ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95 % CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95 % CI)		
po 6 mesiacoch	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
po 12 mesiacoch	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Pomer rizika ^a	0,82	
99,1 % CI	(0,64; 1,05)	
p-hodnota ^{b,h}	0,0331	
Medián (95 % CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrdená objektívna odpoveď (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdiel v ORR (95 % CI) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
p-hodnota ^{e,f}	< 0,0001	
Kompletná odpoveď (CR, complete response)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Parciálna odpoveď (PR, partial response)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilizácia ochorenia (SD, stable disease)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Medián trvania odpovede^g		
Mesiace (rozsah)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,8 (0,9 – 11,3)	3,0 (0,6 – 15,0)
Aktualizovaná analýza*		
minimálne následné sledovanie: 60 mesiacov		
Celkové prežívanie		
Udalosti	242 (57 %)	282 (67 %)
Miera rizika ^a	0,68	
95 % CI	(0,58; 0,81)	
Medián (95 % CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Výskyt (95 % CI)		
po 24 mesiacoch	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
po 26 mesiacoch	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
po 48 mesiacoch	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
po 60 mesiacoch	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Miera rizika ^a		0,73
95 % CI		(0,61; 0,87)
Medián (95 % CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potvrdená objektívna odpoveď (BICR)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95 % CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Rozdiel v ORR (95 % CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Kompletná odpoveď (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Parciálna odpoveď (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Medián trvania odpovede^g		
Mesiace (rozsah)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Na základe modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^c p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,002 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

^d Trieda upraveného rozdielu.

^e Na základe stratifikovaného DerSimonianovho-Lairdovho testu.

^f p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,001 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

^g Vypočítané pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

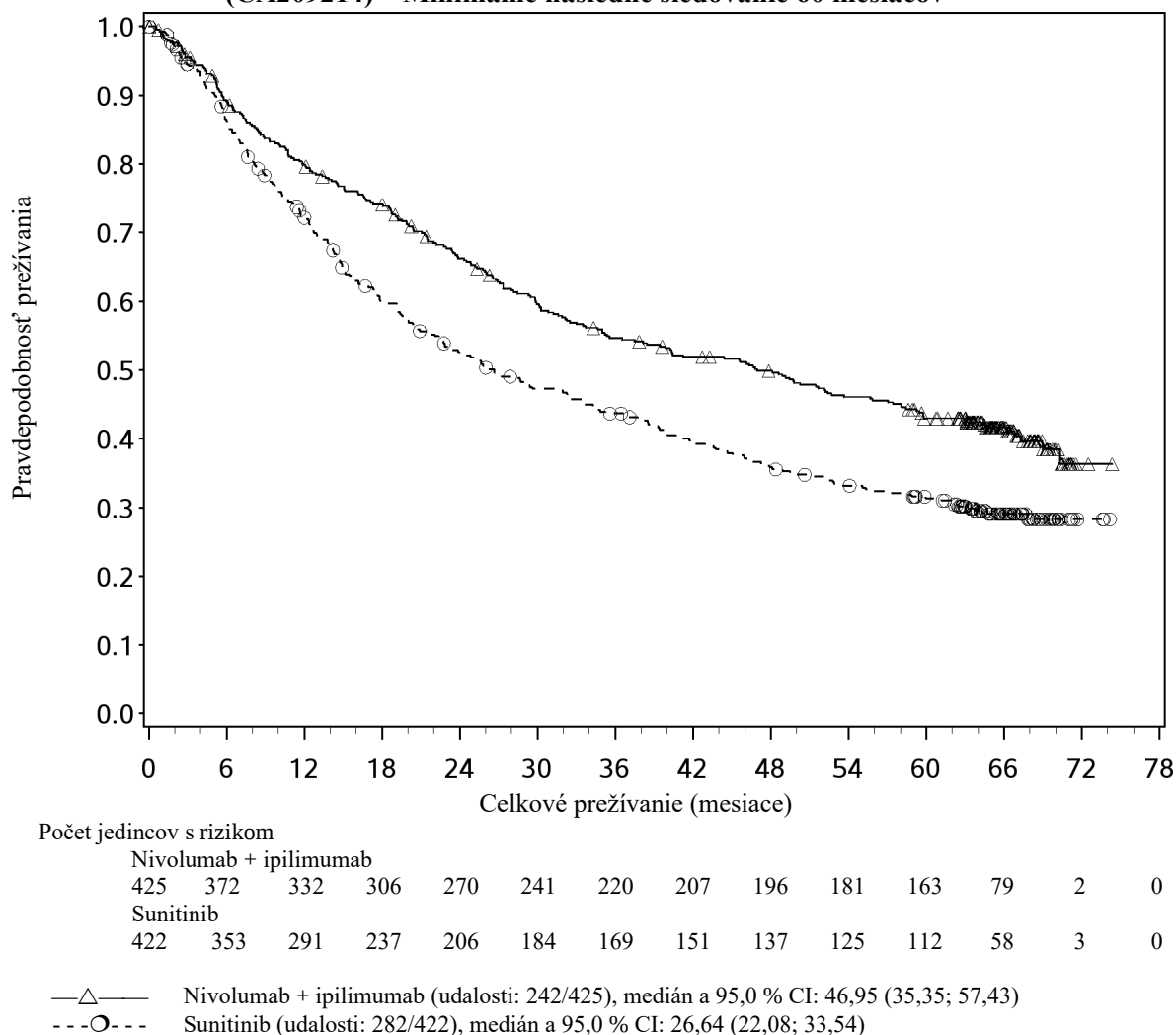
^h p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,009 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

^{“+”} označuje cenzurované sledovanie.

NE = neodhadnuteľné

* Deskriptívna analýza na základe ukončenia zberu údajov: 26. február 2021.

Obrázok 8: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov so stredným/vysokým rizikom (CA209214) – Minimálne následné sledovanie 60 mesiacov



Aktualizovaná deskriptívna analýza OS sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 24 mesiacov. V čase tejto analýzy bol pomer rizika 0,66 (99,8 % CI 0,48-0,91) so 166/425 udalosťami v skupine s kombináciou a 209/422 udalosťami v skupine so sunitinibom. U pacientov so stredným/vysokým rizikom sa pozoroval prínos OS v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom oproti sunitinibu bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Medián OS pri expresii PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ sa nedosiahol pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom a bol 19,61 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,78). Pri expresii PD-L1 v nádore $< 1\%$ bol medián OS 34,7 mesiacov pre ipilimumab v kombinácii s nivolumabom a 32,2 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,70; 95 % CI: 0,54; 0,92)..

V štúdií CA209214 bolo randomizovaných aj 249 pacientov s priaznivým rizikom podľa kritérií IMDC na ipilimumab plus nivolumab (n = 125) alebo na sunitinib (n = 124). Títo pacienti neboli hodnotení ako súčasť populácie s primárnou účinnosťou. Pri minimálne 24-mesačnom následnom sledovaní bola miera rizika OS u pacientov s priaznivým rizikom, ktorí dostávali ipilimumab plus nivolumab v porovnaní so sunitinibom 1,13 (95 % CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Pri minimálne 60-mesačnom následnom sledovaní bola miera rizika OS 0,94 (95 % CI: 0,65; 1,37).

K dispozícii nie sú údaje o použití ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom u pacientov v prvej línii RCC s iba histologicky nejasnými bunkami.

V štúdií CA209214 predstavovali pacienti vo veku ≥ 75 rokov 8 % zo všetkých pacientov so stredne závažným/malým rizikom a kombinácia ipilimumabu a nivolumabom preukázala číselne nižší účinok na OS (HR 0,97; 95 % CI: 0,48; 1,95) v tejto podskupine oproti celkovej populácii pri minimálnom

následnom sledovaní 17,5 mesiaca. Z dôvodu malého počtu pacientov v tejto podskupine, nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Prvá línia liečby nemalobunkového karcinómu pľúc

Randomizovaná štúdia 3. fázy s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine oproti 4 cyklom chemoterapie založenej na platine (CA2099LA)

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 360 mg každé 3 týždne a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii 3. fázy (CA2099LA). Štúdia zahŕňala pacientov (18 ročných alebo starších) s histologicky potvrdeným neskvamóznym alebo skvamóznym NSCLC v štádiu IV alebo rekurentným NSCLC (podľa klasifikácie 7. Medzinárodnej asociácie pre štúdium pľúcneho karcinómu), so skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a bez predchádzajúcej protinádorovej liečby (vrátane inhibítorov EGFR a ALK). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Pacienti s citlivosťou na mutácie EGFR alebo translokáciou ALK, aktívnymi (neliečenými) metastázami v mozgu, karcinomatóznou meningitídou, aktívnym autoimunitným ochorením alebo medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu < 10 mg denne. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou histológie (skvamózny verzus neskvamózny), úrovne expresie PD-L1 v nádore ($\geq 1\%$ oproti < 1%) a pohlavia (muži oproti ženám).

Celkovo bolo randomizovaných 719 pacientov na podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou založenou na platine (n = 361) alebo chemoterapie založenej na platine (n = 358). Pacienti v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou založenou na platine dostali ipilimumab v dávke 1 mg/kg podaný intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 360 mg podaným intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne a chemoterapiou založenou na platine podanou každé 3 týždne v 2 cykloch. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostali chemoterapiu založenú na platine podanú každé 3 týždne v 4 cykloch. Pacienti s neskvamóznou formou mohli dostať voliteľnú udržiavaciu liečbu pemetrexedom.

Chemoterapia založená na platine pozostávala z karboplatiny (AUC 5 alebo 6) a pemetrexedu 500 mg/m², alebo z cisplatiny 75 mg/m² a pemetrexedu 500 mg/m² pri neskvamóznom NSCLC; alebo z karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu 200 mg/m² pri skvamóznom NSCLC.

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Liečba mohla pokračovať po progresii ochorenia, ak bol pacient klinicky stabilný a bolo vyhodnotených skúšajúcim, že sa dosiahne klinický prínos. Pacienti, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v monoterapii nivolumabom. Hodnotenia nádoru sa vykonali každých 6 týždňov po prvej dávke skúšanej liečby počas prvých 12 mesiacov, potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia alebo do ukončenia skúšanej liečby.

V štúdii CA2099LA boli východiskové charakteristiky celkovo vyvážené medzi všetkými liečenými skupinami. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 26-86) s 51 % vo veku ≥ 65 rokov a 10 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (89 %) a muži (70 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (31 %) alebo 1 (68 %), 57 % pacientov s PD-L1 $\geq 1\%$ a 37 % s PD-L1 < 1%, 31 % malo skvamóznou a 69 % malo neskvamóznou histológiu, 17 % malo metastázy v mozgu a 86 % boli bývalí/súčasní fajčiari. Žiadny pacient nedostal predchádzajúcu imunoterapiu.

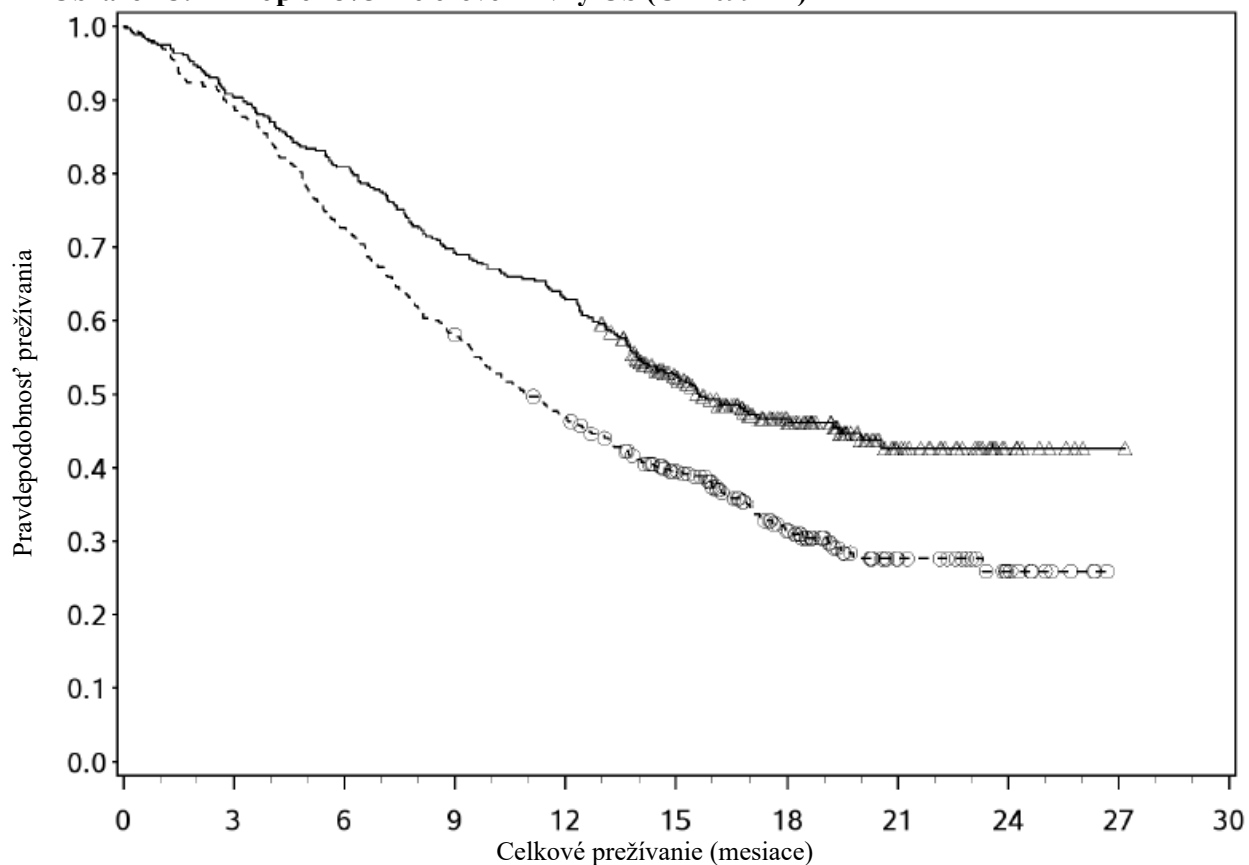
V štúdii CA2099LA bola primárna miera výsledku účinnosti OS. Dodatočné koncové ukazovatele účinnosti boli PFS, ORR a dĺžka odpovede podľa hodnotenia pomocou BICR.

