

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține ipilimumab 5 mg.

Un flacon de 10 ml conține ipilimumab 50 mg.

Un flacon de 40 ml conține ipilimumab 200 mg.

Ipilimumab este un anticorp monoclonal anti-CTLA-4 complet uman (IgG1κ) produs pe celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,1 mmol, adică sodiu 2,30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid cu aspect limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal, care poate conține particule mici (câteva), cu pH de 7,0 și osmolaritate de 260-300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

YERVOY este indicat în monoterapie sau în asociere cu nivolumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (vezi pct. 4.4).

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Carcinom renal (RCC, renal cell carcinoma)

YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung cancer)

YERVOY în asociere cu nivolumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK.

Mezoteliom pleural malign (MPM, *malignant pleural mesothelioma*)

YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Cancer colorectal (CRC, *colorectal cancer*) cu deficiență de reparare a nepotrivrării ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability high*)

YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivrării ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat;
- tratamentul cancerului colorectal metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine (vezi pct. 5.1).

Carcinom scuamos esofagian (OSCC, *oesophageal squamous cell carcinoma*)

YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Carcinom hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*)

YERVOY în asociere cu nivolumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici specialiști cu experiență în tratamentul cancerului.

Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu YERVOY pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Testare MSI/MMR

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu YERVOY pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

YERVOY în monoterapie

Melanom

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Regimul de inducție recomandat pentru YERVOY este de 3 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru un total de 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Melanom

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, doza recomandată este de ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), așa cum este prezentat în Tabelul 1. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza recomandată este de ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), așa cum este prezentat în Tabelul 1. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni; **sau**
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 1: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de ipilimumab în asociere cu nivolumab

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 1 mg/kg, pe durata a 30 minute	Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute Adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg): 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Ipilimumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 3 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Carcinom renal

Doza recomandată este de ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 2. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată ipilimumab cu nivolumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată ipilimumab cu nivolumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 2: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de ipilimumab în asociere cu nivolumab pentru RCC

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Ipilimumab	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Doza recomandată pentru tratamentul de primă linie al CRC dMMR sau MSI-H este de ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 240 mg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru maximum 4 doze, urmat de nivolumab administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 3. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Doza recomandată la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine pentru CRC dMMR sau MSI-H este de ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 3. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată ipilimumab cu nivolumab.

Tabelul 3: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de ipilimumab în asociere cu nivolumab pentru CRC dMMR sau MSI-H

		Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Tratament de primă linie	240 mg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
	După chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab		1 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Mezoteliom pleural malign

Doza recomandată este de 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul se continuă până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Carcinom scuamos esofagian

Doza recomandată este de ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni, în asociere fie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Carcinom hepatocelular

Doza recomandată este de ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru până la 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), după cum este prezentat în Tabelul 4. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 4: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de ipilimumab în asociere cu nivolumab pentru HCC

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

YERVOY în asociere cu nivolumab și chimioterapie

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Doza recomandată este de 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Durata tratamentului

Tratamentul cu YERVOY în asociere cu nivolumab, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu YERVOY în asociere cu nivolumab, până la confirmarea progresiei bolii.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de YERVOY. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu YERVOY (vezi Tabelele 5A, 5B și pct. 4.4).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Siguranța și eficacitatea ipilimumab la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Oprirea definitivă a tratamentului sau întreruperea temporară a dozelor

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita întreruperea temporară a unei doze sau oprirea definitivă a terapiei cu YERVOY și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelele 5A și 5B pentru YERVOY în monoterapie și în Tabelul 5C pentru YERVOY în asociere cu nivolumab sau pentru administrarea celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4.

Tabelul 5A Recomandări privind oprirea definitivă a administrării YERVOY în monoterapie

La pacienții cu următoarele reacții adverse, se va opri definitiv administrarea YERVOY. Conduita terapeutică în cazul acestor reacții adverse poate necesita și corticoterapie sistemică în doze mari când se demonstrează sau se suspectează a fi mediate imun (vezi pct. 4.4 pentru recomandări detaliate privind conduita terapeutică).	
Reacții adverse	Gradul NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinale: Simptome severe (durere abdominală, diaree severă sau modificarea semnificativă a numărului defecațiilor, scaune sangvinolente, hemoragie gastrointestinală, perforație gastrointestinală)	▪ Diaree sau colită de grad 3 sau 4
Hepatice: Creșteri severe ale aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale sau simptome de hepatotoxicitate	▪ Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale
Cutanate: Erupții cutanate tranzitorii care pun viața în pericol (incluzând sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică) sau prurit generalizat sever care interferează cu activitățile zilnice uzuale sau care necesită intervenție medicală	▪ Erupții cutanate tranzitorii de grad 4 sau prurit de grad 3
Neurologice: Neuropatie motorie sau senzitivă severă nou apărută sau agravată	▪ Neuropatie motorie sau senzitivă de grad 3 sau 4
Reacții adverse la nivelul altor sisteme și organe^b: (de exemplu, nefrită, pneumonită, pancreatită, miocardită neinfecțioasă, diabet zaharat)	▪ Reacții mediate imun de grad $\geq 3^c$ ▪ Tulburări oculare de grad ≥ 2, mediate imun, care NU răspund la terapie imunosupresoare topică ▪ Diabet zaharat de grad 4

^a Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Toate celelalte reacții adverse demonstrate sau suspectate a fi mediate imun trebuie clasificate în conformitate cu CTCAE. Decizia de oprire a terapiei cu YERVOY trebuie să se bazeze pe severitate.

^c La pacienții cu endocrinopatie severă (grad 3 sau 4) controlată cu terapie de substituție hormonală este posibilă continuarea terapiei.

Tabelul 5B Recomandări privind întreruperea temporară a dozei de YERVOY în monoterapie

La pacienții cu următoarele reacții adverse mediate imun, se va întrerupe temporar doza ^a de YERVOY. Vezi pct. 4.4 pentru recomandări detaliate privind conduita terapeutică.	
Reacții adverse	Acțiune
Gastrointestinale: Diaree sau colită de severitate moderată, fie necontrolate prin tratament medical fie persistente (5-7 zile) sau recurente	1. Se întrerupe temporar doza până la rezoluția reacției adverse până la grad 1 sau grad 0 (sau revenirea la gradul inițial). 2. În cazul în care se obține rezoluția, se reia terapia.^d 3. În cazul în care rezoluția nu se obține, se continuă întreruperea temporară a dozelor până la rezoluție, ulterior se reia administrarea.^d 4. Se oprește administrarea YERVOY în cazul în care nu se obține rezoluția până la gradul 1 sau gradul 0 sau revenirea la gradul inițial.
Hepatice: Creștere de grad 2 a AST, ALT sau bilirubinei totale	
Cutanate: Erupții cutanate tranzitorii moderate până la severe (grad 3) ^b sau (grad 2) prurit generalizat/intens indiferent de cauză	
Endocrine: Reacții adverse severe la nivelul glandelor endocrine, cum ar fi hipofizită și tiroidită care nu sunt suficient controlate cu terapie de substituție hormonală sau terapie imunosupresoare în doze mari Diabet zaharat de grad 3	
Neurologice: Neuropatie motorie moderată (grad 2) ^b de cauză neexplicată, slăbiciune musculară sau neuropatie senzitivă (care persistă mai mult de 4 zile)	
Alte reacții adverse moderate^c	

^a Nu se recomandă reducerea dozei de YERVOY.

^b Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Toate celelalte reacții adverse la nivelul altor sisteme și organe considerate a fi mediate imun trebuie clasificate în conformitate cu CTCAE. Decizia de întrerupere temporară a unei doze trebuie să se bazeze pe severitate.

^d Până la administrarea tuturor celor 4 doze sau 16 săptămâni de la prima doză, oricare dintre acestea are loc mai devreme.

Tabelul 5C: Recomandări privind modificarea tratamentului cu YERVOY în asociere cu nivolumab sau pentru administrarea celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Hepatită mediată imun, la pacienții fără HCC	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun, la pacienții cu HCC	Dacă valoarea serică a AST/ALT este în limite normale la momentul inițial și crește la o valoare > 3 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 1 și ≤ 3 ori LSVN și crește la o valoare > 5 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 3 și ≤ 5 ori LSVN și crește la o valoare > 8 și ≤ 10 ori LSVN Valoarea serică a AST/ALT crește la > 10 ori LSVN sau Valoarea bilirubinei totale crește la > 3 ori LSVN	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidie, hipertiroidie, hipofizită simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3 Hipotiroidie de grad 4 Hipotiroidie de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală ^a în condițiile absenței simptomelor Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 Erupții cutanate tranzitorii de grad 4 Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei Se oprește definitiv tratamentul Se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4)

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^b
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele
	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4.

^b Siguranța reinițierii tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab la pacienții care au avut anterior miocardită mediată imun nu este cunoscută.

Tratamentul cu YERVOY în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:

- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3;
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celui alt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea YERVOY în monoterapie la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Foarte puține date sunt disponibile. YERVOY nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Siguranța și eficacitatea YERVOY în asociere cu nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2.

Vârstnici

În general, nu s-au raportat diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții care urmează tratament de primă linie pentru RCC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1). Nu sunt necesare ajustări specifice de doză la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea YERVOY nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu sunt necesare ajustări specifice de doză la pacienții cu disfuncție renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea YERVOY nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică. Pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu sunt necesare ajustări specifice de doză la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Administrarea YERVOY se va efectua cu precauție la

pacienții cu concentrații plasmatice ale transaminazelor $\geq 5 \times \text{LSVN}$ sau ale bilirubinei $> 3 \times \text{LSVN}$ înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

YERVOY se administrează intravenos. Durata perfuziei recomandată este de 30 minute.

YERVOY poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

YERVOY nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Când se administrează în asociere cu nivolumab sau în asociere cu nivolumab și chimioterapie, nivolumab trebuie administrat primul urmat de administrarea YERVOY și apoi de chimioterapie (dacă este cazul) în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza punji și filtre pentru perfuzie diferite.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Evaluarea statusului MSI/MMR

La evaluarea statusului MSI-H și dMMR al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

Atunci când ipilimumab este administrat în asociere, se va consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru celelalte componente ale terapiei asociate înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare legate de atenționări și precauții asociate tratamentului cu nivolumab, vă rugăm consultați RCP-ul pentru nivolumab. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2). Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, evenimente adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab

trebuie oprit în cazul reacțiilor adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau severe recurente (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

Reacții mediate imun

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții adverse inflamatorii care sunt rezultatul activității imune crescute sau excesive (reacții adverse mediate imun), corelată cel mai probabil cu mecanismul său de acțiune. Reacțiile adverse mediate imun, care pot fi severe sau care pun viața în pericol, pot apărea la nivelul aparatului digestiv, la nivel hepatic, cutanat, al sistemului nervos, endocrin sau la nivelul altor sisteme și organe. Deși majoritatea reacțiilor adverse mediate imun au apărut în perioada de inducție, s-a raportat și debutul acestora la câteva luni după administrarea ultimei doze de ipilimumab. Cu excepția cazurilor în care se identifică o altă cauză, diareea, creșterea frecvenței scaunelor, scaunele sangvinolente, creșterile valorilor TFH, erupțiile cutanate tranzitorii și endocrinopatia trebuie considerate inflamatorii și corelate cu terapia cu ipilimumab. Diagnosticul precoce și conduita terapeutică adecvată sunt esențiale pentru minimizarea complicațiilor care pun viața în pericol.

Poate fi necesară inițierea corticoterapiei sistemice cu doze mari în asociere sau nu cu o altă terapie imunosupresoare pentru controlul reacțiilor adverse severe mediate imun.

Recomandările specifice privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun pentru utilizarea ipilimumab în monoterapie și în asociere cu nivolumab, sunt descrise mai jos.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu ipilimumab sau cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse care survine ca o consecință a terapiei asociate se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția întreruperea treptată a corticoterapiei timp de cel puțin o lună. Întreruperea rapidă poate duce la agravarea sau recurența reacției adverse. Se va adăuga terapie imunosupresoare fără corticosteroizi dacă reacțiile adverse se agravează sau nu se ameliorează în pofida utilizării corticosteroizilor.

Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții gastrointestinale mediate imun

Ipilimumab în monoterapie

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții gastrointestinale mediate imun grave. În studiile clinice, s-au raportat cazuri de deces din cauza perforației gastrointestinale (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu de fază 3 la pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) (MDX010-20, vezi pct. 5.1), sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, intervalul median până la apariția reacțiilor gastrointestinale mediate imun severe sau letale (grad 3-5) a fost de 8 săptămâni (interval 5 – 13 săptămâni) de la momentul inițierii tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția (definită ca ameliorarea până la grad ușor [grad 1] sau mai redus sau până la gradul inițial de severitate) s-a obținut în majoritatea cazurilor (90%), cu un interval median de la debut până la obținerea rezoluției de 4 săptămâni (interval 0,6 – 22 săptămâni).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome gastrointestinale care ar putea fi sugestive pentru colită sau perforație gastrointestinală mediate imun. Tabloul clinic poate include diaree, creșterea frecvenței defecațiilor, durere abdominală sau hematochezie, cu sau fără febră. În studiile clinice, colita mediata imun a fost asociată cu apariția semnelor de inflamație a mucoaselor, cu sau fără ulceratii, și infiltrat inflamator compus din limfocite și neutrofile. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de reactivare/infecție cu citomegalovirus (CMV) la pacienții cu colită mediata imun refractară la corticoterapie. Trebuie efectuată investigarea scaunului pentru depistarea infecțiilor când este prezentă diaree sau colită, pentru a exclude cauzele infecțioase sau alte tipuri de cauze.

Recomandările privind conduita terapeutică în caz de diaree sau colită se bazează pe severitatea simptomelor (pe baza clasificării gradului de severitate conform NCI-CTCAE v4). Pacienții cu diaree ușoară până la moderată (grad 1 sau 2) (o creștere de până la 6 defecații pe zi) sau suspiciune de colită ușoară până la moderată (de exemplu, durere abdominală sau scaune sangvinolente) pot continua terapia cu ipilimumab. Se recomandă tratamentul simptomatic (de exemplu, loperamidă, substituție hidroelectrolitică) și monitorizarea atentă. În cazul în care simptomele ușoare până la moderate sunt recurente sau persistă timp de 5-7 zile, trebuie întreruptă temporar doza planificată de ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia (de exemplu, prednison 1 mg/kg administrat oral o dată pe zi sau un echivalent). Dacă se obține rezoluția până la gradele 0-1 sau revenirea la gradul inițial, poate fi reluată terapia cu ipilimumab (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie oprit definitiv la pacienții cu diaree sau colită severă (grad 3 sau 4) (vezi pct. 4.2) și trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doze mari cu administrare intravenoasă. (În studiile clinice, s-a utilizat metilprednisolon 2 mg/kg/zi). După obținerea controlului diareei și al altor simptome, inițierea reducerii dozei de corticosteroid trebuie să se bazeze pe judecata clinică. În studiile clinice, reducerea rapidă a dozelor (într-un interval de timp < 1 lună) a dus la recurența diareei sau colitei la unii pacienți. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor de perforație gastrointestinală sau de peritonită.

Datele provenite din studii clinice privind conduita terapeutică în cazul diareei sau colitei refractare la corticoterapie sunt limitate. Trebuie avută în vedere asocierea altui medicament imunosupresor la corticoterapie în colita mediata imun refractară la corticoterapie, dacă se exclud alte cauze (inclusiv reactivarea/infecția cu citomegalovirus (CMV) evaluată cu PCR viral pe biopsie, precum și alte etiologii virale, bacteriene și parazitare). În studiile clinice, o singură doză de infliximab 5 mg/kg a fost adăugată în absența contraindicațiilor. Infliximab nu trebuie utilizat în cazul în care se suspectează perforație gastrointestinală sau sepsis (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru infliximab).

Colită mediata imun

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau colitei de grad 4, trebuie oprit definitiv tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 3 observată în asociere cu tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, trebuie oprit definitiv tratamentul și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii

corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv.

Pneumonită mediată imun

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau boală pulmonară interstițială, inclusiv decese (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întreruptă temporar și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv.

Hepatotoxicitate mediată imun

Ipilimumab în monoterapie

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu hepatotoxicitate mediată imun gravă. În studiile clinice, s-a raportat insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8).

La pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, intervalul de timp până la apariția hepatotoxicității mediate imun moderată până la severă sau letală (grad 2-5) a variat între 3 și 9 săptămâni de la momentul inițierii tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, intervalul de timp până la rezoluție a variat între 0,7 și 2 săptămâni.

Concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice și bilirubinei trebuie evaluate înainte de administrarea fiecărei doze de ipilimumab, deoarece modificările incipiente ale valorilor analizelor de laborator pot indica apariția hepatitei mediate imun (vezi pct. 4.2). Valorile crescute ale TFH pot apărea în absența simptomatologiei clinice. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale AST și ALT sau bilirubinei totale trebuie evaluată pentru a se exclude alte cauze de leziuni hepatice, incluzând infecții, progresia tumorii sau efectul medicației concomitente și monitorizată până la rezoluție. Rezultatele biopsiilor hepatice efectuate la pacienții care au prezentat hepatotoxicitate mediată imun au demonstrat semne de inflamație acută (neutrofile, limfocite și macrofage).

În cazul pacienților cu creștere de grad 2 a seritransaminazelor sau bilirubinei totale, doza planificată de ipilimumab trebuie să se întrerupă temporar, iar rezultatele TFH trebuie monitorizate până la rezoluție. După îmbunătățire, terapia cu ipilimumab poate fi reluată (vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților cu creștere de grad 3 sau 4 a seritransaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2) și trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doze mari administrată intravenos (de exemplu, metilprednisolon 2 mg/kg/zi sau un echivalent). La acești pacienți, rezultatele TFH trebuie monitorizate până la normalizare. După rezoluția simptomatologiei și îmbunătățirea susținută sau revenirea la valorile inițiale ale TFH, inițierea reducerii dozei de corticosteroizi trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozei trebuie efectuată pe durata a minimum 1 lună. Controlul creșterilor valorilor TFH în timpul perioadei de reducere a dozei se poate efectua prin creșterea dozei de corticosteroid și reducere mai lentă a dozei.

În cazul pacienților cu creșteri semnificative ale TFH refractari la corticoterapie, se poate avea în vedere asocierea la aceasta a altui medicament imunosupresor. În studiile clinice, micofenolat mofetil a fost utilizat la pacienții fără răspuns la corticoterapie sau care au prezentat o creștere a valorilor TFH pe durata perioadei de reducere a dozei de corticosteroid, care nu a răspuns la creșterea dozei de corticosteroid (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru micofenolat mofetil).

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab. În cazul unor creșteri persistente ale acestor valori de laborator, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Este necesară precauție atunci când se ia în considerare utilizarea ipilimumab sau a ipilimumab în asociere cu nivolumab la un pacient care a avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul administrării anterioare a unei terapii imunostimulatoare pentru cancer.

Ipilimumab în monoterapie

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții adverse cutanate grave posibil mediate imun. Au fost observate cazuri rare de necroliză epidermică toxică (NET) (inclusiv sindromul Steven Johnson), unele cu evoluție letală. În studiile clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață, au fost de asemenea raportate cazuri rare de reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (vezi pct. 4.8).

Sindromul DRESS se manifestă sub forma unei erupții cutanate tranzitorii cu eozinofilie, asociată cu una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: febră, limfadenopatie, edem facial și implicare a organelor interne (hepatică, renală, pulmonară). Sindromul DRESS se poate caracteriza printr-o latență lungă (două până la opt săptămâni) între expunerea la medicament și debutul bolii.