Štúdia preukázala štatisticky významný prínos v OS, PFS a ORR u pacientov randomizovaných na ipilimumab v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou založenou na platine v porovnaní so samotnou chemoterapiou založenou na platine pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze, kde sa pozorovalo 351 udalostí (87 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu). Minimálne následné sledovanie pre OS bolo 8,1 mesiaca.

Výsledky účinnosti sú uvedené na obrázku 9 (aktualizovaná analýza OS s minimálnym následným sledovaním 12,7 mesiaca) a v tabuľke 14 (primárna analýza s minimálnym následným sledovaním 8,1 mesiaca).

Aktualizovaná analýza účinnosti sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 12,7 mesiaca (pozri Obrázok 9). V čase tejto analýzy bola miera rizika pre OS 0,66 (95 % CI: 0,55; 0,80) a miera rizika pre PFS bola 0,68 (95 % CI: 0,57; 0,82).

Obrázok 9: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA2099LA)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab + chemoterapia										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemoterapia										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chemoterapia (udalosti: 190/361), medián a 95 % CI: 15,64 (13,93; 19,98)

--○-- Chemoterapia (udalosti: 242/358), medián a 95 % CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chemoterapia (n = 361)	chemoterapia (n = 358)
Celkové prežívanie		
Udalosti	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Miera rizika (96,71 % CI) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ^b	0,0006	
Medián (mesiace) (95 % CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Miera (95 % CI) po 6 mesiacoch	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Miera rizika (97,48 % CI) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ^c	0,0001	
Medián (mesiace) ^d (95 % CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Miera (95 % CI) po 6 mesiacoch	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Celková miera odpovede^e		
(95 % CI)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
Stratifikovaný CMH test p-hodnota ^f	0,0003	
Kompletná odpoveď (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Parciálna odpoveď (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Trvanie odpovede		
Medián (mesiace) (95 % CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov ^g	74	41

^a Na základe modelu stratifikovaných Cox proporcionálnych rizík.^b p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,0329 pre túto predbežnú analýzu.^c p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,0252 pre túto predbežnú analýzu.^d Odhadnuté pomocou Kaplan-Meiera.^e Podiel s kompletnou alebo parciálnou odpoveďou; CI na základe metódy Cloppera a Pearsona.^f p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,025 pre túto predbežnú analýzu.^g Na základe Kaplanových-Meierových odhadov trvania odpovede.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Následná systémová liečba bola podaná 28,8 % pacientov v skupine s kombináciou a 41,1 % pacientov v skupine s chemoterapiou. Následná imunoterapia (vrátane anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA4) bola podaná 3,9 % pacientov v skupine s kombináciou a 27,9 % pacientov v skupine s chemoterapiou.

V štúdií CA2099LA deskriptívna analýza podskupiny súvisiacej s chemoterapiou preukázala prínos OS u pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou so skvamóznou histológiou (HR [95 % CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) a u pacientov s neskvamóznou histológiou (HR [95 % CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

V tabuľke 15 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS, PFS a ORR pomocou expresie PD-L1 v nádore vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti pomocou expresie PD-L1 v nádore (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chemoterapia	chemoterapia	ipilimumab + nivolumab + chemoterapia	chemoterapia	ipilimumab + nivolumab + chemoterapia	chemoterapia	ipilimumab + nivolumab + chemoterapia	chemoterapia
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % až 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
Miera rizika OS (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)	
Miera rizika PFS (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 Miera rizika na základe modelu stratifikovaných Cox proporcionálnych rizík.

Celkovo bolo do štúdie CA2099LA zaradených 70 pacientov s NSCLC vo veku ≥ 75 rokov (37 pacientov v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou a 33 pacientov v skupine s chemoterapiou). Pre ipilimumab v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou oproti chemoterapii sa medzi podskupinami v tejto štúdii pozorovala HR OS 1,36 (95 %CI: 0,74; 2,52) a HR PFS 1,12 (95 % CI: 0,64; 1,96). RR bola 27,0 % v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou a 15,2 % v skupine s chemoterapiou. Štyridsaťtri percent pacientov vo veku ≥ 75 rokov ukončilo liečbu ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou. V tejto populácii pacientov sú obmedzené údaje účinnosti a bezpečnosti ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou.

V analýze podskupín sa znížený prínos prežívania pozoroval pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou u pacientov, ktorí nikdy nefajčili. Z dôvodu malého počtu pacientov však nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Malígný mezotelióm pleury

Randomizovaná štúdia fázy 3 s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom oproti chemoterapii (CA209743)

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209743). Štúdia zahŕňala pacientov (18 ročných alebo starších) s histologicky potvrdeným a v minulosti neliečeným malígnym mezoteliómom pleury s epiteloidnou alebo neepiteloidnou histológiou, so skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a bez paliatívnej rádioterapie počas 14 dní prvého podania liečby. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Pacienti s nerozvinutým mezoteliómom peritonea, perikardu, semenníkov alebo steny pošvy, intersticiálnym ochorením pľúc, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu a metastázami v mozgu (pokiaľ neboli chirurgicky odstránené alebo liečené stereotaxickou rádioterapiou a boli bez rozvoja v priebehu 3 mesiacov pred zaradením do štúdie) boli zo skúšania vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou histológie (epiteloidný verus sarkomatoidný alebo podtypy so zmiešanou histológiou) a pohlavia (muži oproti ženám).

Celkovo bolo randomizovaných 605 pacientov na podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom (n = 303) alebo chemoterapie (n = 302). Pacienti v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom dostali ipilimumab v dávke 1 mg/kg podaným intravenóznou infúziou počas 30 minút každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg podaným intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 2 týždne až do 2°rokov. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostali chemoterapiu až do 6 cyklov (každý cyklus bol 21 dní). Chemoterapia sa

skladala z cisplatiny 75 mg/m² a pemetrexedu 500 mg/m² alebo karboplatiny 5 AUC a pemetrexedu 500 mg/m².

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Liečba mohla pokračovať po progresii ochorenia, ak bol pacient klinicky stabilný a bolo vyhodnotené skúšajúcim, že sa dosiahne klinický prínos. Pacienti, u ktorých došlo k prerušeniu kombinovanej liečby z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v monoterapii nivolumabom. Hodnotenia nádoru sa vykonali každých 6 týždňov po prvej dávke skúšanej liečby počas prvých 12 mesiacov, potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia alebo do ukončenia podávania skúšanej liečby.

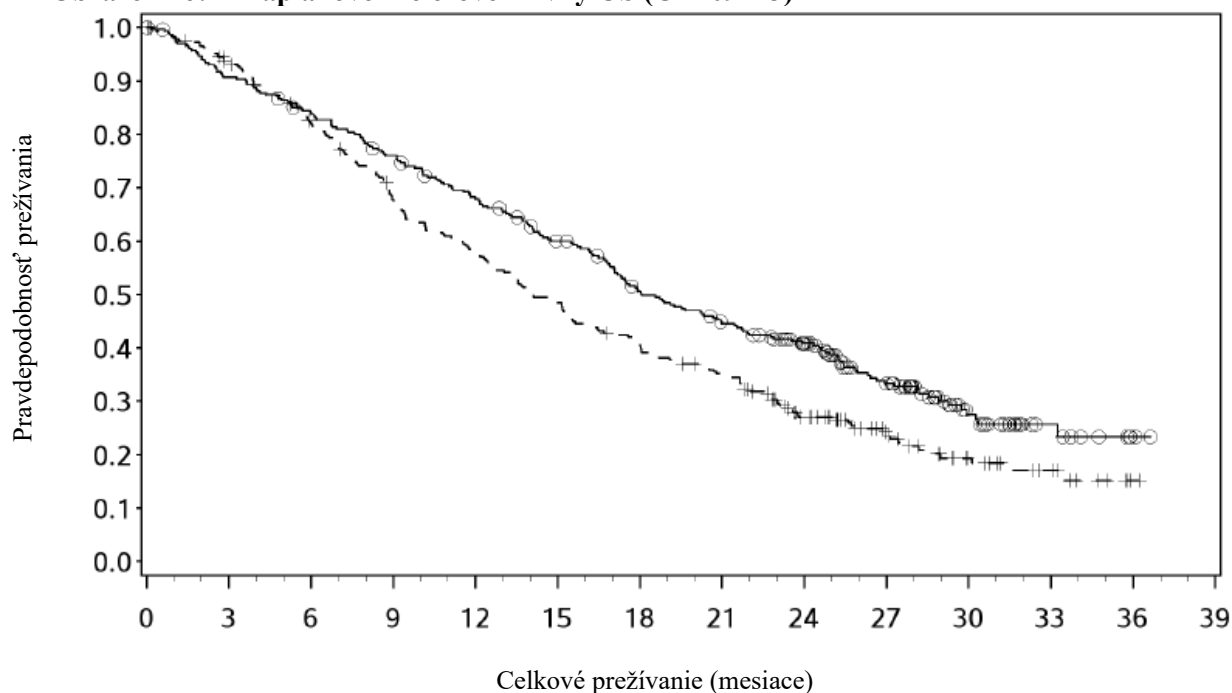
Východiskové charakteristiky medzi všetkými liečenými skupinami boli v štúdií CA209743 vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 69 rokov (rozsah: 25-89) so 72 % vo veku ≥ 65 rokov a 26 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (85 %) a muži (77 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (40 %) alebo 1 (60 %), 80 % pacientov malo PD-L1 ≥ 1 % a 20 % malo PD-L1 < 1 %, 75 % malo epiteloidnú a 25 % malo neepiteloidnú histológiu.

V štúdií CA209743 bolo primárnym meraným koncovým ukazovateľom účinnosti OS. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli PFS, ORR a trvanie odpovede, ktoré sa hodnotili pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR, Blinded Independent Central Review) s využitím modifikovaných kritérií RECIST pre mezotelióm pleury. Deskriptívne analýzy pre tieto sekundárne koncové ukazovatele sú uvedené v tabuľke 16.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na ipilimumab v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s chemoterapiou vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze, kde sa pozorovalo 419 udalostí (89 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu). Minimálne následné sledovanie OS bolo 22 mesiacov.

Výsledky účinnosti sú uvedené na obrázku 10 a v tabuľke 16.

Obrázok 10: Kaplanove Meierove krivky OS (CA209743)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 200/303), medián a 95 % CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Chemoterapia (udalosti: 219/302), medián a 95 % CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti(CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemoterapia (n = 302)
Celkové prežívanie		
Udalosti	200 (66 %)	219 (73 %)
Pomer rizika (96,6 % CI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Stratifikovaný log-rank p-hodnota ^b	0,002	
Medián (mesiace) ^c (95 % CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch ^c	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	218 (72 %)	209 (69 %)
Pomer rizika (95 % CI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Medián (mesiace) ^c (95 % CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Miera celkového prežívania		
(95 % CI)	40 % (34,1; 45,4)	43 % (37,1; 48,5)
Kompletná odpoveď (CR)	1,7 %	0
Parciálna odpoveď (PR)	38 %	43 %

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemoterapia (n = 302)
Trvanie odpovede		
Medián (mesiace) ^c (95 % CI)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^a Stratifikovaný Coxov model proporcionálnych rizík.

^b Pre túto predbežnú analýzu je p-hodnota porovnaná s alokovanou alfa 0,0345.

^c Kaplanove-Meierove odhady.

Následnú systémovú liečbu dostalo 44,2 % pacientov v skupine s kombinovanou liečbou a 40,7 % pacientov v skupine s chemoterapiou. Následnú imunoterapiu (vrátane anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti CTLA-4) dostalo 3,3 % v skupine s kombinovanou liečbou a 20,2 % pacientov v skupine s chemoterapiou.

V tabuľke 17 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS, PFS a ORR podľa histológie vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 17: Výsledky účinnosti podľa histológie (CA209743)

	Epiteloidný (n = 471)		Neepiteloidný (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chemoterapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chemoterapia (n = 67)
Celkové prežívanie				
Udalosti	157	164	43	55
Pomer rizika (95% CI) ^a	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medián (mesiace) (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)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Prežívanie bez progresie				
Pomer rizika (95 % CI) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Medián (mesiace) (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)
Miera celkového prežívania				
(95 % CI) ^b	38,6 % (32,3; 45,1)	47,2 % (40,7; 53,8)	43,3 % (31,2; 56,0)	26,9 % (16,8; 39,1)
Trvanie odpovede				
Medián (mesiace) (95 % CI) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Pomer rizika na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^b Interval spoľahlivosti na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy

^c Medián vypočítaný pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy

V tabuľke 18 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS, PFS a ORR podľa východiskovej hodnoty expresie PD-L1 v nádore vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v nádore (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	chemoterapia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	chemoterapia (n = 219)
Celkové prežívanie				
Udalosti	40	58	150	157
Pomer rizika (95% CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medián (mesiace) (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)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Prežívanie bez progresie				
Pomer rizika (95 % CI) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medián (mesiace) (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)
Miera celkového prežívania				
(95 % CI) ^c	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5 % (27,7; 50,2)	43,5 % (37,1; 50,2)	44,3 % (37,6; 51,1)

^a Pomer rizika na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^b Medián vypočítaný pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

^c Interval spoľahlivosti na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

Celkovo 157 pacientov s MPM vo veku ≥ 75 rokov bolo zaradených do štúdie CA209743 (78 v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a 79 v skupine s chemoterapiou). V tejto podskupine štúdie sa pre nivolumab v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii pozoroval HR 1,02 (95 % CI: 0,70; 1,48) v OS. Preukázal sa vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostávali ipilimumab v kombinácii s nivolumabom (pozri časť 4.8). Z dôvodu exploratívnej povahy tejto analýzy podskupiny nemožno vyvodiť žiadne definitívne závery.

Kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Otvorená štúdia s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii s pacientmi s dMMR alebo MSI-H CRC bez predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 240 mg každé 3 týždne počas maximálne 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 480 mg každé 4 týždne v prvej línii liečby neresekovateľného alebo metastatického CRC so známym stavom MSI-H alebo dMMR v nádore sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 s viacerými skupinami (CA2098HW). Liečené skupiny v štúdii zahŕňali monoterapiu nivolumabom, nivolumab v kombinácii s ipilimumabom alebo chemoterapiu podľa voľby skúšajúceho. Stav MSI-H alebo dMMR v nádore sa stanovil v súlade s miestnymi štandardnými postupmi pomocou testov PCR, NGS alebo IHC. Centrálné hodnotenie stavu MSI-H pomocou testu PCR (Idylla MSI) a stavu dMMR pomocou testu IHC (Omnis MMR) sa vykonalo retrospektívne na vzorkách nádorov pacientov použitých na miestne určenie stavu MSI-H/dMMR. Pacienti s potvrdeným stavom MSI-H/dMMR pomocou ktoréhokoľvek z centrálnych testov tvorili primárnu populáciu účinnosti. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s metastázami v mozgu, ktoré boli symptomatické, s aktívnym autoimunitným ochorením, užívajúci systémové kortikosteroidy alebo imunosupresíva alebo ktorí sa liečili inhibítormi kontrolných bodov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokalizácie nádoru (vpravo verzus vľavo).

Pacienti randomizovaní do skupiny s chemoterapiou mohli dostať kombináciu ipilimumab plus nivolumab po progresii hodnotenej podľa BICR.

Do štúdie bolo randomizovaných celkovo 303 predtým neliečených pacientov v metastatickom stave vrátane 202 pacientov na nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom a 101 pacientov na chemoterapiu. Z nich 255 malo centrálne potvrdený stav MSI-H/dMMR, 171 v skupine s ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom a 84 v skupine s chemoterapiou. Pacienti v skupine s ipilimumabom plus nivolumabom dostávali ipilimumab v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s nivolumabom v dávke 240 mg každé 3 týždne počas maximálne 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 480 mg každé 4 týždne. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostávali: mFOLFOX6 (oxaliplatina, leukovorín a fluóruracil) buď s bevacizumabom alebo cetuximabom alebo bez nich: Oxaliplatina v dávke 85 mg/m², leukovorín v dávke 400 mg/m² a fluóruracil v bolusovej dávke 400 mg/m², po ktorých nasledoval fluóruracil v dávke 2 400 mg/m² počas 46 hodín každé 2 týždne. Bevacizumab v dávke 5 mg/kg alebo cetuximab v dávke 500 mg/m² podávaný pred mFOLFOX6 každé 2 týždne; alebo FOLFIRI (irinotekán, leukovorín a fluóruracil) buď s bevacizumabom alebo cetuximabom alebo bez nich: Irinotekán v dávke 180 mg/m², leukovorín v dávke 400 mg/m² a fluóruracil v bolusovej dávke 400 mg/m² a fluóruracil v dávke 2 400 mg/m² počas 46 hodín každé 2 týždne. Bevacizumab v dávke 5 mg/kg alebo cetuximab v dávke 500 mg/m² podávaný pred FOLFIRI každé 2 týždne. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom až do 24 mesiacov. Pacienti, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu, mali povolené pokračovať v podávaní nivolumabu ako samotného liečiva. Hodnotenia nádoru podľa RECIST v1.1 sa vykonávali každých 6 týždňov počas prvých 24 týždňov, potom každých 8 týždňov do 96. týždňa, potom každých 16 týždňov do 146. týždňa a potom každých 24 týždňov.

Východiskové charakteristiky všetkých randomizovaných pacientov predtým neliečených na metastatické ochorenie boli: medián veku bol 63 rokov (rozsah: 21 až 87 rokov), pričom 46 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 18 % bolo vo veku ≥ 75 rokov; 46 % bolo mužov a 86 % bolo belochov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (54 %) a ≥ 1 (46 %); lokalizácia nádoru bola pravostranná u 68 % a ľavostranná u 32 % pacientov a z 223 pacientov so známym stavom malo 39 pacientov potvrdený Lynchov syndróm. Východiskové charakteristiky predtým neliečených pacientov s metastatickým ochorením s centrálne potvrdeným MSI-H/dMMR boli konzistentné u všetkých randomizovaných predtým neliečených pacientov. Zo 101 pacientov randomizovaných na podávanie chemoterapie dostávalo 88 pacientov chemoterapiu podľa protokolu vrátane režimov obsahujúcich oxaliplatinu (58 %) a režimov obsahujúcich irinotekán (42 %). Okrem toho 66 pacientov dostávalo cielené liečivo, buď bevacizumab (64 %), alebo cetuximab (11 %).

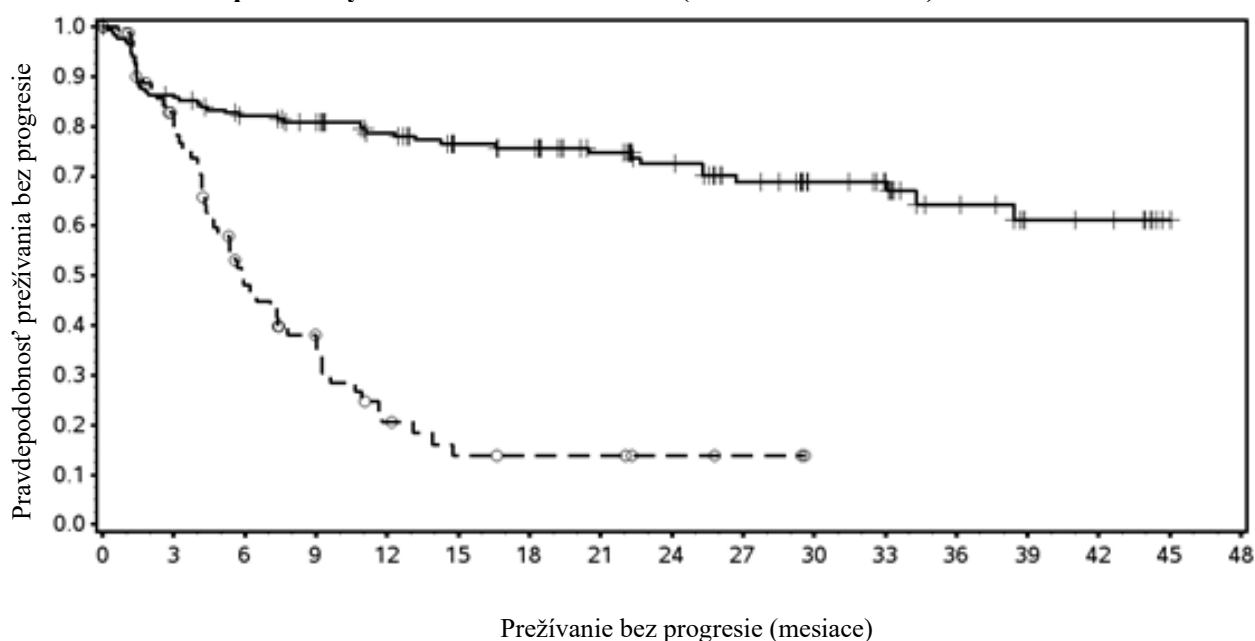
Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bolo PFS hodnotené podľa BICR podľa RECIST 1.1. Ďalšie merané koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali ORR hodnotenú podľa BICR, OS a trvanie odpovede.

Štúdia dosiahla primárny koncový ukazovateľ v plánovanej priebežnej analýze, pričom preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS hodnotenom podľa BICR u pacientov s centrálne potvrdeným MSI-H/dMMR randomizovaných do skupiny s ipilimumabom a nivolumabom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou. Výsledky PFS hodnotené podľa BICR sú uvedené v tabuľke 19 a na obrázku 11. V čase tejto priebežnej analýzy sa z dôvodu hierarchie testovania netestovali ostatné koncové ukazovatele vrátane údajov zo skupiny s nivolumabom v monoterapii.

Tabuľka 19: Výsledky účinnosti prvej línie liečby pri centrálne potvrdenom CRC (CA2098HW) s MSI-H/dMMR^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	chemoterapia (n = 84)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	48 (28 %)	52 (62 %)
Pomer rizika	0,21	
95 % CI	(0,14; 0,32)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Medián (95 % CI) (mesiace)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)
^a Medián následného sledovania 31,5 mesiacov (rozsah: 6,1 až 48,4 mesiacov).		
^b Na základe stratifikovaného 2-stranného log-rank testu.		

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka PFS u pacientov s prvou líniou liečby s centrálne potvrdeným CRC s MSI-H/dMMR (štúdia CA2098HW)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapia

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

—+— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 48/171), medián a 95 % CI: N.A. (38,44; N.A.)

---O--- Chemoterapia (udalosti: 52/84), medián a 95 % CI: 5,85 (4,37; 7,79)

Otvorená štúdia s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom pri CRC s dMMR alebo MSI-H u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu kombinovanú chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu
Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg na liečbu metastatického CRC s dMMR alebo s MSI-H sa hodnotili v multicentrickej, otvorenej, štúdiu fázy 2 s jednou skupinou (CA209142).

Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s lokálne vyšetreným stavom dMMR alebo MSI-H, ktorí mali progresiu ochorenia počas, po predchádzajúcej liečbe fluórpyrimidínom a oxaliplatinou alebo irinotekánom alebo boli na ňu intolerantní. Pacienti, ktorí mali ich poslednú predchádzajúcu liečbu v adjuvantnom režime, museli mať progresiu ochorenia počas liečby alebo v priebehu 6 mesiacov po ukončení adjuvantnej chemoterapie. Pacienti mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti

s aktívnymi metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vyradení.

Celkovo 119 pacientov bolo liečených ipilimumabom v dávke 1 mg/kg, ktorý sa podával intravenózne počas 90 minút v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg, ktorý sa podával intravenózne počas 60 minút každé 3 týždne v 4 dávkach, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru podľa RECIST verzia 1.1 sa vykonali každých 6 týždňov počas prvých 24 týždňov a potom každých 12 týždňov. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom bolo ORR podľa hodnotenia skúšajúceho. Meranými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli ORR a miera kontroly ochorenia podľa stanovenia BICR. Analýza ORR zahŕňala trvanie odpovede a čas do odpovede. Predbežné merané koncové ukazovatele zahŕňali PFS a OS.

Medián veku bol 58 rokov (rozsah: 21-88) s 32 % vo veku ≥ 65 rokov a 9 % vo veku ≥ 75 rokov, 59 % bolo mužov a 92 % bolo belochov. Východiskový výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (45 %) alebo 1 (55 %), 25 % pacientov malo mutácie BRAF, 37 % malo mutácie KRAS a u 12 % neboli známe. Zo 119 liečených pacientov 109 predtým dostávalo chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu v metastatickom stave a 9 v adjuvantnom stave. Pred zaradením do štúdie zo 119 liečených pacientov dostalo 118 (99 %) fluóruracil, 111 (93 %) dostalo oxaliplatinu, 87 (73 %) dostalo irinotekán ako súčasť predchádzajúcich terapií; 82 (69 %) predtým dostalo fluórpyrimidín, oxaliplatinu a irinotekán. Dvadsaťtri percent dostalo 1, 36 % dostalo 2, 24 % dostalo 3 a 16 % dostalo 4 alebo viac predchádzajúcich terapií a 29 % pacientov dostalo inhibítor EGFR.

Výsledky účinnosti (minimálne následné sledovanie 46,9 mesiacov; medián následných sledovaní 51,1 mesiacov) sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti (CA209142) u pacientov s CRC s dMMR alebo s MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Potvrdená objektívna odpoveď, n (%)	77 (64,7)
(95 % CI)	(55,4; 73,2)
Kompletná odpoveď (CR), n (%)	15 (12,6)
Parciálna odpoveď (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilné ochorenie (SD), n (%)	25 (21,0)
Trvanie odpovede	
Medián (rozsah), mesiace	NR (1,4; 58,0+)
Medián času do odpovede	
Mesiace (rozsah)	2,8 (1,1; 37,1)

* podľa hodnotenia skúšajúceho

“+” označuje cenzurované sledovanie.

NR = nedosiahnuté

Podľa hodnotenia BICR bola ORR 61,3 % (95 % CI: 52,0; 70,1), vrátane miery CR 20,2 % (95 % CI: 13,4; 28,5), miery PR 41,2 % (95 % CI: 32,2; 50,6) a stabilné ochorenie sa zaznamenalo u 22,7 %. Hodnotenia BICR boli spravidla zhodné s hodnotením skúšajúceho. Potvrdené odpovede sa pozorovali bez ohľadu na stav mutácie BRAF alebo KRAS a hladín expresie PD L1 v nádore

Zo 119 pacientov malo 11 (9,2 %) pacientov ≥ 75 rokov. ORR hodnotená skúšajúcim u pacientov ≥ 75 rokov bola 45,5 % (95 % CI: 16,7; 76,6).

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii a s nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii ako prvej línie liečby (CA209648)
Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom sa hodnotili v randomizovanej aktívne kontrolovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209648). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti

(18-roční alebo starší) s predtým neliečeným, neresekovateľným pokročilým, rekurentným alebo metastatickým karcinómom ezofageálnych skvamózných buniek (OSCC). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore a expresia PD-L1 v nádorových bunkách sa stanovila pomocou testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Požadovalo sa, aby mali pacienti karcinómom skvamózných buniek alebo karcinómom adenoskvamózných buniek pažeráka, ktorí nie je vhodný na chemorádiáciu a/alebo chirurgický výkon. Predchádzajúca adjuvantná, neoadjuvantná alebo definitívna chemoterapia, rádioterapia alebo chemorádioterapia boli povolené, ak boli podané ako súčasť zámerného liečebného režimu pred zaradením do štúdie. Pacienti, ktorí mali východiskové skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , mali metastázy v mozgu, ktoré boli symptomatické, mali aktívne autoimunitné ochorenie, užívali systémové kortikosteroidy alebo imunosupresíva alebo pacienti s vysokým rizikom krvácania alebo fistuly v dôsledku zjavnej invázie nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti nádoru pažeráka, boli zo štúdie vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádorových bunkách (≥ 1 % oproti < 1 % alebo neurčená), regiónu (východná Ázia oproti zvyšku Ázie oproti zvyšku sveta), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1) a počtu orgánov s metastázami (≤ 1 oproti ≥ 2).

Celkovo bolo randomizovaných 649 pacientov buď na podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom ($n = 325$), alebo chemoterapie ($n = 324$). Z nich 315 pacientov malo expresiu PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %, 158 v skupine ipilimumab plus nivolumab a 157 v skupine s chemoterapiou. Pacienti v skupine ipilimumab plus nivolumab dostávali ipilimumab v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostávali fluórouracil v dávke 800 mg/m²/deň intravenózne v 1. až 5. deň (počas 5 dní) a cisplatinu v dávke 80 mg/m² intravenózne na 1. deň (v 4-týždňovom cykle). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Pacienti, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v liečbe nivolumabom ako jedinej látke.

Východiskové charakteristiky medzi liečebnými skupinami boli celkovo vyvážené. U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 % bol medián veku 63 rokov (rozsah: 26-85), 8,2 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, 81,8 % boli muži, 73,1 % boli Aziati a 23,3 % bolo belochov. Pacienti mali histologicky potvrdený karcinómom skvamózných buniek (98,9 %) alebo karcinóm adenoskvamózných buniek (1,1 %) v pažeráku. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (45,2 %) alebo 1 (54,8 %).

Meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli PFS (podľa BICR) a OS hodnotené u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %. Sekundárne koncové ukazovatele podľa vopred špecifikovaného hierarchického testovania zahŕňali u všetkých randomizovaných pacientov OS, PFS (podľa BICR) a ORR (podľa BICR). Hodnotenie nádorov podľa RECIST v1.1 sa vykonalo každých 6 týždňov až do 48. týždňa vrátane, potom pokračovalo každých 12 týždňov.

V primárnej vopred špecifikovanej analýze s minimálnym sledovaním 13,1 mesiacov sa v štúdiu preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Výsledky účinnosti u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 ≥ 1 % (CA209648)

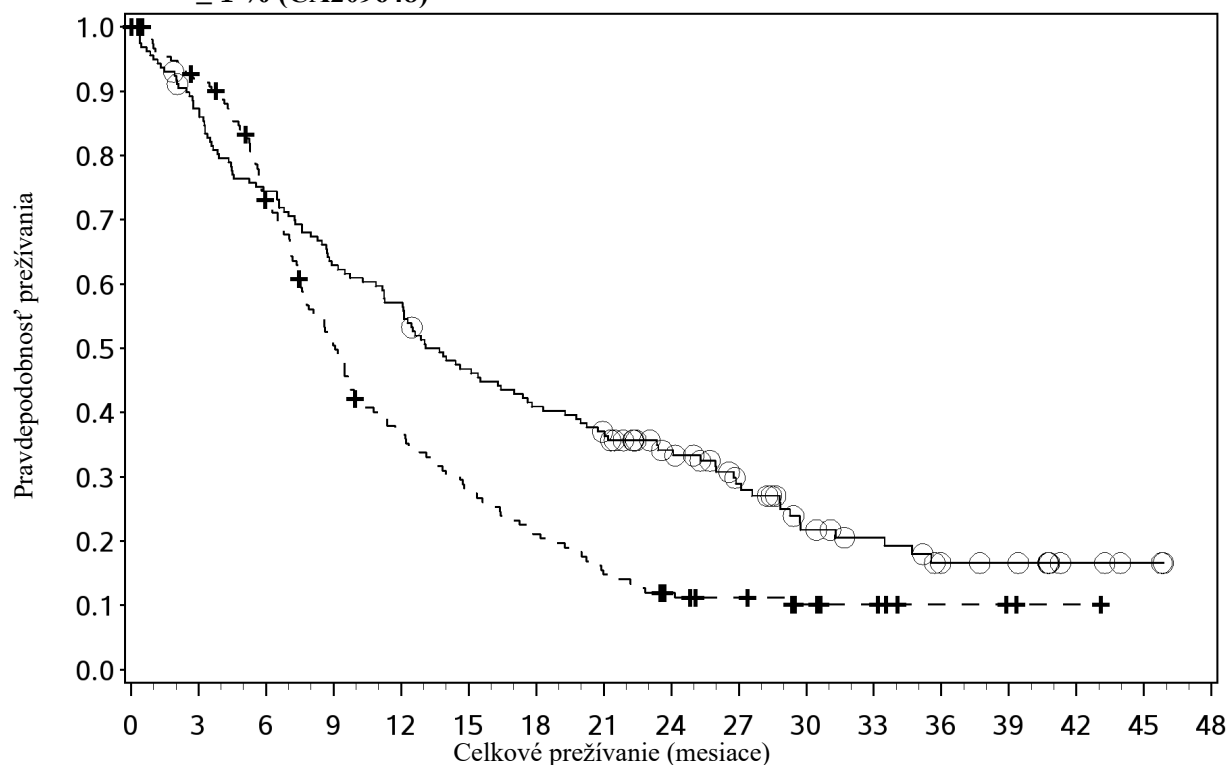
	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chemoterapia^a (n = 157)
Celkové prežívanie		
Udalosti	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Pomer rizika (98,6 % CI) ^c	0,64 (0,46; 0,90)	
p-hodnota ^c	0,0010	
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Prežívanie bez progresie^e		
Udalosti	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Pomer rizika (98,6 % CI) ^c	1,02 (0,73; 1,43)	
p-hodnota ^c	0,8958	
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Miera objektívnej odozvy, n (%)^e		
(95 % CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletná odpoveď	28 (17,7)	8 (5,1)
Parciálna odpoveď	28 (17,7)	23 (14,6)
Trvanie odpovede^e		
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Výskyt	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluórouracil a cisplatina.^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.^c Na základe stratifikovaného 2-stranného log-rank testu.^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.^e Hodnotené pomocou BICR.

Pri aktualizovanej deskriptívnej analýze s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov boli zlepšenia OS v súlade s primárnou analýzou. Medián OS bol 13,70 mesiacov (95 % CI: 11,24; 17,41) pre ipilimumab plus nivolumab oproti 9,07 mesiacov (95 % CI: 7,69; 10,02) pre chemoterapiu (HR = 0,63; 95 % CI: 0,49; 0,82). Medián PFS bol 4,04 mesiacov (95 % CI: 2,40; 4,93) pre nivolumab plus ipilimumab oproti 4,44 mesiacov (95 % CI: 2,89; 5,82) pre chemoterapiu (HR = 1,02; 95 % CI: 0,77; 1,34). ORR bol 35,4 % (95 % CI: 28,0; 43,4) pre ipilimumab plus nivolumab oproti 19,7 % (95 % CI: 13,8; 26,8) pre chemoterapiu.

Kaplanove-Meierove krivky pre OS s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov sú uvedené na obrázku 12.

Obrázok 12: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 119/158), medián a 95 % CI: 13,70 (11,24; 17,41)

- - + - - Chemoterapia (udalosti: 130/157), medián a 95 % CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na základe údajov uzatvorených: 23-augusta-2021, minimálne následné sledovanie 20 mesiacov

Hepatocelulárny karcinóm

Bezpečnosť a účinnosť ipilimumabu v dávke 3 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne počas maximálne 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 480 mg každé 4 týždne v prvej línii liečby neresekovateľného alebo pokročilého hepatocelulárneho karcinómu (HCC) sa hodnotili v randomizovanej aktívne kontrolovanej otvorenej štúdii fázy 3 (štúdia CA2099DW). Štúdia zahŕňala dospelých pacientov (18 rokov alebo starších) s histologicky potvrdeným HCC, ochorením triedy A podľa Childa-Pugha, výkonnostným stavom podľa ECOG 0 alebo 1 a bez predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia. Ezofagogastroduodenoskopia nebola nariadená pred zaradením. Do štúdie boli zaradení dospelí, ktorých ochorenie nebolo vhodné na chirurgickú a/alebo lokoregionálnu liečbu alebo po nich progrezovalo. Predchádzajúca neoadjuvantná alebo adjuvantná systémová liečba bola povolená. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, predchádzajúcou transplantáciou pečene, hepatálnou encefalopatiou v anamnéze (do 12 mesiacov od randomizácie), klinicky významnými ascitmi, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, infekciou vírusom HIV alebo aktívnou koinfekciou vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom HBV a vírusom hepatitídy D (HDV). Randomizácia bola stratifikovaná podľa etiológie (HBV oproti HCV oproti bez vírusu), makrovaskulárnej invázie a/alebo extrahepatálneho šírenia (prítomné alebo absentujúce) a hladín alfa-fetoproteínov (≥ 400 alebo < 400 ng/ml).

Celkovo bolo randomizovaných 668 pacientov na podávanie ipilimumabu v kombinácii s nivolumabom (n = 335) alebo lenvatinibu či sorafenibu podľa voľby skúšajúceho (n = 333).

V skupine podľa voľby skúšajúceho dostalo 85 % liečených pacientov lenvatinib a 15 % sorafenib. Pacienti v skupine s ipilimumabom plus nivolumabom dostávali ipilimumab v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne počas maximálne 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 480 mg každé 4 týždne. Pacienti v skupine podľa voľby skúšajúceho dostávali buď lenvatinib v dávke 8 mg perorálne denne (v prípade telesnej hmotnosti < 60 kg), alebo v dávke 12 mg perorálne denne (v prípade telesnej hmotnosti ≥ 60 kg), alebo sorafenib v dávke 400 mg perorálne dvakrát denne. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Pacienti, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu, mali povolené pokračovať v podávaní nivolumabu ako samotného liečiva. Hodnotenia nádoru sa vykonávali na začiatku liečby, po randomizácii v 9. týždni a 16. týždni, následne každých 8 týždňov až do 48. týždňa a potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia, ukončenia liečby alebo začatia následnej liečby.

Východiskové charakteristiky medzi liečenými skupinami boli celkovo vyvážené. Medián veku bol 66 rokov (rozsah: 20 – 89), pričom 53 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 16 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov, 53 % pacientov bolo belochov, 44 % bolo Aziatov, 2,2 % bolo černochoch a 82 % bolo mužov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (71 %) alebo 1 (29 %). Tridsaťštyri percent (34 %) pacientov malo infekciu vírusom HBV, 28 % malo infekciu vírusom HCV a 36 % nemalo žiadny dôkaz infekcie vírusom HBV ani HCV. Devätnásť percent (19 %) pacientov malo alkoholovú chorobu pečene a 11 % malo nealkoholovú tukovú chorobu pečene. Väčšina pacientov mala na začiatku liečby ochorenie BCLC štádia C (73 %), 19 % malo štádium B a 6 % malo štádium A. Pacientov so skóre ochorením 5, 6 a ≥ 7 podľa Childa-Pugha bolo 77 %, 20 % a 3 %, v uvedenom poradí. Celkovo sa u 54 % pacientov vyskytlo extrahepatálne šírenie, u 25 % sa vyskytla makrovaskulárna invázia a 33 % malo hladiny AFP ≥ 400 µg/l.

Štúdia preukázala štatisticky významný prínos v OS a ORR u pacientov randomizovaných na ipilimumab v kombinácii s nivolumabom v porovnaní s lenvatinibom alebo sorafenibom podľa voľby skúšajúceho. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 22 a na obrázku 13.

Tabuľka 22: Výsledky účinnosti pri HCC v prvej línii liečby (CA2099DW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib alebo sorafenib (n = 333)
Celkové prežívanie		
Udalosti	194 (58 %)	228 (68 %)
Medián (mesiace)	23,7	20,6
(95 % CI)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Pomer rizika (95 % CI) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
p-hodnota ^c	0,0180	
Celková miera odpovede, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95 % CI)	(31,0; 41,5)	9,8 (17,3)
p-hodnota ^e	< 0,0001	
Kompletná odpoveď (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Parciálna odpoveď (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Trvanie odpovede (mesiace)^d		
Medián	30,4	12,9
(95 % CI)	(21,2; N.A.)	(10,2; 31,2)

^a Minimálne následné sledovanie 26,8 mesiacov. Medián následného sledovania 35,2 mesiacov.

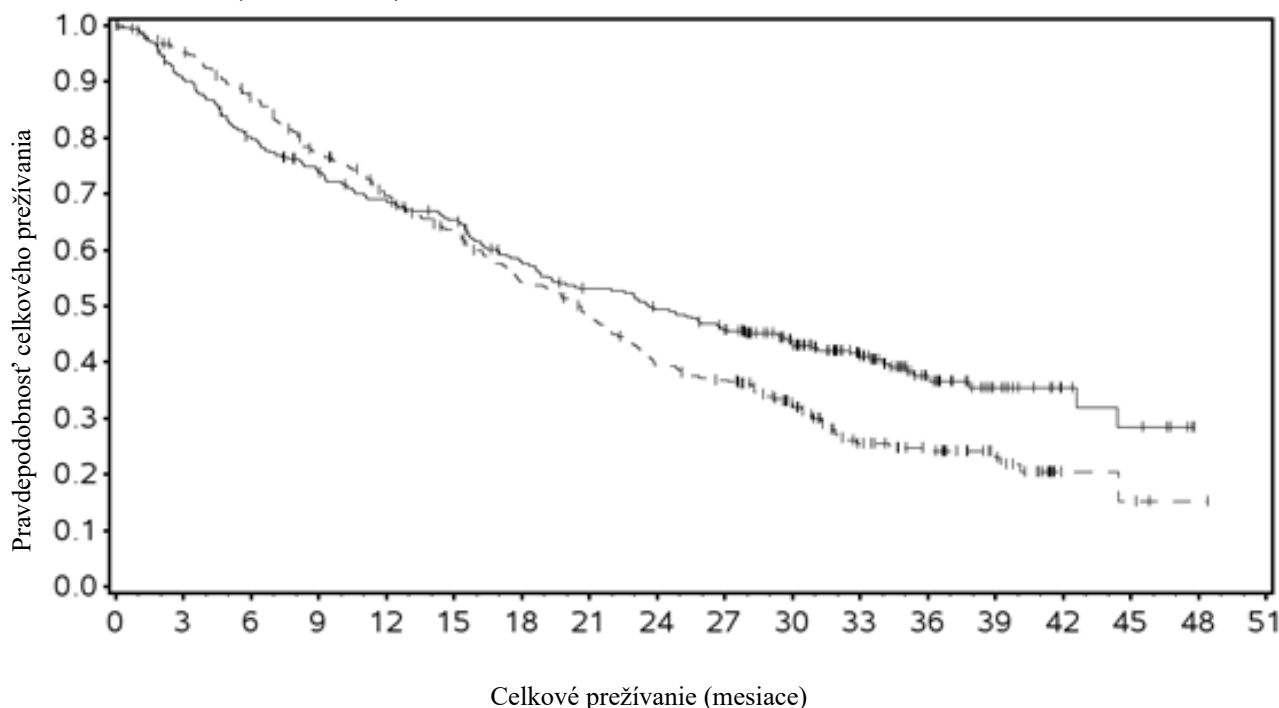
^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^c Na základe stratifikovaného 2-stranného log-rank testu. Hraničné pre štatistickú významnosť: p-hodnota ≤ 0,0257.