Erupțiile cutanate tranzitorii și pruritul determinate de ipilimumab au fost predominant ușoare sau moderate (grad 1 sau 2) și au răspuns la tratamentul simptomatic. La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, intervalul median până la apariția reacțiilor adverse cutanate moderate până la severe sau letale (grad 2-5) a fost de 3 săptămâni (interval 0,9-16 săptămâni) după inițierea tratamentului. În urma aplicării recomandărilor specificate în protocol privind conduita terapeutică, rezoluția s-a obținut în majoritatea cazurilor (87%), cu un interval median de la debut la rezoluție de 5 săptămâni (interval 0,6-29 săptămâni).

Conduita terapeutică în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii și al pruritului determinate de ipilimumab trebuie să țină cont de gradul de severitate. Pacienții cu erupții cutanate tranzitorii ușoare până la moderate (grad 1 sau 2) pot continua tratamentul cu ipilimumab în condițiile inițierii tratamentului simptomatic (de exemplu, antihistaminice). În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii ușoare până la moderate sau a pruritului ușor, care persistă timp de 1-2 săptămâni și care nu se ameliorează în urma

corticoterapiei topice, trebuie inițiată corticoterapia orală (de exemplu, prednison 1 mg/kg o dată pe zi sau un echivalent).

Pentru pacienții care prezintă o erupție cutanată tranzitorie severă (grad 3), doza planificată de ipilimumab trebuie întreruptă temporar. În cazul în care simptomele inițiale se ameliorează până la stadiu ușor (grad 1) sau se obține rezoluția, terapia cu ipilimumab poate fi reluată (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie oprit definitiv la pacienții cu erupții cutanate tranzitorii foarte severe (grad 4) sau prurit sever (grad 3) (vezi pct. 4.2) și trebuie să se inițieze imediat corticoterapie sistemică în doze mari administrată intravenos (de exemplu, metilprednisolon 2 mg/kg/zi). După obținerea controlului erupțiilor cutanate tranzitorii sau pruritului, inițierea reducerii dozei de corticosteroid trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozei trebuie să se efectueze pe durata a minimum 1 lună.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8). Administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întreruptă temporar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 3, iar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 4 administrarea trebuie oprită. În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii severe, conduita terapeutică necesită administrarea corticoterapiei în doze mari, echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

S-au observat cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne de SSJ sau NET, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit și pacientul trebuie direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET la utilizarea ipilimumab în asociere cu nivolumab, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacții neurologice mediate imun

Ipilimumab în monoterapie

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții adverse neurologice mediate imun grave. În studiile clinice, a fost raportat sindromul Guillain-Barré letal. S-au raportat și simptome similare miasteniei gravis (vezi pct. 4.8). Este posibil ca pacienții să se prezinte cu slăbiciune musculară. Poate apărea și neuropatie senzitivă.

Neuropatia motorie de cauză neexplicată, slăbiciunea musculară sau neuropatia senzitivă cu durată > 4 zile trebuie evaluate și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii cum ar fi progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și efectele medicației concomitente. În cazul pacienților cu neuropatie moderată (grad 2) (motorie însoțită sau nu de neuropatie senzitivă) posibil corelată cu ipilimumab, trebuie să se rețină doza planificată. Dacă simptomatologia neurologică revine la nivelul observat inițial, pacientul poate relua administrarea ipilimumab (vezi pct. 4.2).

Ipilimumab trebuie oprit definitiv la pacienții cu neuropatie senzitivă severă (grad 3 sau 4) în cazul căreia se suspectează o corelație cu ipilimumab (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie tratați conform recomandărilor instituționale privind conduita terapeutică în caz de neuropatie senzitivă și trebuie inițiată imediat corticoterapia administrată intravenos (de exemplu, metilprednisolon 2 mg/kg/zi).

Semnele progresive de neuropatie motorie trebuie considerate mediate imun și se va aplica conduita terapeutică corespunzătoare. Ipilimumab trebuie oprit definitiv la pacienții cu neuropatie motorie severă (grad 3 sau 4) indiferent de cauza acesteia (vezi pct. 4.2).

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă și de disfuncție renală severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor

și simptomelor sugestive pentru nefrită sau disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv.

Endocrinopatie mediată imun

Ipilimumab în monoterapie

Ipilimumab poate determina inflamație la nivelul organelor sistemului endocrin, manifestată prin hipofizită, hipopituitarism, insuficiență suprarenaliană, hipotiroidie, diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.2 și 4.8), iar pacienții se pot prezenta cu simptome nespecifice, care ar putea fi similare altor cauze, precum metastazele cerebrale sau boli subiacente. Tabloul clinic cel mai frecvent include cefalee și fatigabilitate. Simptomele pot include și tulburări ale câmpului vizual, modificări comportamentale, dezechilibre electrolitice și hipotensiune arterială. Trebuie exclusă criza suprarenaliană drept cauză a simptomelor pacientului. Experiența clinică privind endocrinopatia asociată tratamentului cu ipilimumab este limitată.

La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, intervalul de timp până la debutul endocrinopatiei mediate imun de la moderată până la foarte severă (grad 2-4) a variat între 7 și aproximativ 20 săptămâni de la inițierea tratamentului. Endocrinopatia mediată imun observată în studiile clinice a fost în general controlată cu terapie imunosupresoare și terapie de substituție hormonală.

În cazul în care există semne de criză suprarenaliană cum ar fi deshidratare severă, hipotensiune arterială sau șoc, se recomandă administrarea imediată de corticosteroizi intravenos cu acțiune mineralocorticoidă, iar pacientul trebuie evaluat pentru a se depista prezența sepsisului sau infecțiilor. În cazul în care există semne de insuficiență suprarenaliană, însă pacientul nu este în criză suprarenaliană, trebuie să fie avute în vedere investigații suplimentare, inclusiv evaluări de laborator și imagistice. Evaluarea rezultatelor analizelor de laborator pentru evaluarea funcției endocrine poate fi efectuată înainte de inițierea corticoterapiei. În cazul constatării unor anomalii ale investigațiilor imagistice ale glandei pituitare sau ale analizelor de laborator ale funcției endocrine, se recomandă un ciclu terapeutic scurt cu corticosteroizi în doze mari (de exemplu, dexametazonă 4 mg la fiecare 6 ore sau un echivalent) pentru tratamentul inflamației glandei implicate, iar doza planificată de ipilimumab trebuie întreruptă temporar (vezi pct. 4.2). În prezent, nu se cunoaște dacă terapia cu corticosteroizi determină regresia disfuncției glandulare. Trebuie inițiată și terapia de substituție hormonală adecvată. Poate fi necesară terapie de substituție hormonală pe termen lung.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu insulină, după cum este necesar. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu insulină. Tratamentul cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul diabetului zaharat care pune viața în pericol.

După obținerea controlului simptomatologiei sau anomaliilor analizelor de laborator și a îmbunătățirii evidente a statusului general al pacientului, tratamentul cu ipilimumab poate fi reluat și inițierea reducerii dozei de corticosteroizi trebuie să se bazeze pe judecata clinică. Reducerea dozelor trebuie să se efectueze timp de minimum 1 lună.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

În cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidie, hipertiroidie, insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară), hipofizită (inclusiv hipopituitarism), diabet zaharat și cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și a hiperglicemiei, dar și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, durere abdominală, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidiei simptomatice, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. În cazul hipertiroidiei simptomatice, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu medicație antitiroidiană, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul hipertiroidiei sau al hipotiroidiei care pune viața în pericol.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul insuficienței suprarenale severe (grad 3) sau care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroizi.

În cazul hipofizitei simptomatice de grad 2 sau 3, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție hormonală, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul hipofizitei care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu insulină, după cum este necesar. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu insulină. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul diabetului zaharat care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei

Ipilimumab în monoterapie sau în asociere cu nivolumab

În studiile clinice efectuate cu ipilimumab sau cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legată de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu ipilimumab sau cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate legate de administrarea perfuziei pot fi tratați cu ipilimumab sau cu ipilimumab în asociere cu nivolumab sub supraveghere atentă și utilizarea de premedicație conform cu ghidul local pentru profilaxia reacțiilor legate de administrarea perfuziei.

Alte reacții adverse mediate imun

Ipilimumab în monoterapie

Următoarele reacții adverse suspectate a fi mediate imun au fost raportate la pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20: uveită, eozinofilie, creșterea concentrației plasmatică a lipazei și glomerulonefrită. În plus, irita, anemia hemolitică, creșterea concentrației plasmatică a amilazei, insuficiența multiplă de organ și pneumonita au fost raportate la pacienții sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg + vaccin polipeptidic tip gp100 în studiul MDX010-20. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, dezlipire seroasă de retină și cistită non-infecțioasă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În cazul în care sunt severe (grad 3 sau 4), aceste reacții pot necesita inițierea imediată a corticoterapiei sistemice în doze mari și oprirea administrării ipilimumab (vezi pct. 4.2). În cazul uveitei, iritei, dezlipirii seroase de retină sau episcleritei asociate cu ipilimumab, corticoterapia topică sub formă de picături oftalmice trebuie avută în vedere conform indicațiilor medicale. A fost raportată pierderea tranzitorie a vederii la pacienții cu inflamații oculare asociate tratamentului cu ipilimumab.

Ulterior punerii pe piață, a fost raportat rejețul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu ipilimumab. Tratamentul cu ipilimumab poate crește riscul de rejet la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu ipilimumab, raportat la riscul posibil de rejet de organ.