^d Hodnotené podľa BICR pomocou RECIST 1.1.

^e Na základe stratifikovaného 2-stranného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu. Hraničné pre štatistickú významnosť: p-hodnota ≤ 0,025.

Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka OS u pacientov s HCC v prvej línii liečby (CA2099DW)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Voľba skúšajúceho

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

—+— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 194/335), medián a 95 % CI: 23,66 (18,33; 29,44)

---+--- Lenvatinib alebo sorafenib (udalosti: 228/333), medián a 95 % CI: 20,63 (17,48; 22,54)

Pediatrická populácia

Ipilimumab ako monoterapia

Štúdia CA184070 bola multicentrická, otvorená štúdia so zvyšovaním dávky 1. fázy s ipilimumabom s pediatrickými pacientmi vo veku ≥ 1 rok až ≤ 21 rokov s merateľnými/hodnotiteľnými, neliečenými, recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi malígnymi nádormi bez možnosti liečby so štandardnou terapiou. V štúdiu bolo zaradených 13 pacientov vo veku < 12 rokov a 20 pacientov vo veku ≥ 12 rokov. Ipilimumab sa podával každé 3 týždne 4 dávky a potom každých 12 týždňov do času kým sa neprejaví dávka limitujúca toxicitu (dose limiting toxicity, DLT) a progresia ochorenia.

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli účinnosť a farmakokinetika (PK). Z pacientov vo veku 12 rokov a starších s pokročilým melanómom sa trom pacientom podával ipilimumab v dávke 5 mg/kg a dvom pacientom sa podával ipilimumab v dávke 10 mg/kg. Stabilné ochorenie sa dosiahlo u dvoch pacientov pri dávke ipilimumabu 5 mg/kg, u jedného s trvaním > 22 mesiacov.

Štúdia CA184178 bola nerandomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia 2. fázy s dospelými pacientmi vo veku 12 až < 18 rokov s predtým liečeným alebo neliečeným, neresekovateľným malígnym melanómom v III. štádiu alebo v IV. štádiu. Ipilimumab sa podával každé 3 týždne 4 dávky. Primárnym koncovým ukazovateľom bola 1-ročná miera prežívania. Sekundárne koncové ukazovatele miery najlepšej celkovej odpovede (best overall response rate, BORR), stabilné ochorenie (stable disease, SD), miera kontroly ochorenia (disease control rate, DCR) a ochorenie bez progresie (progression free survival, PFS) boli na základe kritérií mWHO a stanovené hodnotením skúšajúceho. Hodnotilo sa aj celkové prežívanie (overall survival, OS). Hodnotenie nádoru sa vykonalo na 12. týždeň. Všetci pacienti boli následne sledovaní minimálne 1 rok. Ipilimumab v dávke 3 mg/kg sa podával štyrom pacientom a ipilimumab v dávke 10 mg/kg sa podával ôsmym pacientom. Väčšina

pacientov boli muži (58 %) a belosi (92 %). Medián veku bol 15 rokov. Stabilné ochorenie sa dosiahlo v priebehu 260 dní u jedného pacienta s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg a približne 14 mesiacov u jedného pacienta s ipilimumabom v dávke 10 mg/kg. Dvaja pacienti liečení ipilimumabom v dávke 10 mg/kg mali čiastočnú odpoveď, u jedného z nich bolo trvanie odpovede dlhšie ako 1 rok. Ďalšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23: Výsledky účinnosti v CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
1-ročné 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)
Medián PFS (mesiace) (95 % CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Medián OS (mesiace) (95 % CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nedosiahnuté (5,2; NE)

^a NE = neodhadnuté

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom

Štúdia CA209070 bola otvorená štúdia fázy 1/2 na potvrdenie a rozšírenie dávky skúšaného nivolumabu ako jedného liečiva a v kombinácii s ipilimumabom s jednou skupinou s pediatrickými a dospelými pacientmi s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnyimi alebo hematologickými nádormi zahŕňajúcimi neuroblastóm, osteosarkóm, rabdomyosarkóm, Ewingov sarkóm, pokročilý melanóm, cHL a non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Medzi 126 liečenými pacientmi bolo 97 pediatrických pacientov vo veku od 12 mesiacov do < 18 rokov. Spomedzi 126 liečených pacientov bolo 97 pediatrických pacientov vo veku od 12 mesiacov do < 18 rokov. Z 97 pediatrických pacientov bolo 64 pacientov liečených monoterapiou nivolumabom (v dávke 3 mg/kg podávanej intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne) a 33 pacientov bolo liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom (nivolumab v dávke 1 mg/kg alebo 3 mg/kg podávanej intravenózne počas 60 minút v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg podávanej intravenózne počas 90 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, po ktorých nasledoval nivolumab v dávke 3 mg/kg ako monoterapia každé 2 týždne). Pacienti dostali buď nivolumab ako monoterapiu s mediánom 2 dávok (rozsah: 1, 89), alebo ipilimumab v kombinácii s nivolumabom s mediánom 2 dávok (rozsah: 1, 24). Hlavnými meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli bezpečnosť, znášanlivosť a protinádorová aktivita podľa hodnotenia pomocou deskriptívnej ORR a OS.

Medzi 64 pediatrickými pacientmi liečenými monoterapiou nivolumabom bolo 60 pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou (melanóm n = 1, solídne nádory n = 47 a hematologické nádory n = 12). U 48 pediatrických pacientov s melanómom alebo solídnyimi nádormi s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede. U 12 pediatrických pacientov s hematologickými nádormi s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu bola ORR 25,0 % (95 % CI: 5,5; 57,2) vrátane 1 kompletnej odpovede v prípade cHL a 2 parciálnych odpovedí, jedna v prípade cHL a druhá v prípade NHL. V deskriptívnych analýzach 64 pediatrických pacientov liečených monoterapiou nivolumabom bol medián OS 6,67 mesiacov (95 % CI: 5,98; NA); 6,14 mesiacov (95 % CI: 5,39; 24,67) u pacientov s melanómom alebo solídnyimi nádormi a u pacientov s hematologickými nádormi sa nedosiahol.

U 30 pediatrických pacientov (len solídne nádory iné ako melanóm) s hodnotiteľnou odpoveďou liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede. U 33 pediatrických pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom bol v deskriptívnych analýzach medián OS 8,25 mesiacov (95 % CI: 5,45; 16,95).

Štúdia CA209908 bola otvorená klinická štúdia fázy 1b/2 so sekvenčnou skupinou s monoterapiou nivolumabom a ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom s pediatrickými a mladými dospelými pacientmi s vysokým stupňom primárnych malignít CNS vrátane difúzneho vnútorného pontínového gliómu (DIPG, *diffuse intrinsic pontine glioma*), vysokého stupňa gliómu, meduloblastómu,

ependymómu a iných rekurentných podtypov vysokého stupňa malignity CNS (napr. pineoblastóm, atypický teratoidný/rabdoidný tumor a embryonálne tumory CNS). Zo 151 pediatrických pacientov (vo veku od ≥ 6 mesiacov do < 18 rokov) zaradených do štúdie sa 77 liečilo monoterapiou nivolumabom (v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne) a 74 sa liečilo ipilimumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne v 4 dávkach, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Primárne koncové ukazovatele účinnosti boli OS v kohorte DIPG a PFS hodnotené skúšajúcim na základe kritérií RANO pre všetky ostatné typy nádorov. Medián OS v kohorte DIPG bol 10,97 mesiacov (80 % CI: 9,92; 12,16) u pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a 10,50 mesiacov (80 % CI: 9,10; 12,32) u pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom. Pre všetky ostatné študované typy pediatrických nádorov CNS sa medián PFS pohyboval od 1,23 do 2,35 mesiacov u pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a od 1,45 do 3,09 mesiacov u pacientov liečených ipilimumabom v kombinácii s nivolumabom. V štúdiu sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede s výnimkou jedného pacienta s ependymómom liečeného monoterapiou nivolumabom, ktorý mal parciálnu odpoveď. Výsledky OS, PFS a ORR pozorované v štúdiu CA209908 nenaznačujú klinicky významné zlepšenie oproti tomu, čo sa očakáva v týchto populáciách pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ipilimumabu bola sledovaná u 785 pacientov s pokročilým melanómom, ktorým boli podané indukčné dávky v rozmedzí od 0,3 do 10 mg/kg raz za 3 týždne, podané boli celkovo 4 dávky. Zistilo sa, že hodnoty C_{max} , C_{min} a AUC ipilimumabu boli úmerné dávke v rámci sledovaného rozmedzia dávok. Po opakovanom podávaní dávky ipilimumabu každé 3 týždne bol klírens (CL) časovo invariantný a pozorovala sa minimálna systémová kumulácia, o ktorej svedčili 1,5-násobné alebo nižšie hodnoty indexu kumulácie. Rovnovážny stav ipilimumabu sa dosiahol po tretej dávke. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa získali nasledovné priemerné (percento koeficientu variácie) parametre ipilimumabu: konečný polčas 15,4 dňa (34,4 %); systémový CL 16,8 ml/h (38,1 %) a distribučný objem v rovnovážnom stave 7,47 l (10,1 %). Priemerná (percento koeficientu variácie) C_{min} ipilimumabu v sére dosiahnutá v rovnovážnom stave pri indukčnom režime s dávkou 3 mg/kg bola 19,4 $\mu\text{g/ml}$ (74,6 %).

CL ipilimumabu sa zvyšoval so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou a so zvyšujúcou sa východiskovou hodnotou LDH; nie je však potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na zvýšenú hodnotu LDH alebo na telesnú hmotnosť po podávaní založenom na mg/kg. CL nebol ovplyvnený vekom (rozmedzie 23 - 88 rokov), pohlavím, súbežným použitím budezonidu alebo dakabazínu, výkonnostným stavom, stavom HLA-A2*0201, ľahkou poruchou funkcie pečene, poruchou funkcie obličiek, imunogenicitou a predchádzajúcou protinádorovou liečbou. Vplyv rasy sa neskúmal, keďže k dispozícii neboli dostatočné údaje týkajúce sa etnických skupín iného ako beloškého pôvodu. Neuskutočnili sa žiadne kontrolované štúdie hodnotiace farmakokinetiku ipilimumabu u detí a dospievajúcich ani u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Na základe analýzy odpovedí po expozícii lieku u 497 pacientov s pokročilým melanómom, bolo OS nezávislé od predchádzajúcej systémovej protinádorovej liečby a predĺžilo sa pri vyšších C_{min} plazmatických koncentráciách ipilimumabu.

YERVOY v kombinácii s nivolumabom: Ak sa ipilimumab v dávke 1 mg/kg podával v kombinácii s nivolumabom v dávke 3 mg/kg, CL ipilimumabu sa znížil o 1,5 % a CL nivolumabu sa zvýšil o 1 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné. Ak sa ipilimumab v dávke 3 mg/kg podával v kombinácii s nivolumabom v dávke 1 mg/kg, CL ipilimumabu sa zvýšil o 9 % a CL nivolumabu sa zvýšil o 29 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Ak sa podával v kombinácii s nivolumabom, CL ipilimumabu sa zvýšil o 5,7 % v prítomnosti protilátok proti ipilimumabu a CL nivolumabu sa zvýšil o 20 % v prítomnosti protilátok proti nivolumabu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

YERVOY v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou: Ak sa podával ipilimumab v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov v kombinácii s nivolumabom v dávke 360 mg každé 3 týždne a s 2 cyklami

chemoterapie, CL ipilimumabu sa zvýšil o približne 22 % a CL nivolumabu sa znížil približne o 10 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Podľa údajov populačnej farmakokinetickej analýzy z klinických štúdií s pacientmi s metastatickým melanómom existujúca ľahká a stredne ťažká porucha funkcie obličiek neovplyvnila CL ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje s existujúcou ťažkou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené; potenciálnu potrebu úpravy dávky nemožno stanoviť.

Porucha funkcie pečene

Podľa údajov populačnej farmakokinetickej analýzy z klinických štúdií s pacientmi s metastatickým melanómom existujúca ľahká porucha funkcie pečene neovplyvnila CL ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje s existujúcou stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú obmedzené; potenciálnu potrebu úpravy dávky nemožno stanoviť. V klinických štúdiách neboli identifikovaní pacienti s existujúcou ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Pri monoterapii ipilimumabom sa na základe populačnej PK analýzy použitím dostupných súhrnných údajov od 565 pacientov zo 4 štúdií s dospelými 2. fázy (N=521) a z 2 pediatrických štúdií (N=44), CL ipilimumabu zvýšil so zvyšujúcou sa východiskovou telesnou hmotnosťou. Vek (2-87 rokov) nemal žiadny klinicky významný účinok na CL ipilimumabu. Odhadnutý geometricky priemerný CL je 8,72 ml/h u dospievajúcich pacientov vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Expozície u dospievajúcich sú porovnateľné s tými, ktoré boli u dospelých, ktorí dostávali rovnakú dávku v mg/kg. Na základe simulácie u dospelých a pediatrických pacientov sa dosiahla porovnateľná expozícia u dospelých a pediatrických pacientov pri odporúčanej dávke 3 mg/kg každé 3 týždne.