Ipilimumab în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH) a fost observată în relație cu utilizarea de ipilimumab în monoterapie și cu utilizarea de ipilimumab în asociere cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1 (inclusiv cu nivolumab). Se recomandă precauție în cazul în care ipilimumabul este administrat în monoterapie sau în asociere cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1. Dacă HLH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de ipilimumab sau de ipilimumab în asociere cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1 și trebuie început tratamentul pentru HLH.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

Următoarele reacții adverse mediate imun au fost raportate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu diferite doze de ipilimumab în asociere cu nivolumab în studiile clinice pentru multiple tipuri de tumori: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrom miastenic, meningită aseptică, encefalită, gastrită, sarcoidoză, duodenită, miozită, miocardită, rabdomioliză și mielită. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, dezlipire seroasă de retină și cistită non-infecțioasă (vezi pct. 4.2 și 4.8). A fost raportată pierderea tranzitorie a vederii la pacienții cu inflamații oculare asociate tratamentului cu ipilimumab.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. După ameliorare, se poate relua administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Au fost raportate cazuri de miotoxicitate (miozită, miocardită și rabdomioliză), unele cu evoluție letală, la tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab. Dacă pacientul prezintă semne și simptome de miotoxicitate, trebuie efectuată o monitorizare atentă și pacientul trebuie direcționat fără întârziere către un medic specialist pentru evaluare și tratament. În funcție de severitatea miotoxiciții, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit (vezi pct. 4.2) și trebuie instituit un tratament adecvat.

Diagnosticul miocarditei necesită un grad înalt de suspiciune. Pacienții cu simptome cardiace sau cardio-pulmonare trebuie evaluați pentru posibila apariție a miocarditei. În cazul în care se suspectează miocardita, trebuie inițiată imediat o doză mare de steroizi (prednison 1-2 mg/kg/zi sau metilprednisolon 1-2 mg/kg/zi) și trebuie efectuat cu promptitudine un consult cardiologic cu teste de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. După stabilirea unui diagnostic de miocardită, tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Precauții specifice afecțiunii

Melanom

Pacienții cu melanom ocular, melanom primar la nivelul SNC și pacienții cu metastaze cerebrale active nu au fost incluși în studiul MDX010-20 (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular nu au fost incluși în studiul clinic CA184-169. Cu toate acestea, pacienții cu metastaze cerebrale au fost incluși în acest studiu dacă nu au prezentat simptome neurologice ale leziunilor cerebrale metastatice și dacă nu au necesitat sau nu au primit terapie sistemică cu corticosteroizi timp de 10 zile înainte de începerea tratamentului cu ipilimumab (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular, metastaze cerebrale active și care au primit terapie anterioară cu ipilimumab nu au fost incluși în studiul CA184070 efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu melanom ocular, metastaze cerebrale active și care au primit terapie anterioară cu terapie țintită anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 sau anti-CD137 nu au fost incluși în studiul CA184178 efectuat la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau afecțiune autoimună și pacienții cărora li s-a administrat sistemică terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice cu ipilimumab în asociere cu nivolumab. Pacienții cu melanom ocular/uveal au fost excluși din studiile clinice pe melanom. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a SFP pentru asocierea ipilimumab cu nivolumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1. Îmbunătățirea SG a fost similară între brațul tratat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și cel tratat cu nivolumab în monoterapie la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 ($PD-L1 \geq 1\%$). Înainte de inițierea tratamentului asociat, medicii sunt sfătuiți să evalueze cu atenție caracteristicile individuale ale pacientului și ale tumorii, luând în considerare beneficiile observate și toxicitatea terapiei asociate comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizarea ipilimumab în asociere cu nivolumab la pacienții cu melanom care progresează rapid

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului ipilimumab în asociere cu nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu afecțiune care progresează rapid (vezi pct. 5.1).

Carcinom renal

Pacienții cu orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu ipilimumab în asociere cu nivolumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică, afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, metastaze cerebrale active (netratate), care au primit tratament sistemic anterior pentru boală avansată sau care au avut mutații sensibilizante EGFR sau translocatii ALK au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1).

La pacienții vârstnici (≥ 75 ani) sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie trebuie utilizat cu precauție după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Mezoteliom pleural malign

Pacienții cu mezoteliom primitiv al peritoneului, pericardului, testiculelor sau al tunicii vaginale, boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în studiu, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al MPM (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Carcinom scuamos esofagian

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, ipilimumab în asociere cu nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În cadrul studiului pentru tratamentul de primă linie al OSCC, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 4 luni în cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu chimioterapie. Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă (vezi pct. 5.1).

Carcinom hepatocelular

Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , cei cu transplant hepatic anterior, boală hepatică clasa Child-Pugh C, antecedente de metastaze cerebrale coexistente, antecedente de encefalopatie hepatică (în decurs de 12 luni înainte de randomizare), ascită semnificativă din punct de vedere clinic, infecție cu HIV sau infecție concomitentă activă cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sau cu VHB și virusul hepatitei D (VHD), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru HCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). La pacienții cu HCC având clasa Child-Pugh B sunt disponibile date limitate. În absența datelor, ipilimumab în asociere cu nivolumab, urmat de nivolumab, trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În cazul HCC, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 6 luni în cazul tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu terapia cu lenvatinib sau sorafenib. Un risc crescut de deces poate fi asociat cu factori de prognostic mai rezervat. Medicii trebuie să ia în considerare acest risc înainte de a iniția tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat.

Pacienți cu boli autoimune

Pacienții cu antecedente de boli autoimune (altele decât vitiligo și cu deficite endocrine adecvat controlate, precum hipotiroidia), inclusiv cei care necesită terapie imunosupresoare sistemică pentru

bolile autoimune active preexistente sau pentru menținerea grefei în transplantul de organ, nu au fost evaluați în studiile clinice. Ipilimumab este un stimulator al limfocitelor T care mediază răspunsul imun (vezi pct. 5.1) și poate interfera cu terapia imunosupresoare, ducând la exacerbară afecțiunii subiacente sau la creșterea riscului de rețet al grefei. Administrarea ipilimumab trebuie evitată la pacienții cu boli autoimune active severe în care activarea imună suplimentară se asociază cu potențial iminent de a pune viața în pericol. La alți pacienți cu antecedente de boli autoimune, ipilimumab trebuie utilizat cu precauție, după evaluarea atentă a raportului potențial risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte.

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 23 mg sodiu pe flacon de 10 ml și, respectiv, 92 mg sodiu pe flacon de 40 ml, echivalent cu 1,15% și 4,60% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Administrare concomitentă cu vemurafenib

Într-un studiu de fază 1, s-au raportat creșteri asimptomatice, de grad 3, ale valorilor seritransaminazelor (ALT/AST > 5 x LSVN) și bilirubinei (bilirubina totală > 3 x LSVN) la administrarea concomitentă de ipilimumab (3 mg/kg) și vemurafenib (960 mg de două ori pe zi sau 720 mg de două ori pe zi). Pe baza acestor date preliminare, administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib nu este recomandată.

Administrare secvențială cu vemurafenib

În cadrul unui studiu clinic de fază 2, tratamentul secvențial cu vemurafenib urmat de ipilimumab 10 mg/kg la pacienții cu melanom metastazat, cu mutație BRAF, a arătat o incidență mai mare a reacțiilor adverse la nivelul pielii cu grad 3+, decât cu ipilimumab în monoterapie. Se recomandă precauție atunci când ipilimumab este administrat în urma vemurafenibului.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța, dar nu și siguranța pe termen lung, a utilizării ipilimumab la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Este disponibil doar un volum limitat de date pentru copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Prin urmare, ipilimumab nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Înainte de a iniția tratamentul cu ipilimumab în monoterapie la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, este recomandat ca medicii să evalueze atent fiecare pacient, luând în considerare datele limitate disponibile, beneficiile observate și efectele toxice ale ipilimumab administrat în monoterapie la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8 și 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ipilimumab este un anticorp monoclonal uman nemetabolizat pe calea sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP) sau a altor enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Un studiu, la adulți, privind interacțiunile medicamentoase ale ipilimumab administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie (dacarbazină sau paclitaxel/carboplatină) a fost realizat pentru evaluarea interacțiunilor cu izoenzimele CYP (în special CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 și CYP3A4) la pacienți cu melanom în stadiu avansat netratați anterior. Nu au fost observate interacțiuni medicamentoase farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între ipilimumab și paclitaxel/carboplatină, dacarbazină sau metabolitul său, 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC).

Alte forme de interacțiune

Corticosteroizi

Administrarea corticoterapiei sistemice înainte de inițierea terapiei cu ipilimumab trebuie evitată din cauza potențialului de interacțiune cu activitatea și eficacitatea farmacodinamică a acestuia din urmă. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică sau terapia cu alte imunosupresoare poate fi utilizată după inițierea ipilimumab pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun. Utilizarea corticoterapiei sistemice după inițierea terapiei cu ipilimumab nu pare să diminueze eficacitatea ipilimumab.

Anticoagulante

Se știe că administrarea anticoagulantelor crește riscul de hemoragie digestivă. Deoarece hemoragia digestivă este o reacție adversă asociată terapiei cu ipilimumab (vezi pct. 4.8), pacienții care necesită terapie anticoagulantă concomitentă trebuie monitorizați cu strictețe.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ipilimumab la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). IgG1 umană traversează bariera placentară. Nu se cunoaște riscul potențial al tratamentului asupra dezvoltării fetale. YERVOY nu este recomandat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazurilor în care beneficiile clinice depășesc riscul potențial.

Alăptarea

S-a demonstrat că ipilimumab este prezent în concentrații foarte mici în laptele maimuțelor cynomolgus tratate în timpul gestației. Nu se cunoaște dacă ipilimumab se excretă în laptele uman. Excreția IgG în laptele uman este în general limitată și IgG au o biodisponibilitate orală redusă. Nu se așteaptă expunere sistemică semnificativă a sugarului și nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Cu toate acestea, din cauza potențialului de a determina reacții adverse la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri tratamentul cu YERVOY având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua efectul ipilimumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul ipilimumab asupra fertilității la femei și bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

YERVOY are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Din cauza reacțiilor adverse potențiale cum ar fi fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până au certitudinea că ipilimumab nu are un impact nociv.

4.8 Reacții adverse

Ipilimumab în monoterapie (vezi pct. 4.2)

a. Rezumatul profilului de siguranță

Ipilimumab a fost administrat la aproximativ 10 000 pacienți într-un program clinic care a evaluat utilizarea acestuia cu doze și tipuri tumorale diferite. Cu excepția cazurilor în care se specifică altfel, datele prezentate mai jos redau expunerea la ipilimumab în doză de 3 mg/kg folosită în studiile clinice

la pacienți cu melanom. În studiul de fază 3 MDX010-20, (vezi pct. 5.1), pacienților li s-a administrat un număr median de 4 doze (interval 1-4).