Pri ipilimumabe v kombinácii s nivolumabom sa očakáva, že expozície ipilimumabu a nivolumabu budú pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších porovnateľné s expozíciami u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní intravenózných dávok vykonaných na opiciach bol ipilimumab celkovo dobre znášaný. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli pozorované zriedkavo (~3 %) a zahŕňali kolitídu (ktorá bola v jednom prípade smrteľná), dermatitídu a reakciu súvisiacu s infúziou (pravdepodobne z dôvodu akútneho uvoľnenia cytokínov, ktoré bolo následkom rýchleho injekčného podania). V jednej štúdii sa pozorovalo zníženie hmotnosti štítnej žľazy a semenníkov bez sprievodných histopatologických nálezov; klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Účinky ipilimumabu na prenatálny a postnatálny vývoj sa študovali na ázijských opiciach, makakoch. Gravidné opice dostávali ipilimumab každé 3 týždne od začiatku organogenézy v prvom trimestri až do pôrodu, hladiny expozície (AUC) boli buď podobné alebo vyššie ako tie, ktoré súviseli s klinickou dávkou 3 mg/kg ipilimumabu. Počas prvých dvoch trimestrov gravidity sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na reprodukciu, ktoré by súviseli s liečbou. Na začiatku tretieho trimestra sa v oboch skupinách s ipilimumabom vyskytla vyššia incidencia potratov, narodených mŕtvych plodov, predčasných pôrodov (so zodpovedajúcou nižšou pôrodnou hmotnosťou) a úmrtí dojčiat v porovnaní s kontrolnými zvieratami; tieto nálezy boli závislé od dávky. U 2 dojčiat vystavených účinku ipilimumabu *in utero* sa navyše zistili vývojové abnormality vonkajších alebo vnútorných orgánov v urogenitálnom trakte. Jedno dojča ženského pohlavia malo jednostrannú renálnu agenézu ľavej obličky a močovodu a jedno dojča mužského pohlavia malo neperforovanú močovú trubicu s pridruženou obštrukciou močových ciest a podkožný edém mieška. Súvislosť týchto malformácií a liečby nie je objasnená.

Neuskutočnili sa štúdie hodnotiace mutagénny a karcinogénny potenciál ipilimumabu. Neuskutočnili sa štúdie fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

tris-hydrochlorid (2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propanediolhydrochlorid)
chlorid sodný
manitol (E421)
kyselina pentetová (kyselina dietylntriaminpentaoctová)
polysorbát 80
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

3 roky

Po otvorení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení ihneď podať infúziou alebo nariediť a podať infúziou. Chemická a fyzikálna stabilita otvoreného, nenariedeného alebo nariedeného koncentrátu (medzi 1 až 4 mg/ml) bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa infúzny roztok (nenariedený alebo nariedený) nepoužije ihneď, môže sa uchovávať 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C), alebo pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení alebo riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentrátu v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutý butylkaučukom) a vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia po 1.
40 ml koncentrátu v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutý butylkaučukom) a vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia po 1.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prípravu lieku má vykonať školený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť s ohľadom na aseptu.

Vypočítanie dávky:

Monoterapia ipilimumabom alebo ipilimumab v kombinácii s nivolumabom:

Predpísaná dávka pre pacientov sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať. Na získanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka s koncentrátom YERVOYA.

- Každá 10 ml injekčná liekovka s koncentrátom YERVOYA poskytuje 50 mg ipilimumabu; každá 40 ml injekčná liekovka poskytuje 200 mg ipilimumabu.
- Celková dávka ipilimumabu v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentrátu YERVOYA na prípravu dávky (ml) = celková dávka v mg vydelená 5 (sila sterilného koncentrátu YERVOYA je 5 mg/ml).

Príprava infúzneho roztoku:

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.

YERVOY sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky; alebo
- po nariadení na až 5-násobok pôvodného objemu koncentrátu (až 4 časti riediaceho roztoku na 1 časť koncentrátu). Konečná koncentrácia sa má pohybovať v rozmedzí od 1 do 4 mg/ml. Na nariadenie koncentrátu YERVOYA sa môže použiť buď:
 - 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného; alebo
 - 5 % (50 mg/ml) injekčný roztok glukózy

KROK 1

- Náležitý počet injekčných liekoviek s YERVOYOM nechajte postáť pri izbovej teplote približne 5 minút.
- Skontrolujte koncentrát YERVOYA na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Koncentrát YERVOYA je číra až mierne opalescenná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá môže obsahovať (niekoľko) ľahkých častíc. Nepoužívajte, ak je v koncentráte prítomné nezvyčajné množstvo častíc a ak došlo k zmene jeho farby.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu YERVOYA pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo intravenózneho vaku (z PVC alebo z iného materiálu ako PVC).
- Ak je to aplikovateľné, nariďte potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Na uľahčenie prípravy možno tiež koncentrát preniesť priamo do naplneného vaku obsahujúceho vhodný objem injekčného roztoku chloridu sodného 0,9 % (9 mg/ml) alebo injekčného roztoku glukózy 5 % (50 mg/ml). Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky.

Podávanie:

Infúzny roztok YERVOYA sa nesmie podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Infúzny roztok YERVOYA sa podáva intravenózne počas doby 30 minút.

Infúzny roztok YERVOYA sa nemá podávať súčasne s ďalšími látkami rovnakou intravenóznou hadičkou. Na podanie infúzneho roztoku použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok YERVOYA je kompatibilný s:

- infúznymi súpravami z PVC
- polyetersulfónovými (0,2 µm až 1,2 µm) a nylónovými (0,2 µm) in-line filtrami

Na konci podávania infúzie prepláchnite infúznú hadičku 0,9% (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5% (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/11/698/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 40621987
Kórea

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby všetci lekári, u ktorých sa očakáva predpisovanie YERVOYA, dostali/mali k dispozícii kartu pacienta na jej poskytnutie svojim pacientom.

Kľúčové prvky karty pacienta:

- Informácia, že ipilimumab môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky v mnohých častiach tela, ktoré môžu viesť k úmrtiu a je potrebné ich bezodkladne oznámiť.
- Žiadosť informovať lekára o relevantných ochoreniach pred liečbou.
- Opis hlavných príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií a závažných reakcií na infúziu a dôležitosť ich oznámenia ošetrojúcemu lekárovi ihneď, ako sa príznaky objavujú, ak pretrvávajú alebo sa zhoršia.
- Dôležitosť neskúšať si liečiť akékoľvek príznaky bez predchádzajúcej konzultácie so zdravotníckym pracovníkom.
- Dôležitosť mať kartu pacienta vždy pri sebe a ukázať ju pri každej lekárskej prehliadke u iného ako ošetrojúceho lekára (napr. pracovníkovi pohotovostnej služby). Karta pripomína pacientovi kľúčové príznaky, ktoré je potrebné bezodkladne hlásiť lekárovi/zdravotnej sestre. Obsahuje tiež výzvy vpísať kontaktné údaje ošetrojúceho lekára a upozorniť ďalších lekárov, že pacient je liečený ipilimumabom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má, pred uvedením lieku na trh členského štátu, schváliť formát a obsah vyššie uvedeného materiálu s Národnou kompetentnou autoritou.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na ďalšie vysvetlenie prínosu ipilimumabu v účinnosti a toxicite kombinovanej schémy podávania nivolumabu a ipilimumabu má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a podať výsledky randomizovanej, klinickej štúdie porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť kombinácie nivolumabu a ipilimumabu oproti monoterapii nivolumabom u predtým neliečených dospelých pacientov so stredne pokročilým/s pokročilým málo rizikovým karcinómom z renálnych buniek a s vhodnými spektrami hladín expresie PD-L1. Táto štúdia sa má vykonať podľa odsúhlaseného protokolu.	Do 28. februára 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

YERVOY 5 mg/ml infúzny koncentrát
ipilimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg ipilimumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg ipilimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tris–hydrochlorid, chlorid sodný, manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Vnútrožilové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

<NN>

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY****1. NÁZOV LIEKU**

YERVOY 5 mg/ml sterilný koncentrát
ipilimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg ipilimumabu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg ipilimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tris–hydrochlorid, chlorid sodný, manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sterilný koncentrát

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

i.v. použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

YERVOY 5 mg/ml infúzny koncentrát ipilimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je YERVOY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete YERVOY
3. Ako používať YERVOY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať YERVOY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je YERVOY a na čo sa používa

YERVOY obsahuje liečivo ipilimumab, čo je bielkovina, ktorá imunitnému systému napomáha v tom, aby pomocou imunitných buniek napádal a ničil rakovinové bunky.

Samotný ipilimumab sa používa na liečbu pokročilého štádia melanómu (typ rakoviny kože) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom sa používa na liečbu

- pokročilého štádia melanómu (typ rakoviny kože) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších,
- pokročilého karcinómu z renálnych buniek (pokročilý nádor obličiek) u dospelých,
- zhubný mezotelióm pleury (typ rakoviny, ktorá postihuje výstelku pľúc) u dospelých,
- pokročilého kolorektálneho karcinómu (rakovina hrubého čreva a konečníka) u dospelých,
- pokročilého karcinómu pažeráka (rakovina pažeráka) u dospelých,
- neresekovateľného alebo pokročilého hepatocelulárneho karcinómu (rakovina pečene) u dospelých.

Ipilimumab v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou sa používa na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (typ rakoviny pľúc) u dospelých.

Keďže sa YERVOY môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi, je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie týchto iných liekov. Ak máte akékoľvek otázky o týchto liekoch, spýtajte sa, svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete YERVOY

Nepoužívajte YERVOY

- ak ste **alergický** na ipilimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste istý, **porozprávajte sa o tom so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať YERVOY alebo YERVOY v kombinácii s nivolumabom, obráťte sa na svojho lekára, pretože môže spôsobiť:

- **Problémy s vaším srdcom**, ako je zmena rytmu alebo rýchlosti tepu srdca alebo nezvyčajný rytmus srdca.
- **Zápal čreva (kolitída)**, ktorý sa môže zhoršiť až na krvácanie alebo prederavenie čriev. Prejavy a príznaky kolitídy môžu zahŕňať hnačku (vodnatá, riedka alebo mäkká stolica), častejšiu stolicu ako obvykle, krv v stolici alebo tmavšie sfarbenú stolicu, bolesť alebo citlivosť na dotyk v oblasti žalúdka.
- **Problémy s vašimi pľúcami**, ako sú ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ. Môžu byť prejavmi zápalu pľúc (pneumonitídy alebo intersticiálneho ochorenia pľúc).
- **Zápal pečene (hepatitída)**, ktorý môže viesť k zlyhaniu pečene. Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať zožltnutie očí alebo kože (žltáčka), bolesť na pravej strane brucha, únavu.
- **Zápal kože**, ktorý môže viesť k závažnej kožnej reakcii (známa ako toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)). Prejavy a príznaky závažnej kožnej reakcie môžu zahŕňať kožnú vyrážku so svrbením alebo bez neho, olupovanie kože, suchosť kože, horúčku, únavu, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšené eozinofily (typ bielych krviniek) a účinky na pečeň, obličky alebo pľúca. Prosím, majte na pamäti, že reakcia nazývaná DRESS sa môže vyvinúť týždeň alebo mesiace po vašej poslednej dávke.
- **Zápal nervov**, ktorý môže viesť k paralýze. Príznaky nervových ťažkostí môžu zahŕňať svalovú slabosť, necitlivosť alebo mravčenie v rukách alebo nohách, stratu vedomia alebo ťažkosti s prebúdzaním sa.
- **Zápal obličiek alebo problémy s vašimi obličkami**. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať abnormálne (nezvyčajné) testy funkcie obličiek alebo znížený objem moču.
- **Zápal žliaz produkujúcich hormóny** (najmä hypofýzy, nadobličiek a štítnej žľazy), ktorý môže ovplyvniť činnosť týchto žliaz. Prejavy a príznaky toho, že vaše žľazy nefungujú správne, môžu zahŕňať bolesť hlavy, rozmazané alebo dvojité videnie, únavu, zníženú sexuálnu túžbu, zmeny správania.
- **Cukrovku 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy** (kyselina v krvi v dôsledku cukrovky).
- **Zápal svalov**, ako je myokarditída (zápal srdcového svalu), myozitída (zápal svalov) a rabdomyolýza (stuhnutosť svalov a kĺbov, svalové kŕče). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať bolesť svalov, stuhnutie, oslabenie, bolesť na hrudi alebo závažnú únavu.
- **Zápal oka**. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať začervenanie v oku, bolesť v oku, zmeny videnia, rozmazané videnie alebo dočasná strata zraku.
- **Hemofagocytovú lymfohistiocytózu** Zriedkavé ochorenie, pri ktorom náš imunitný systém vytvára príliš veľa inak normálnych buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatickej uzliny, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, abnormality obličiek a problémy so srdcom.

- **Rejekciu (odmietnutie) transplantovaného orgánu.**
- **Syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis:** prekrytie dvoch alebo troch stavov vrátane zápalu srdcového svalu (myokarditída), ktorý môže spôsobiť bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, nepravidelný a/alebo rýchly srdcový tep, zápal svalov (myozitída), ktorý môže spôsobiť bolesť svalov, a stavu, pri ktorom svaly slabnú a ľahko sa unavia (myasténia gravis).

Ak máte niektorý z týchto prejavov alebo príznakov alebo ak sa zhoršia, **ihneď informujte svojho lekára. Nesnažte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.** Lekár vám môže podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo závažnejším komplikáciám a aby sa zmiernili vaše príznaky, oddialiť nasledujúcu dávku YERVOYA alebo úplne ukončiť vašu liečbu YERVOYOM.

Prosím, uveďte si, že tieto prejavy a príznaky sú **niekedy oneskorené** a môžu sa vyskytnúť o niekoľko týždňov alebo mesiacov po vašej poslednej dávke. Lekár vám pred liečbou skontroluje celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež **krvné testy**.

Poradte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, než vám podajú YERVOY

- ak máte **autoimunitné ochorenie** (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky);
- ak máte, alebo ste niekedy mali **chronickú vírusovú infekciu pečene**, vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV);
- ak máte infekciu spôsobenú **ľudským vírusom imunitnej nedostatočnosti (HIV)** alebo syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS);
- ak ste už predtým mali závažný vedľajší účinok na kožu na predchádzajúcu liečbu nádoru;
- ak ste mali kedykoľvek v minulosti zápal pľúc.

Deti a dospelávajúci

YERVOY sa nesmie používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov s výnimkou dospelávajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom.

Iné lieky a YERVOY

Predtým, ako vám bude podaný YERVOY, oznámte svojmu lekárovi

- ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy. Tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok YERVOYA. Ak sa však liečite YERVOYOM, váš lekár vám môže podať kortikosteroidy na zmiernenie vedľajších účinkov, ktoré môžete mať pri používaní YERVOYA.
- ak užívate akékoľvek lieky, ktoré vám zastavia zrážanie krvi (antikoagulanciá). Tieto lieky môžu zvýšiť pravdepodobnosť krvácania do žalúdka alebo čriev, čo je vedľajší účinok YERVOYA.
- ak vám nedávno predpísali Zelboraf (vemurafenib, iný liek na liečbu rakoviny kože). Ak vám podajú YERVOY po predchádzajúcom podaní vemurafenibu, môže sa zvýšiť riziko kožných vedľajších účinkov.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas vašej liečby **neužívajte žiadne ďalšie lieky** bez toho, že by ste sa o tom najskôr porozprávali so svojím lekárom. Na základe doterajších údajov sa z dôvodu zvýšenej toxicity na pečeň neodporúča kombinácia YERVOYA (ipilimumab) a vemurafenibu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak ste tehotná, YERVOY nesmiete používať, pokiaľ vám to váš lekár výslovne neodporučí. Účinky YERVOYA u tehotných žien nie sú známe, ale je možné, že liečivo ipilimumab, môže poškodiť plod.

- Počas liečby YERVOYOM musíte používať **účinný spôsob antikoncepcie** (zabránenia počatiu), ak ste žena, ktorá môže otehotnieť.
- Ak otehotníte počas liečby YERVOYOM, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Nie je známe, či sa ipilimumab vylučuje do materského mlieka. Neočakáva sa významné vystavenie dojčat'a ipilimumabu prostredníctvom materského mlieka a nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčené dieťa. Spýtajte sa svojho lekára, či môžete dojčiť počas liečby alebo po liečbe YERVOYOM.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neved'te vozidlá, bicykel ani neobsluhujte stroje po tom, ako vám podajú YERVOY, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre. Pocit únavy alebo slabosti je veľmi častý vedľajší účinok YERVOYA. Môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, bicykel alebo obsluhovať stroje.

YERVOY obsahuje sodík

Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli), **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, než vám podajú YERVOY.

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 1,15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje 92 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 40 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 4,60 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať YERVOY

Ako sa YERVOY podáva

YERVOY vám budú podávať v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

Ak sa YERVOY podáva samostatne na liečbu rakoviny kože, budú vám YERVOY podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily (vnútrožilovo) v priebehu 30 minút.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu rakoviny kože, dostanete infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom sa bude podávať nivolumab vo forme infúzie počas obdobia 30 alebo 60 minút každé 2 týždne alebo 4 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate (fáza s jedným liečivom).

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilého nádoru obličky, dostanete infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom sa bude podávať nivolumab vo forme infúzie počas obdobia 30 alebo 60 minút každé 2 týždne alebo 4 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate (fáza s jedným liečivom).

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilého nádoru hrubého čreva alebo konečníka u dospelých, dostanete infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom sa bude podávať nivolumab vo forme infúzie počas obdobia 30 minút každé 2 týždne alebo 4 týždne, v závislosti od dávky, ktorú dostávate (fáza s jedným liečivom).

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu malígneho mezoteliómu pleury alebo pokročilého nádoru pažeráka, dostanete infúziu počas obdobia 30 minút každých 6 týždňov.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu neresekovateľného či pokročilého nádoru pečene, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne až do 4 dávok (kombinovaná fáza) v závislosti od liečby. Potom sa bude podávať nivolumab vo forme infúzie počas

obdobia 30 minút každé 2 týždne alebo 4 týždne, v závislosti od dávky, ktorú dostávate (fáza s jedným liečivom).

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, dostanete infúziu počas obdobia 30 minút každých 6 týždňov. Po ukončení 2 cyklov chemoterapie sa ipilimumab podáva v kombinácii s nivolumabom vo forme infúzie počas obdobia 30 minút každých 6 týždňov.

Aké množstvo YERVOYA sa podáva

Ak sa YERVOY podáva samostatne na liečbu rakoviny kože, odporúčaná dávka je 3 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti.

Množstvo YERVOYA, ktoré vám budú podávať, bude vypočítané podľa vašej telesnej hmotnosti. V závislosti od vašej dávky sa časť alebo celý obsah injekčnej liekovky s YERVOYOM môže pred použitím nariediť 0,9% (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5% (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy. Na získanie potrebnej dávky môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka.

YERVOY vám budú podávať raz za 3 týždne, podajú vám celkovo 4 dávky. Môžete spozorovať výskyt nových lézií (poranení) alebo rast už existujúcich lézií na vašej koži, ktoré sa môžu očakávať, keď ste liečený YERVOYOM. Váš lekár vám bude naďalej podávať YERVOY, celkovo 4 dávky, a to v závislosti od vašej tolerancie na liečbu.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu rakoviny kože u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, odporúčaná dávka YERVOYA je 3 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom je odporúčaná dávka nivolumabu (fáza s jedným liečivom) 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne, alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne, u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg, alebo 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 6 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 4 týždne dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilého nádoru obličky, odporúčaná dávka YERVOYA je 1 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom je odporúčaná dávka nivolumabu 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne (fáza s jedným liečivom).

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilého nádoru hrubého čreva alebo konečníka, odporúčaná dávka YERVOYA je 1 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (fáza kombinácie). Potom je odporúčaná dávka nivolumabu 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne (fáza s jedným liečivom), v závislosti od liečby.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu malígneho mezoteliómu pleury alebo pokročilého nádoru pažeráka, odporúčaná dávka YERVOYA je 1 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti každých 6 týždňov.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu neresekovateľného alebo pokročilého nádoru pečene, odporúčaná dávka YERVOYA je 3 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti až do 4 dávok (kombinovaná fáza) v závislosti od liečby. Potom je odporúčaná dávka nivolumabu 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne (fáza s jedným liečivom) v závislosti od liečby.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, odporúčaná dávka YERVOYA je 1 mg ipilimumabu na kilogram telesnej hmotnosti. Infúziu vám podajú počas obdobia 30 minút každých 6 týždňov.

Ak vynecháte dávku YERVOYA

Je veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky dohodnuté návštevy ordinácie kvôli podaniu YERVOYA. Ak vynecháte dohodnutú návštevu, opýtajte sa svojho lekára na termín podania vašej ďalšej dávky.

Ak prestanete používať YERVOY

Ukončením vašej liečby môžete ukončiť účinok lieku. Neukončíte liečbu YERVOYOM, pokiaľ to neprekonzultujete so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

Ak sa YERVOY podáva v kombinácii s nivolumabom alebo v kombinácii s nivolumabom a chemoterapiou, prvý vám podajú nivolumab, po ktorom bude nasledovať YERVOY a potom chemoterapia.

Pozrite si písomnú informáciu iných protinádorových liekov aby ste porozumeli používanie týchto liekov. Ak máte otázky o týchto liekoch, spýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár to s vami prekonzultuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Dávajte si pozor na závažné príznaky zápalu

YERVOY pôsobí na imunitný systém a môže spôsobiť **zápal** v niektorých častiach tela. Zápal vám môže spôsobiť závažné poškodenie tela a niektoré zápalové stavy môžu byť život ohrozujúce.

Nasledovné vedľajšie účinky sa hlásili u pacientov, ktorí dostávali samotný ipilimumab v dávke 3 mg/kg:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nechutenstvo
- hnačka (vodová, riedka alebo mäkká stolica), vracanie alebo napínanie na vracanie (nauzea), zápcha, bolesť žalúdka
- kožná vyrážka, svrbenie
- bolesť svalov, kostí, väzov, šliach a nervov
- pocit únavy alebo slabosti, reakcia v mieste vpichu, horúčka, edém (opuch), bolesť

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závažná bakteriálna infekcia krvi (sepsa), infekcia močových ciest, infekcia dýchacích ciest
- bolesť v mieste nádoru
- znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi)
- nedostatočná funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobovať únavu alebo prírastok telesnej hmotnosti, nedostatočná funkcia (hypopituitarizmus) alebo zápal (hypofyzitída) podmozgovej žľazy uloženej v lebečnej spodine
- dehydratácia (odvodenie organizmu)
- zmätenosť, depresia

- nadmerné hromadenie tekutín v mozgu, poškodenie nervov (spôsobujúce bolesť, slabosť a kŕče), závraty, bolesť hlavy
- rozmazané videnie, bolesť v oku
- nepravidelný alebo neobvyklý srdcový tep
- nízky krvný tlak, prechodné sčervenenie tváre a krku, pocit intenzívnej horúčavy s potením a rýchlym pulzom
- dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ, senná nádcha
- krvácanie do žalúdka alebo čreva, zápal čreva (kolitída), pálenie záhy, vredy v ústach a opary (stomatitída)
- porucha funkcie pečene
- zápal vnútorného povrchu výstelky určitého orgánu
- zápal a sčervenenie kože, zmeny farby kože prejavujúce sa škvrnami (vitiligo), žihľavka (svrbivá, hrčkovitá vyrážka), vypadávanie alebo rednutie vlasov, nadmerné nočné potenie, suchosť kože
- bolesť svalov a kĺbov (artralgia), svalové kŕče, zápal kĺbov (artritída)
- zlyhanie funkcie obličiek
- triaška, nedostatok energie
- ochorenie podobné chrípke
- úbytok telesnej hmotnosti

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná bakteriálna infekcia krvi (septický šok), zápal v okolí mozgu alebo miechy, zápal žalúdka a čriev, zápal črevnej steny (spôsobujúci horúčku, vracanie a bolesť žalúdka), infekcia pľúc (zápal pľúc)
- skupina príznakov spôsobených rakovinou v tele, ako sú vysoké hladiny vápnika a cholesterolu v krvi a nízke hladiny cukru v krvi (paraneoplastický syndróm)
- zvýšenie počtu eozinofilov (typ bielych krviniek)
- alergická reakcia
- znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami), nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobovať rýchly pulz, potenie a úbytok telesnej hmotnosti, porucha žliaz produkujúcich pohlavné hormóny
- znížená funkcia nadobličiek spôsobená nedostatočnou funkciou hypotalamu (časť mozgu)
- skupina metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po protinádorovej liečbe charakterizovaná vysokými hladinami draslíka a fosforu v krvi a nízkymi hladinami vápnika v krvi (syndróm rozpadu nádoru)
- zmeny duševného zdravia, znížená pohlavná túžba
- závažný a možno smrteľný zápal nervov spôsobujúci bolesť, slabosť alebo ochrnutie končatín (Guillainov-Barrého syndróm), mdloby, zápal nervov v mozgu, ťažkosti s koordináciou pohybov (ataxia), tras, krátke mimovoľné svalové sťahy, ťažkosti s hovorením
- zápal oka (konjunktivitída), krvácanie v oku, zápal farebnej časti oka, znížené videnie, pocit cudzieho telieska v očiach, opuchnuté slziace oči, opuch oka, zápal očných viečok
- zápal krvných ciev, ochorenie krvných ciev, obmedzenie prítoku krvi do končatín, nízky krvný tlak pri postavení sa
- extrémne ťažkosti s dýchaním, nahromadenie tekutiny v pľúcach, zápal pľúc
- prederavenie čreva, zápal tenkého čreva, zápal čreva alebo podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), peptický vred, zápal pažeráka, nepriechodnosť čriev, zápal konečníka a steny konečníka (s krvavou stolicou a častým nutkaním na stolicu)
- zlyhanie pečene, zápal pečene, zväčšená pečeň, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka)
- závažné a možno smrteľné olupovanie kože (toxická epidermálna nekrolýza)
- zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť bedra a ramena
- zápal obličiek alebo centrálného nervového systému
- zápal viacerých orgánov
- zápal kostrových svalov

- svalová slabosť
- ochorenie obličiek
- chýbajúca menštruácia
- porucha funkcie viacerých orgánov, reakcia súvisiaca s infúziou lieku
- zmena farby vlasov
- zápal močového mechúra. Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**
Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápalové ochorenie krvných ciev (najčastejšie tepien v hlave)
- opuch štítnej žľazy (tyreoiditída)
- kožné ochorenie charakterizované suchými červenými škvrnami pokrytými šupinkami (psoriáza)
- zápal a sčervenenie kože (multiformný erytém) typ závažnej kožnej reakcie prejavujúcej sa vyrážkou, ktorá je sprevádzaná jedným alebo viacerými nasledovnými znakmi:
- horúčka, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšené eozinofily (typ bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca (reakcia nazývaná DRESS)
- zápalové ochorenie (najpravdepodobnejšie autoimunitného pôvodu) postihujúce oči, kožu a sliznice uší, mozgu a miechy (Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm) uvoľnenie sliznice na zadnej časti oka (serózne odlúpenie sietnice)
- príznaky cukrovky 1. typu alebo diabetickej ketoacidózy zahŕňajúce pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, potrebu častejšieho močenia, úbytok hmotnosti, pocit únavy, pocit nevoľnosti, bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť, sladkú vôňu vášho dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach vášho moču alebo potu.
- svalová slabosť a únava bez atrofie (myasténia gravis)
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**
Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**
Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Navyše sa hlásili nasledovné menej časté (môžu postihovať 1 zo 100 osôb) vedľajšie účinky u pacientov, ktorým boli v klinických skúšaniach podávané iné dávky YERVOYA než 3 mg/kg:

- triáda (trojica) príznakov (meningizmus): stuhnutosť šíje, neznášanlivosť ostrého svetla a bolesť hlavy, ochorenie podobné chrípke
- zápal srdcového svalu, oslabenie srdcového svalu, tekutina okolo srdca
- zápal pečene alebo podžalúdkovej žľazy, uzliny zápalových buniek v rôznych orgánoch vášho tela
- infekcia v bruchu
- bolestivé kožné lézie (ranky) na rukách, nohách a na tvári (nodózný erytém)
- nadmerná činnosť hypofýzy
- znížená funkcia prištítnej žľazy

- zápal oka, zápal očných svalov
- oslabený sluch
- nedostatočná cirkulácia krvi spôsobujúca necitlivosť alebo bledosť prstov na nohách a rukách
- poškodenie tkaniva rúk a nôh spôsobujúce sčervenenie, opuch a pľuzgier

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s častotou neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- rejekcia (odmietnutie) transplantovaného orgánu
- druh ochorenia s kožnými pľuzgierami (nazývané pemfigoid)
- stav, pri ktorom imunitný systém tvorí príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (nazývané hemofagocytová lymfohistiocytóza). Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatickej uzliny, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, abnormality obličiek a problémy so srdcom
- bolesť, znížená citlivosť, brnenie alebo slabosť v rukách alebo nohách; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšieho močenia, inkontinencia moču (neschopnosť udržať moč), ťažkosti s močením a zápcha (myelitída).