Ipilimumab este cel mai frecvent asociat cu reacții adverse care sunt rezultatul activității imune crescute sau excesive. Majoritatea acestora, inclusiv reacțiile severe, au ajuns la rezoluție după inițierea terapiei medicamentoase adecvate sau după oprirea administrării ipilimumab (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun).

La pacienții la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie în studiul MDX010-20, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$ dintre pacienți) au fost diaree, erupții cutanate tranzitorii, prurit, fatigabilitate, greață, vărsături, scăderea apetitului alimentar și durere abdominală. Majoritatea au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Terapia cu ipilimumab a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 10% dintre pacienți.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cu melanom în stadiu avansat aflați sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în studiile clinice ($n = 767$) și cele colectate din supravegherea după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 6.

Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Ratele reacțiilor adverse mediate imun la pacienții HLA-A2*0201 pozitivi tratați cu ipilimumab în studiul MDX010-20 au fost similare celor observate în programul clinic general.

Profilul de siguranță al ipilimumab 3 mg/kg la pacienții netratați anterior cu chimioterapie, stabilit pe baza datelor colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 ($N = 75$; tratați), la pacienții netratați anterior din două studii observaționale retrospective ($N = 273$ și $N = 157$), și în CA184-169 ($N = 362$) a fost similar celui stabilit la pacienții cu melanom în stadiu avansat tratați anterior.

Datele privind siguranța pentru pacienții cu melanom nerezecabil sau metastazat, tratați cu ipilimumab (3 mg/kg, cu o perioadă minimă de monitorizare de 3 ani) și înrolați în studiul observațional, multi-național, prospectiv, CA184143 ($N = 1151$), au fost similare cu cele raportate în studiile clinice cu ipilimumab la pacienți cu melanom în stadiu avansat.

Tabelul 6: Reacții adverse observate la pacienții cu melanom în stadiu avansat la care s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg^a

Infecții și infestări	
Frecvente	sepsis ^b , infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator
Mai puțin frecvente	șoc septic ^b , pneumonie
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente	durere tumorală
Mai puțin frecvente	sindrom paraneoplazic
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	anemie, limfopenie, trombocitopenie, neutropenie
Mai puțin frecvente	anemie hemolitică ^b , eozinofilie
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară ^c

Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Foarte rare	reacție anafilactică
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^e
Tulburări endocrine	
Frecvente	hipopituitarism (inclusiv hipofizită) ^c , hipotiroidie ^c
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală ^c , insuficiență corticosuprarenală secundară ^d , hipertiroidie ^c , hipogonadism
Rare	tiroidită autoimună ^d , tiroidită ^d
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare, hipopotasemie, scădere în greutate, hiponatremie
Mai puțin frecvente	alcaloză, hipofosfatemie, sindrom de liză tumorală, hipocalcemie ^d
Rare	diabet zaharat de tip 1 (inclusiv cetoacidoză diabetică) ^h
Tulburări psihice	
Frecvente	stare de confuzie, depresie
Mai puțin frecvente	modificarea stării mentale, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	neuropatie senzitivă periferică, amețeli, cefalee, letargie, neuropatie craniană, edem cerebral, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré ^{b,c} , meningită (aseptică), neuropatie centrală autoimună (encefalită) ^d , sincopă, ataxie, tremor, mioclonie, disartrie
Rare	miastenia gravis ^d
Cu frecvență necunoscută	mielită
Tulburări oculare	
Frecvente	vedere încețoșată, durere oculară
Mai puțin frecvente	uveită ^c , hemoragie în corpul vitros, irită ^c , edem ocular ^d , blefarită ^d , reducerea acuității vizuale, senzație de corp străin la nivel ocular, conjunctivită
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada ^e , dezlipire seroasă de retină
Tulburări cardiace	
Frecvente	aritmii, fibrilație atrială
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipotensiune arterială, eritem facial tranzitor, bufeuri
Mai puțin frecvente	vasculită, angiopatie ^b , ischemie periferică, hipotensiune arterială ortostatică
Rare	arterită temporală ^d
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	dispnee, tuse, rinită alergică
Mai puțin frecvente	insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută ^b , infiltrat pulmonar, edem pulmonar, pneumonită

Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree ^c , vărsături, greață, constipație, durere abdominală
Frecvente	hemoragie gastrointestinală, colită ^{b,c} , boală de reflux gastroesofagian, inflamație a mucoaselor ^d , gastroenterită, stomatită
Mai puțin frecvente	perforație gastrointestinală ^{b,c} , perforație la nivelul intestinului gros ^{b,c} , perforație intestinală ^{b,c} , peritonită ^b , diverticulită, pancreatită, enterocolită, ulcer gastric, ulcerații la nivelul intestinului gros, esofagită, ileus ^d , proctită ^d
Rare	insuficiență pancreatică exocrină; boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	anomalii ale funcției hepatice
Mai puțin frecvente	insuficiență hepatică ^{b,c} , hepatită, hepatomegalie, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit ^c
Frecvente	dermatită, eritem, vitiligo, urticarie, eczemă ^d , alopecie, transpirații nocturne, xerodermie
Mai puțin frecvente	necroliză epidermică toxică ^{b,c} , vasculită leucocitoclastică, descuamare a pielii, modificări ale culorii părului ^d
Rare	eritem polimorf ^d , psoriazis ^d , reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ^d
Cu frecvență necunoscută	pemfigoid
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^f
Frecvente	artralgie, mialgie, spasm muscular, artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miozită ^d , slăbiciune musculară ^d
Rare	polimiozită ^d
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală ^b
Mai puțin frecvente	glomerulonefrită ^c , nefrită autoimună ^d , acidoză tubulară renală, hematurie ^d , cistită non-infecțioasă ^g , proteinurie ^d
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	amenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, reacții la locul administrării perfuziei, febră, edem, durere
Frecvente	frisoane, astenie, afecțiuni asemănătoare gripei ^d
Mai puțin frecvente	insuficiență multiplă de organ ^{b,c} , sindrom de răspuns inflamator sistemic ^d , reacție legată de administrarea perfuziei

Investigații diagnostice	
Frecvente	creșterea concentrației plasmatice a alanin aminotransferazei ^e , creșterea concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei ^e , creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline ^d , creșterea concentrației bilirubinei sanguine, creșterea concentrației plasmatice a lipazei ^c ,
Mai puțin frecvente	creșterea concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei ^d , creșterea concentrației creatininei sanguine, creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană, reducerea concentrației plasmatice de cortizol, reducerea concentrației plasmatice de corticotropină, creșterea concentrației plasmatice a amilazei ^e , anticorpi antinucleari pozitivi ^d , reducerea concentrației plasmatice de testosteron
Rare	reducerea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană ^d , reducerea concentrației plasmatice a tiroxinei ^d , concentrații plasmatice anormale de prolactină ^d

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 6 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de ipilimumab, ci pot să includă contribuții ale afecțiunii de fond.

- ^a Frecvențele au la bază datele colectate din 9 studii clinice care au cercetat ipilimumab în doză de 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului.
- ^b Inclusiv cu evoluție letală.
- ^c Informații suplimentare privind aceste reacții adverse cu potențial inflamator sunt oferite în „Descrierea reacțiilor adverse selectate” și la pct. 4.4. Datele prezentate la aceste puncte redau în principal experiența provenită dintr-un studiu de fază 3, MDX010-20.
- ^d Pentru stabilirea frecvenței, au fost incluse date din afara celor 9 studii clinice finalizate la pacienți cu melanom.
- ^e Eveniment apărut după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
- ^f Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.
- ^g A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.
- ^h Diabet zaharat de tip 1 care poate fi asociat cu cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse suplimentare care nu sunt prezentate în Tabelul 6 au fost raportate la pacienții la care s-au administrat alte doze (fie < sau > 3 mg/kg) de ipilimumab în studiile clinice la pacienți cu melanom. Aceste reacții suplimentare au prezentat o frecvență < 1% cu excepția cazurilor în care se specifică altfel: meningism, miocardită, revărsat pericardic, cardiomiopatie, hepatită autoimună, eritem nodos, pancreatită autoimună, hiperpituitarism, hipoparatiroidie, peritonită infecțioasă, episclerită, sclerită, fenomen Raynaud, sindrom de eritrosideroză palmo-plantară, sindrom de eliberare de citokine, sarcoidoză, reducerea concentrației plasmatice a gonadotropinei, leucopenie, policitemie, limfocitoză, miozită oculară și hipoacuzie neurosenzorială.

Profilul general de siguranță al ipilimumab 3 mg/kg în studiul clinic CA184-169 (N = 362) a fost în concordanță cu cel stabilit pentru ipilimumab la pacienții tratați pentru melanom în stadiu avansat.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie) (vezi pct. 4.2)

a. Rezumatul profilului de siguranță

Atunci când ipilimumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul celorlalte medicamente înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al altor medicamente utilizate în asociere cu ipilimumab, vă rugăm consultați RCP-ul aferent.