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Zmeny výsledkov vyšetrení

YERVOY môže spôsobiť zmeny výsledkov vyšetrení vykonaných vašim lekárom. Medzi ne patria:

- zmena počtu červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité pri bojení proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi)
- neobvyklá zmena hladín hormónov a pečeňových enzýmov v krvi
- odchýlky vo výsledkoch funkčného vyšetrenia pečene
- neobvyklé hladiny vápnika, sodíka, fosforu alebo draslíka v krvi
- prítomnosť krvi alebo bielkovín v moči
- neobvykle vysoká zásaditosť krvi a iných krvných tkanív
- neschopnosť obličiek normálne odstraňovať z krvi kyseliny
- prítomnosť protilátok v krvi proti niektorým vašim vlastným bunkám

Pri ipilimumabe v kombinácii s inými protinádorovými liekmi sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky (častotou a závažnosťou vedľajších účinkov sa môže meniť pri podávaní kombinácie protinádorových liekov):

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- infekcia horných dýchacích ciest
- nedostatočná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť únavu alebo prírastok telesnej hmotnosti)
- znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi)
- strata chuti do jedla, vysoké (hyperglykémia) alebo nízke (hypoglykémia) hladiny cukru v krvi
- bolesť hlavy
- dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ
- hnačka (vodová, riedka alebo mäkká stolica), vracanie alebo nevoľnosť (nauzea), bolesť brucha, zápcha
- kožná vyrážka, niekedy s pľuzgiermi, svrbenie

- bolesť vo svaloch a v kostiach (muskuloskeletálna bolesť), bolesť v kĺboch (artralgia)
- pocit únavy alebo slabosti, horúčka, edém (opuch).

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- pľúcna infekcia (pneumónia), bronchitída (zápal priedušiek), zápal oka (konjunktivitída)
- nárast počtu eozinofilov (typ bielych krviniek)
- alergická reakcia, reakcie súvisiace s podaním infúzie lieku
- nadmerná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca, potenie a úbytok telesnej hmotnosti), znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami), nedostatočná funkcia (hypopituitarizmus) alebo zápal (hypofyzitída) podmozgovej žľazy uloženej v lebečnej spodine, opuch štítnej žľazy, cukrovka
- dehydratácia (znížený objem tekutín v tele), znížené hladiny albumínu a fosfátu v krvi, úbytok telesnej hmotnosti
- zápal nervov (spôsobujúci znecitlivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť rúk a nôh), závrat
- rozmazané videnie, suché oko
- rýchly tep srdca, zmeny v rytme alebo frekvencii tlkotu srdca, nepravidelný alebo abnormálny srdcový tep
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- zápal pľúc (pneumonitída, charakterizovaná kašľom a ťažkosťami s dýchaním), tekutina okolo pľúc
- zápal čriev (kolitída), vredy v ústach a opary (stomatitída), zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), sucho v ústach, zápal žalúdka (gastritída)
- zápal pečene
- zmena farby kože prejavujúca sa škvrnami (vitiligo), sčervenenie kože, nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov, žihľavka (svrbivá, hrboľatá vyrážka), suchá pokožka
- zápal kĺbov (artritída), svalové kŕče, slabosť svalov
- zlyhanie obličiek (vrátane náhlejšej straty funkcie obličiek)
- bolesť, bolesť na hrudi, triaška

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zníženie neutrofilov s horúčkou
- kyselina v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza)
- zvýšené hladiny kyseliny v krvi
- zápal mozgu; poškodenie nervov spôsobujúce znecitlivenie a zoslabnutie (polyneuropatia); strata schopnosti ohnúť členok, aby sa noha zdvihla (ochrnutie lýtkového nervu); zápal nervov vyvolaný vlastnou reakciou tela, spôsobujúci znecitlivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť (autoimunitná neuropatia); slabosť svalov a únava bez atrofie (úbytok svalovej hmoty) (myasténia gravis)
- zápal oka, ktorý spôsobuje začervenanie alebo bolesť
- nepravidelný alebo nezvyčajný tlkot srdca, zápal srdcového svalu, pomalý tep srdca
- zápal dvanástnika
- ochorenie kože so zhrubnutými škvrnami červenej kože, často so striebřistými šupinami (psoriáza), závažné ochorenie kože, ktoré spôsobuje červené, často svrbiace škvrny, podobné vyrážke osýpok, ktoré začínajú na končatinách a niekedy na tvári a zvyšku tela (multiformný erytém), závažné odlupovanie kože, ktoré môže byť smrteľné (Stevensov-Johnsonov syndróm), zmeny v akejkoľvek oblasti kože a/alebo pohlavného ústrojenstva, ktoré sa spájajú s vysychaním, stenčením, svrbením a bolesťou (iné lišajové ochorenia)

- bolesť svalov, citlivosť alebo zoslabnutie svalov, ktoré nie je spôsobené cvičením (myopatia), zápal svalov (myozitída), zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť (reumatická polymyalgia)
- zápal obličiek
- Syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis: prekrytie dvoch alebo troch stavov vrátane zápalu srdcového svalu (myokarditída), zápalu svalov (myozitída) a stavu, pri ktorom svaly slabnú a ľahko sa unavia (myasténia gravis).

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- prechodný a vratný neinfekčný zápal ochranných blán obklopujúcich mozog a miechu (aseptická meningitída)
- chronické ochorenia spojené s tvorbou zápalových buniek v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v pľúcach (sarkoidóza)
- znížená funkcia prištítnych teliesok
- prechodný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, oslabenie a paralýzu (ochrnutie) končatín (Guillainov-Barrého syndróm), zápal nervov
- bolesť, znížená citlivosť, brnenie alebo slabosť v rukách alebo nohách; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšieho močenia, inkontinencia moču, ťažkosti s močením a zápcha (myelitída/transverzálna myelitída)
- prederavenie čriev
- závažné odlupovanie kože, ktoré môže byť smrteľné (toxická epidermálna nekrolýza), zmeny v akejkoľvek oblasti kože a/alebo pohlavného ústrojenstva, ktoré sú spojené s vysychaním, stenčením, svrbením a bolesťou (sklerotický lišaj)
- chronické ochorenie kĺbov (spondyloartropatia), ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré zvlhčujú telo, ako sú slzné a slinné (Sjogrenov syndróm), stuhnutosť svalov a kĺbov, svalové kŕče (rabdomyolýza)
- zápalové ochorenie (najpravdepodobnejšie autoimunitného pôvodu) postihujúce oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu (Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm), uvoľnenie sliznice na zadnej časti oka (serózne odlúpenie sietnice)
- zápal močového mechúra. Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)

➔ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Nepokúšajte sa liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s častotou neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- rejekciu (odvrhnutie) transplantovaného orgánu
- skupinu metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po protinádorovej liečbe charakterizovanú vysokými hladinami draslíka a fosforu v krvi a nízkymi hladinami vápnika v krvi (syndróm rozpadu nádoru)
- zápal obalu srdca a nahromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálne ochorenia)
- stav, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo buniek bojujúcich proti infekcii, nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže vyvolať rôzne príznaky (nazýva sa hemofagocytová lymfohistiocytóza). Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatickej uzliny, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, abnormality obličiek a problémy so srdcom.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení

YERVOY v kombinácii môže spôsobiť zmeny výsledkov vyšetrení vykonaných vašim lekárom.

Medzi ne patria:

- abnormálne testy funkcie pečene (zvýšené množstvá pečenných enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi, vyššie hladiny odpadového produktu bilirubínu v krvi)
- abnormálne testy funkcie obličiek (zvýšené množstvá kreatinínu v krvi)
- zvýšená hladina enzýmu, ktorý rozkladá tuky a enzýmu, ktorý rozkladá škrob
- zvýšené alebo znížené množstvo vápnika alebo draslíka
- zvýšené alebo znížené hladiny horčíka alebo sodíka v krvi
- zvýšené množstvo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať YERVOY

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP (skrátka používaná pre dátum expirácie). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchováajte nepoužitú časť infúzneho roztoku na ďalšie použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo YERVOY obsahuje

- Liečivo je ipilimumab.
Každý ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu.
Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg ipilimumabu.
Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg ipilimumabu.
- Ďalšie zložky sú tris-hydrochlorid, chlorid sodný (pozri časť 2 „YERVOY obsahuje sodík“), manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu.

Ako vyzerá YERVOY a obsah balenia

Infúzny koncentrát YERVOY je číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať (niekoľko) ľahkých častíc.

Dostupný je v baleniach obsahujúcich buď 1 sklenenú injekčnú liekovku s objemom 10 ml, alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku s objemom 40 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Prípravu lieku má vykonať školený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť s ohľadom na asepsu.

Vypočítanie dávky:

Monoterapia ipilimumabom alebo ipilimumab v kombinácii s nivolumabom:

Predpísaná dávka pre pacientov sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať. Na získanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka s koncentrátom YERVOYA.

- Každá 10 ml injekčná liekovka s koncentrátom YERVOYA poskytuje 50 mg ipilimumabu; každá 40 ml injekčná liekovka poskytuje 200 mg ipilimumabu.
- **Celková dávka ipilimumabu** v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- **Objem koncentrátu YERVOYA** na prípravu dávky (ml) = celková dávka v mg vydelená 5 (sila koncentrátu YERVOYA je 5 mg/ml).

Príprava infúzneho roztoku:

Pri príprave infúzneho roztoku **dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.**

YERVOY sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- **bez nariadenia**, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky; alebo
- **po nariadení** na až 5-násobok pôvodného objemu koncentrátu (až 4 časti riediaceho roztoku na 1 časť koncentrátu). Konečná koncentrácia sa má pohybovať v rozmedzí od 1 do 4 mg/ml. Na nariadenie koncentrátu YERVOYA sa môže použiť buď:
 - 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného; alebo
 - 5 % (50 mg/ml) injekčný roztok glukózy

KROK 1

- Náležitý počet injekčných liekoviek s YERVOYOM nechajte postáť pri izbovej teplote približne 5 minút.
- Skontrolujte koncentrát YERVOYA na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Koncentrát YERVOYA je číra až mierne opalescenná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá môže obsahovať (niekoľko) ľahkých častíc. Nepoužívajte, ak je v koncentráte prítomné nezvyčajné množstvo častíc a ak došlo k zmene jeho farby.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu YERVOYA pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo i.v. vaku (z PVC alebo z iného materiálu ako PVC).
- Ak je to aplikovateľné, naried'te potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Na uľahčenie prípravy možno tiež koncentrát preniesť priamo do naplneného vaku obsahujúceho vhodný objem injekčného roztoku chloridu sodného 0,9 % (9 mg/ml) alebo injekčného roztoku glukózy 5 % (50 mg/ml). Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky.

Podávanie:

Infúzny roztok YERVOYA sa nesmie podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani intravenózne bolusovej injekcie. Infúzny roztok YERVOYA sa podáva intravenózne **v priebehu 30 minút.**

Infúzny roztok YERVOYA sa nemá podávať súčasne s ďalšími látkami rovnakou intravenóznou hadičkou. Na podanie infúzneho roztoku použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok YERVOYA je kompatibilný s:

- infúznymi súpravami z PVC
- polyetersulfónovými (0,2 µm až 1,2 µm) a nylónovými (0,2 µm) in-line filtrami

Na konci podávania infúzie prepláchnite infúznú hadičku 0,9% (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5% (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Podmienky na uchovávanie a čas použiteľnosti:

Zatvorená injekčná liekovka

YERVOY sa musí **uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C až 8 °C)**. Injekčné liekovky sa musia uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. YERVOY sa nesmie uchovávať v mrazničke.

Nepoužívajte YERVOY po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Infúzny roztok YERVOYA

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení **ihneď podať infúziou alebo nariediť a podať infúziou**. Chemická a fyzikálna stabilita otvoreného, nenariedeného alebo nariedeného infúzneho roztoku (medzi 1 až 4 mg/ml) bola preukázaná na 24 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) alebo pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C). Ak sa infúzny roztok (nenariedený alebo nariedený) nepoužije ihneď, musí sa použiť do 24 hodín, či už sa uchováva v chladničke (2 °C až 8 °C), alebo pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C). Za inú dobu a podmienky uchovávania otvoreného lieku je zodpovedný používateľ.

Likvidácia:

Neuchovávajúte nespotrebované množstvo infúzneho roztoku na ďalšie použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.