În setul de date cumulat provenit din administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie) pentru multiple tipuri de tumori (n = 2626), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 47 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (47%), diareea (35%), erupțiile cutanate tranzitorii (37%), greața (27%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (26%), febra (23%), scăderea apetitului alimentar (22%), tusea (21%), durerea abdominală (18%), vărsăturile (18%), constipația (18%), artralgia (18%), dispneea (17%), hipotiroidia (16%), cefaleea (15%), infecțiile tractului respirator superior (13%), edemul (13%) și amețelile (10%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 66% pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), 1,0% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru melanom, s-au raportat fatigabilitate (62%), erupții cutanate tranzitorii (57%), diaree (52%), greață (42%), prurit (40%), febră (36%) și cefalee (26%), la o rată de incidență cu

≥ 10% mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie). În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 360 mg și chimioterapie pentru NSCLC, s-au raportat anemie (32%) și neutropenie (15%), la o rată de incidență cu ≥ 10% mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie).

b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie) (n = 2626) și cele raportate după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 7. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 7: Reacții adverse pentru ipilimumab în asociere cu alte medicamente

	În asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie)
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie, bronșită, conjunctivită
Rare	meningită aseptică
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie ^{b,i} , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b
Frecvente	eozinofilie
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate
Rare	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^f
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidie
Frecvente	hipertiroidie, tiroidită, insuficiență suprarenală, hipofizită, hipopituitarism, diabet zaharat
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică
Rare	hipoparatiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b
Frecvente	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, scădere în greutate
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^g

	În asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie)
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	amețeli, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	polineuropatie, paralizia nervului peronier, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită, miastenia gravis
Rare	sindrom Guillain-Barré, nevrită, mielită (inclusiv mielită transversă)
Tulburări oculare	
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită, episclerită
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, dezlipire seroasă de retină
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , aritmie (inclusiv aritmie ventriculară) ^a , bradicardie
Cu frecvență necunoscută	afecțiuni pericardice ^h
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	tuse, dispnee
Frecvente	pneumonită ^a , embolie pulmonară ^a , revărsat pleural
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită ^a , pancreatită, stomatită, gastrită, xerostomie
Mai puțin frecvente	duodenită
Rare	perforație intestinală ^a , insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	alopecie, vitiligo, urticarie, xerodermie, eritem
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, psoriazis, alte afecțiuni lichenoidale ⁱ
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a,d} , lichen scleros
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^c , artralgie
Frecvente	spasme musculare, slăbiciune musculară, artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a
Rare	spondiloartropatie, sindrom Sjogren, rabdomioliză ^a

În asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie)	
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, nefrită
Rare	cistită non-infecțioasă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)
Frecvente	durere toracică, durere, frisoane
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hiponatremie ^b , hiperpotasemie ^b , hipopotasemie ^b , hipercalcemie ^b , hipocalcemie ^b
Frecvente	hipernatremie ^b , hipermagneziemie ^b , creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană, creștere a valorii gamma-glutamyltransferazei

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 7 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de ipilimumab în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, ci pot să includă contribuții ale afecțiunii de fond sau ale medicamentelor utilizate în asociere.

^a Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

^b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.

^c Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloscuamoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentose, erupții nodulare și pemfigoid.

^d Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

^e Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.

^f Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

^g A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.

^h Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.

ⁱ Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de globule roșii din sânge.

^j Afecțiunile lichenoidale reprezintă un termen compus care include keratoză lichenoidă și lichen plan.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cu excepția cazurilor în care se indică altfel, datele referitoare la monoterapia cu ipilimumab provin de la pacienții care au primit fie ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie (n = 131) sau ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100 (n = 380) într-un studiu de fază 3 la pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) (MDX010-20, vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu ipilimumab în asociere este asociat cu reacții adverse mediate imun. În urma terapiei medicale adecvate, reacțiile adverse mediate imun au ajuns la rezoluție în majoritatea cazurilor.

Oprirea definitivă a tratamentului a fost în general necesară la un procent mai mare de pacienți tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu nivolumab în monoterapie.

Tabelul 8 prezintă procentul de pacienți cu reacții adverse mediate imun pentru care a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului. În plus, pentru pacienții care au prezentat un eveniment, Tabelul 8 prezintă procentul de pacienți pentru care a fost necesară corticoterapia în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic). Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 8: Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului sau care au necesitat corticoterapie în doze mari

	Ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie) %
Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului	
Pneumonită	2,1
Colită	6
Hepatită	5
Nefrită și disfuncție renală	1,1
Endocrinopatii	2,2
Reacții cutanate	1,0
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,3
Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari^{a,b}	
Pneumonită	59
Colită	32
Hepatită	39
Nefrită și disfuncție renală	27
Endocrinopatii	18
Reacții cutanate	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	18

^a echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic

^b frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediata imun

Reacții gastrointestinale mediate imun

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții gastrointestinale mediate imun grave. Decese determinate de perforația gastrointestinală au fost raportate la < 1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100.

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, diareea și colita de orice grad de severitate au fost raportate cu o frecvență de 27% și, respectiv, 8%. Frecvența, atât pentru diareea severă (grad 3 sau 4), cât și pentru colita severă (grad 3 sau 4), a fost de 5%. Intervalul median până la apariția reacțiilor gastrointestinale mediate imun severe sau letale (grad 3-5) a fost de 8 săptămâni (interval 5-13 săptămâni) de la momentul inițierii tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția (definită ca ameliorarea până la grad ușor [grad 1] sau mai redus sau până la gradul inițial de severitate) s-a obținut în majoritatea cazurilor (90%), cu un interval median de la debut până la obținerea rezoluției de 4 săptămâni (interval 0,6-22 săptămâni). În studiile clinice, colita mediata imun a fost asociată cu apariția semnelor de inflamație a mucoaselor, cu sau fără ulceratii, și infiltrat inflamator compus din limfocite și neutrofile.

Colită mediata imun

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența diareei sau colitei a fost de 26,0% (682/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-48,9). Rezoluția s-a obținut la 618 pacienți (91%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,9 săptămâni (interval: 0,1-170,0⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru melanom, incidența diareei sau colitei a fost de 46,7%, incluzând cazuri de grad 2 (13,6%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (0,4%).

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,0% (157/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) și, respectiv, 0,3% (8/2626) dintre pacienți. Patru pacienți (0,2%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0,1-56,8). Rezoluția s-a obținut la 129 pacienți (82,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1⁺-149,3⁺).

Hepatotoxicitate mediată imun

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu hepatotoxicitate mediată imun gravă. Insuficiența hepatică letală a fost raportată la < 1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de AST și ALT de orice grad de severitate au fost raportate la 1% și, respectiv, 2% dintre pacienți. Nu s-au raportat creșteri severe (grad 3 sau 4) ale AST sau ALT. Intervalul de timp până la apariția hepatotoxicității mediate imun moderată până la severă sau letală (grad 2-5) a variat între 3 și 9 săptămâni de la momentul inițierii tratamentului. În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, intervalul de timp până la rezoluție a variat între 0,7 și 2 săptămâni. În studiile clinice, biopsiile hepatice efectuate la pacienți care au prezentat hepatotoxicitate mediată imun au demonstrat semne de inflamație acută (neutrofile, limfocite și macrofage).

La pacienții tratați cu ipilimumab în doză mai mare decât cea recomandată în asociere cu dacarbazină, hepatotoxicitatea mediată imun a apărut mai frecvent decât la pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie.

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 21,2% (556/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) și, respectiv, 1,3% (34/2626) dintre pacienți. Șapte pacienți (0,3%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,5 luni (interval: 0,0-36,6). Rezoluția s-a obținut la 482 pacienți (87,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-175,9⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru melanom, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 30,1%, incluzând cazuri de grad 2 (6,9%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (1,8%). În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru HCC, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 34,3%, incluzând cazuri de grad 2 (8,4%), grad 3 (14,2%) și grad 4 (2,7%).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții adverse cutanate grave posibil mediate imun. Necroliza epidermică toxică letală (incluzând SSJ) a fost raportată la < 1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab în asociere cu gp100 (vezi pct. 5.1). Rareori a fost raportată reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) la ipilimumab în studiile clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață. Au fost raportate cazuri de pemfigoid în timpul utilizării după punerea pe piață.

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, erupțiile cutanate tranzitorii și pruritul de orice grad de severitate au fost raportate fiecare la 26% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii și pruritul induse de ipilimumab au fost predominant ușoare (grad 1) sau moderate (grad 2) și au răspuns la tratamentul simptomatic. Intervalul median până la apariția reacțiilor adverse cutanate moderate până la severe sau letale (grad 2-5) a fost de 3 săptămâni de la momentul inițierii tratamentului (interval 0,9-16 săptămâni). În urma aplicării recomandărilor privind conduita terapeutică specificate în protocol, rezoluția s-a obținut în majoritatea cazurilor (87%), intervalul median de la debut până la obținerea rezoluției fiind de 5 săptămâni (interval: 0,6-29 săptămâni).

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 46,1% (1210/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4

au fost raportate la 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) și, respectiv, 0,1% (3/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,7 luni (interval: 0,0-33,8). Rezoluția s-a obținut la 843 pacienți (70%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-268,7⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru melanom, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 65,2%, incluzând cazuri de grad 2 (20,3%) și grad 3 (7,8%).

Reacții neurologice mediate imun

Tratamentul cu ipilimumab este asociat cu reacții neurologice mediate imun grave. Sindromul Guillain-Barré letal a fost raportat la < 1% dintre pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu gp100. Au fost raportate de asemenea simptome similare miasteniei gravis la < 1% dintre pacienții tratați cu doze mai mari de ipilimumab în studiile clinice.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 5,4% (141/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) și, respectiv, 0,4% (11/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,0-34,8). Rezoluția s-a obținut la 110 pacienți (78,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-172,1⁺).

Endocrinopatie mediată imun

În grupul tratat cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, hipopituitarismul de orice grad de severitate a fost raportat la 4% dintre pacienți. Insuficiența suprarenală, hipertiroidia și hipotiroidia de orice grad de severitate au fost raportate fiecare la 2% dintre pacienți. Hipopituitarismul sever (grad 3 sau 4) a fost raportat la 3% dintre pacienți. Intervalul de timp până la apariția endocrinopatiei mediate imun de la moderată până la foarte severă (grad 2-4) a variat între 7 și aproximativ 20 săptămâni de la momentul inițierii tratamentului. Endocrinopatia mediată imun observată în studiile clinice a fost în general controlată prin terapie de substituție hormonală.

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 23,2% (608/2626). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 12,7% (333/2626) și, respectiv, 1,0% (27/2626) dintre pacienți. Hipofizita de grad 2 și grad 3 (inclusiv hipofizită limfocitară) a survenit la 1,9% (49/2626) și, respectiv, 1,5% (40/2626) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,6% (16/2626) și, respectiv, 0,5% (13/2626) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută, scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină și insuficiență suprarenală mediată imun) a survenit la 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Diabetul zaharat de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) a survenit la < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) și, respectiv, 0,2% (6/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,1 luni (interval: 0,0-28,1). Rezoluția s-a obținut la 297 pacienți (40,0%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3 și 257,1⁺ săptămâni.

Reacții legate de administrarea perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,5% (118/2626). Cazuri de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) și, respectiv, < 0,1% (1/2626) dintre pacienți. În rândul pacienților cu MPM cărora li s-a administrat ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 12%.

Imunogenitate

Mai puțin de 2% dintre pacienții cu melanom în stadiu avansat sub tratament cu ipilimumab în studiile clinice de fază 2 și 3 au dezvoltat anticorpi anti-ipilimumab. Niciunul nu a prezentat reacție de hipersensibilitate sau reacții anafilactice legate de perfuzie sau peri-infuzie. Nu s-au detectat anticorpi

neutralizanți anti-ipilimumab. În general, nu s-a observat nicio asociere clară între apariția de anticorpi și reacțiile adverse.

În rândul pacienților tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a variat între 6,3 și 13,7%. Anticorpii neutralizanți anti-ipilimumab au variat între 0 și 0,4%. În rândul pacienților tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a fost de 7,5%, iar a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab a fost de 1,6%. În rândul pacienților care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 26% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 24,9% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, de 37,8% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni și de 33,8% pentru tratamentul cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie. Incidența anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab a fost de 0,8% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 1,5% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, de 4,6% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni și de 2,6% pentru tratamentul cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie.

În cazul administrării în asociere cu nivolumab, clearance-ul (Cl) ipilimumab a rămas neschimbat în prezența anticorpilor anti-ipilimumab și nu au existat dovezi de modificare a profilului de toxicitate.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab (cu sau fără chimioterapie), procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 4,8% pentru anemie, 1,8% pentru trombocitopenie, 2,2% pentru leucopenie, 6,9% pentru limfopenie, 3,3% pentru neutropenie, 2,7% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 9,8% pentru creșterea valorii serice a AST, 9,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 2,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,8% pentru creșterea valorii creatininei, 1,4% pentru hipoalbuminemie, 7,1% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 7,8% pentru creșterea valorii amilazei, 16,3% pentru creșterea valorii lipazei, 0,8% pentru hipocalcemie, 0,2% pentru hipernatremie, 0,8% pentru hipercalcemie, 2,0% pentru hiperpotasemie, 0,8% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 3,0% pentru hipopotasemie și 8,7% pentru hiponatremie.

În rândul pacienților cărora li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg pentru melanom, un procent mai mare de pacienți a prezentat o agravare față de momentul inițial a creșterii valorii serice a ALT până la anomalii de grad 3 sau 4 (15,3%).

Copii și adolescenți

Ipilimumab în monoterapie

Nu au fost raportate reacții adverse noi asociate cu medicamentul la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

În studiul CA184070 nu au fost raportate reacții adverse mediate imun (RAmi) de grad ≥ 3 pentru singurul pacient cu vârsta de 12 ani și peste care a fost tratat cu ipilimumab 3 mg/kg. Doi (25,0%) din 8 pacienți tratați cu doze de 5 mg/kg și 1 (11,1%) din 9 pacienți tratați cu doze de 10 mg/kg au raportat evenimente de grad 3–4. Niciunul dintre evenimente nu a fost letal. Tipurile de RAmi au fost concordante cu cele observate la adulți, cel mai frecvent raportate RAmi la nivelul tuturor grupurilor fiind din categoriile evenimentelor gastrointestinale (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] și 44,4% [10 mg/kg]), ale funcției hepatice (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) și la nivel cutanat (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). În acest studiu nu s-au înregistrat RAmi

noi sau neașteptate. Nu s-au remarcat diferențe între spectrele RAmi raportate la adulți și cele raportate la copii și adolescenți.

În studiul CA184178 nu au fost observate RAmi noi sau neașteptate, iar RAmi observate au fost similare ca frecvență, intensitate și localizare la nivelul organelor cu cele raportate în studiile derulate la adulți. Doi pacienți din grupul tratat cu doze de 10 mg/kg au manifestat în timpul studiului RAmi de natură endocrină constând în hiperglicemie de grad 1 și, respectiv, grad 3. Nu au mai fost raportate alte anomalii endocrine.

În Tabelul 9 este prezentat rezumatul evenimentelor adverse raportate la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, precum și la adulți.

Tabelul 9: Rezumatul evenimentelor adverse după administrarea a până la patru doze de 3, 5 și 10 mg/kg, toți pacienții tratați

	Numărul de pacienți (%)						
	Vârsta ≥ 12 până la 21 ani			Vârsta de 12 până la < 18 ani		Adulți	
	Tumori solide de tipul melanomului sau de alt tip decât melanomul, în stadiu avansat			Melanom în stadiu avansat		Melanom în stadiu avansat	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 cumulate	CA184004/007/008/022 cumulate
	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
Totalitatea deceselor, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Decese asociate cu tratamentul, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
EAG, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
EAG, asociate cu medicamentul, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
EA care au condus la oprirea medicamentului de studiu, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
EA asociate cu medicamentul care au condus la oprirea medicamentului de studiu, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
RAmi, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
EA, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
EA asociate cu medicamentul, 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 pentru studiul CA184070, v.19.0 pentru studiul CA184178 și V.12.1 pentru studiile cumulate privind siguranța efectuate la adulți. NE = neevaluate

Pentru adulți, decesele raportate în acest tabel sunt decese survenite în decurs de 70 zile de la administrarea ultimei doze, indiferent de relația de cauzalitate. Decesele raportate pentru copii și adolescenți sunt evenimente survenite în timpul studiului, în decurs de 30 zile de la administrarea ultimei doze, cu excepția celor din rubrica „totalitatea deceselor”, care au fost evenimente survenite la > 30 zile de la administrarea ultimei doze. În studiul CA184178, decesele au fost raportate la cel puțin 90 zile de la administrarea ultimei doze.

Atribuirea evenimentelor tratamentului cu ipilimumab a fost raportată ca posibilă, probabilă, certă sau nedeterminată în studiul CA184178 și studiile cumulate privind siguranța efectuate la adulți, iar în studiul CA184070 evenimentele au fost raportate ca fiind corelate sau în relație nedeterminată cu ipilimumab.

Abrevieri: EAG = evenimente adverse grave; EA = evenimente adverse; EAmi = evenimente adverse mediate imun

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

Siguranța ipilimumab (1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni) în asociere cu nivolumab (1 mg/kg sau 3 mg/kg pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni) a fost evaluată la 33 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an până la < 18 ani (inclusiv 20 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu tumori solide sau hematologice recurente sau refractare, inclusiv melanom în stadiu avansat, în studiul clinic CA209070. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost, în general, similar cu cel observat la adulții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab. Nu au fost observate noi semnale de siguranță.

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la cel puțin 20% dintre pacienții copii și adolescenți) pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab, au fost obosealitatea (33,3%) și erupțiile cutanate maculo-papulare (21,2%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab au avut o severitate de grad 1 sau 2. Zece pacienți (30%) au prezentat una sau mai multe reacții adverse de gradele 3 până la 4.

Nu au fost observate noi semnale de siguranță în studiul clinic CA209908, care a inclus 74 pacienți copii și adolescenți cu malignități primare de grad înalt la nivelul sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 5.1), în raport cu datele disponibile din studiile efectuate la adulți, pentru toate indicațiile.

Vârșnici

La pacienții cu MPM s-a observat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (68% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit ipilimumab în asociere cu nivolumab (54% și, respectiv, 28%). Datele provenite de la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H cu vârsta de 75 ani sau peste sunt limitate (vezi pct. 5.1). La pacienții cu HCC s-au observat rate mai mari de reacții adverse grave și de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (67% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit ipilimumab cu nivolumab (53% și, respectiv, 27%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de ipilimumab nu a fost determinată. În studiile clinice, pacienții au primit până la 20 mg/kg fără a se observa efecte toxice.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semnele sau simptomele de reacții adverse și se va iniția tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FX04.

Mecanism de acțiune

Antigenul-4 al limfocitelor T citotoxice (CTLA-4) este un reglator cheie al activității limfocitelor T. Ipilimumab este un inhibitor al punctului de control al CTLA-4 care blochează semnalele inhibitorii ale limfocitelor T induse pe calea CTLA-4, ducând la creșterea numărului de celule T efectoare reactive care se mobilizează pentru declanșarea unui atac imun direct al limfocitelor T împotriva celulelor tumorale. De asemenea, blocada CTLA-4 poate scădea funcția celulelor T reglatoare, ceea ce poate contribui la un răspuns imun antitumoral. Ipilimumab poate epuiza selectiv celulele T reglatoare la nivelul tumorii, ducând la o creștere a raportului celule T efectoare intratumorale/celule T reglatoare, care conduce la apoptoza celulelor tumorale.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu melanom tratați cu ipilimumab, numărul mediu absolut de limfocite (NAL) în sângele periferic a crescut pe durata perioadei de inducție a dozei. În studiile de fază 2, această creștere a fost dependentă de doză. În studiul MDX010-20 (vezi pct. 5.1), ipilimumab în doză de 3 mg/kg cu sau fără gp100 a determinat creșterea NAL pe durata perioadei de inducție, însă nu s-a observat nicio modificare semnificativă a NAL în grupul de control alcătuit din pacienți care au primit doar vaccin polipeptidic gp100 pentru investigație clinică.

În probele de sânge periferic de la pacienții cu melanom, o creștere medie a proporției de limfocite T HLA-DR+ CD4+ și CD8+ activate a fost observată după tratamentul cu ipilimumab, în concordanță cu mecanismul de acțiune al acestuia. S-a observat o creștere medie a proporției de limfocite T centrale cu memorie (CCR7+ CD45RA-) CD4+ și CD8+ și o creștere medie mai redusă, însă semnificativă, a proporției de limfocite T efectorii cu memorie (CCR7- CD45RA-) CD8+ după tratamentul cu ipilimumab.

Eficacitate și siguranță clinică

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

Pentru informații suplimentare privind eficacitatea și siguranța clinică asociate cu recomandările cu privire la doza de nivolumab atunci când este administrat în monoterapie în urma tratamentului asociat cu ipilimumab, vă rugăm consultați RCP-ul pentru nivolumab.

Pe baza modelării relațiilor dintre doză/expunere și eficacitatea și siguranța medicamentului, nu există diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eficacitatea și siguranța între o doză de nivolumab de 240 mg administrată la fiecare 2 săptămâni sau de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni. De asemenea, pe baza acestor relații, nu au existat diferențe semnificative clinic între o doză de nivolumab de 480 mg administrată la fiecare 4 săptămâni sau de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat și al RCC avansat.

Studii clinice cu ipilimumab în monoterapie

Melanom

Avantajul privind supraviețuirea generală (SG) în cazul ipilimumab în doza recomandată de 3 mg/kg la pacienții cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) tratați anterior a fost demonstrat într-un studiu de fază 3 (MDX010-20). Pacienții cu melanom ocular, melanom primar la nivelul SNC, pacienții cu metastaze cerebrale active, cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cu hepatită B și hepatită C nu au fost incluși în studiul clinic MDX010-20. Studiile clinice nu au înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG > 1 și melanom la nivelul mucoaselor. Pacienții fără metastaze hepatice cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a AST > 2,5 x LSVN, pacienții cu metastaze hepatice cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a AST > 5 x LSVN și pacienții cu valori ale concentrației plasmatice inițiale a bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN au fost de asemenea excluși.

Pentru pacienții cu antecedente de boli autoimune, vezi, de asemenea, pct. 4.4.

MDX010-20

Un studiu de fază 3, dublu-orb a înrolat pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la care s-au administrat anterior regimuri terapeutice care incluseră unul sau mai multe dintre următoarele medicamente: IL-2, dacarbazină, temozolomidă, fotemustină sau carboplatină. Pacienții au fost randomizați în raport 3:1:1 pentru a primi ipilimumab 3 mg/kg + un vaccin investigational polipeptidic gp100 (gp100), ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie sau doar gp100. Toți pacienții aveau tipul HLA-A2*0201; acest tip HLA permite prezentarea antigenică imună a gp100. Pacienții au fost înrolați indiferent de statutul inițial al mutației BRAF. Pacienții au primit ipilimumab la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze în funcție de tolerabilitate (terapie de inducție). Pacienții care au prezentat creștere evidentă a încărcăturii tumorale înainte de finalizarea perioadei de inducție au continuat terapia de inducție în funcție de tolerabilitate în cazul în care au avut scor de performanță adecvat. Evaluarea răspunsului tumoral la terapia cu ipilimumab a fost efectuată la aproximativ săptămâna 12, după finalizarea terapiei de inducție.

Tratamentul suplimentar cu ipilimumab (a doua cură de tratament) a fost oferit pacienților cu BP după obținerea unui răspuns clinic inițial (RP sau RC) sau după BS (conform criteriilor OMS modificate) > 3 luni după prima evaluare tumorală. Criteriul final principal al studiului a fost reprezentat de SG în grupul la care s-a administrat ipilimumab+ gp100 comparativ cu cel la care s-a administrat gp100. Cele mai importante criterii finale secundare ale studiului au fost SG în grupul la care s-a administrat ipilimumab+ gp100 comparativ cu cel la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie și în grupul la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie comparativ cu grupul la care s-a administrat gp100.

În total, au fost randomizați 676 pacienți: 137 în grupul la care s-a administrat ipilimumab în monoterapie, 403 în grupul la care s-a administrat ipilimumab + gp100 și 136 în cel la care s-a administrat doar gp100. La majoritatea s-au administrat toate cele 4 doze în perioada de inducție. La treizeci și doi de pacienți s-a administrat a doua cură de tratament: 8 în grupul tratat cu ipilimumab în monoterapie, 23 în grupul tratat cu ipilimumab + gp100 și 1 în grupul tratat cu gp100. Durata perioadei de monitorizare a atins limita maximă de 55 luni. Caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între grupuri. Vârsta mediană a fost de 57 ani. Majoritatea pacienților (71-73%) au avut boală în stadiul M1c și 37-40% dintre pacienți au prezentat un nivel inițial crescut al lactat dehidrogenazei (LDH) la înrolare. Un număr total de 77 pacienți au avut în antecedente metastaze cerebrale pentru care au primit anterior tratament.

Regimurile terapeutice care au inclus ipilimumab au demonstrat un avantaj semnificativ statistic comparativ cu grupul control la care s-a administrat gp100 în ceea ce privește SG. Valoarea riscului relativ (RR) pentru a compara SG între grupul tratat cu ipilimumab în monoterapie și grupul tratat cu gp100 a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Într-o analiză de subgrup, beneficiul observat privind SG a fost consecvent în majoritatea subgrupurilor de pacienți (stadiul M [metastaze], tratament anterior cu interleukina-2, nivelul inițial al LDH, vârstă, sex și tipul și numărul de terapii anterioare). Cu toate acestea, pentru femeile cu vârstă peste 50 ani, datele care susțin beneficiul tratamentului cu ipilimumab asupra SG au fost limitate. Deoarece analiza subgrupurilor include numai un număr mic de pacienți, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Rata mediană și cea estimată a SG la 1 an și la 2 ani sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Supraviețuirea generală în studiul MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediană luni (ÎI 95%)	10 luni (8,0, 13,8)	6 luni (5,5, 8,7)
SG la 1 an % (ÎI 95%)	46% (37,0, 54,1)	25% (18,1, 32,9)
SG la 2 ani % (ÎI 95%)	24% (16,0, 31,5)	14% (8,0, 20,0)

^a vaccinul polipeptidic gp100 este un produs de control experimental.

În grupul aflat sub tratament cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie, SG mediană a fost de 22 luni și 8 luni pentru pacienții cu BS și, respectiv, BP. La momentul efectuării acestei analize nu se obținuseră valorile mediane pentru pacienții cu RC sau RP.

Pentru pacienții care au necesitat a doua cură de tratament, RRTO a fost de 38% (3/8 pacienți) în grupul aflat sub tratament cu ipilimumab în monoterapie și 0% în grupul aflat sub tratament cu gp100. Rata de control a bolii (RCB) (definită ca RC+RP+BS) a fost de 75% (6/8 pacienți) și, respectiv, 0%. Din cauza numărului limitat de pacienți incluși în aceste analize, nu se pot formula concluzii definitive privind eficacitatea celei de a doua cure de tratament cu ipilimumab.

Apariția sau menținerea activității clinice după tratamentul cu ipilimumab a fost similară în prezența sau absența administrării corticoterapiei sistemice.

CA184-169

Un studiu de fază 3, dublu-orb, a inclus pacienți cu melanom Stadiu III sau Stadiu IV nerezecabil, tratați anterior sau netratați. Un total de 727 pacienți au fost randomizați, 362 pentru a li se administra ipilimumab 3 mg/kg și 365 pentru a li se administra ipilimumab 10 mg/kg la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze. În grupul cu ipilimumab 10 mg/kg, SG mediană (Î 95%) a fost de 16 luni (11,63, 17,84), iar în grupul cu ipilimumab 3 mg/kg, SG mediană (Î 95%) a fost de 12 luni (9,86, 13,27). Supraviețuirea generală în comparație cu grupurile de ipilimumab 10 mg/kg și 3 mg/kg a arătat RR = 0,84 (Î 95%: 0,70, 0,99, valoare P = 0,04). Nu s-a observat o diferență statistic semnificativă în supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) între grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg. (RR 0,89 cu un Î 95% de 0,76, 1,04 și valoarea logaritmică a testului P = 0,1548). RRTO a fost similar în cazul grupelor de 10 mg/kg și 3 mg/kg. RRTO în grupa de 10 mg/kg a fost de 15,3% (Î 95%: 11,8, 19,5) și în grupul de 3 mg/kg a fost de 12,2% (Î 95%: 9,0, 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg a fost asociat cu rate mai mari de evenimente adverse comparativ cu doza de 3 mg/kg. Frecvențele reacțiilor adverse grave la grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg au fost de 37% și 18%, cele mai frecvente 3 reacții adverse grave fiind diareea (10,7% comparativ cu 5,5%), colita (8,0% comparativ cu 3,0%) și hipofizita (4,4% comparativ cu 1,9%). Evenimentele adverse care au condus la oprirea tratamentului în grupurile de 10 mg/kg și 3 mg/kg au apărut la 31% și 19% dintre pacienți, cu efecte adverse care au condus la deces la 4 și, respectiv, 2 pacienți.

La doza recomandată de 3 mg/kg, SG mediană a fost similară în subgrupul de femei ≥ 50 ani comparativ cu populația generală: (11,40 comparativ cu 11,53 luni). SG mediană în subgrupul cu metastaze cerebrale la momentul inițial a fost de 5,67 luni la doza recomandată de 3 mg/kg.

Alte studii cu ipilimumab în monoterapie

Melanom

CA184332 și CA184338

Datele privind SG la pacienții tratați cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 (N = 78, randomizați), au fost în general în concordanță cu cele privind SG la pacienții netratați anterior în două studii observaționale retrospective (N = 273 și N = 157). În cele două studii observaționale, 12,1% și 33,1% dintre pacienți au avut metastaze cerebrale la momentul diagnosticării melanomului în stadiu avansat. SG mediană și ratele estimate privind supraviețuirea la 1 an, la 2 ani, la 3 ani și la 4 ani sunt prezentate în Tabelul 11. Ratele estimate privind supraviețuirea la 1 an, la 2 ani și la 3 ani pentru pacienții netratați anterior cu chimioterapie (N = 78) colectate din studiile clinice de fază 2 și 3 au fost 54,1% (Î 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (Î 95%: 20,7 - 42,9) și, respectiv, 23,7% (Î 95%: 14,3 - 34,4).

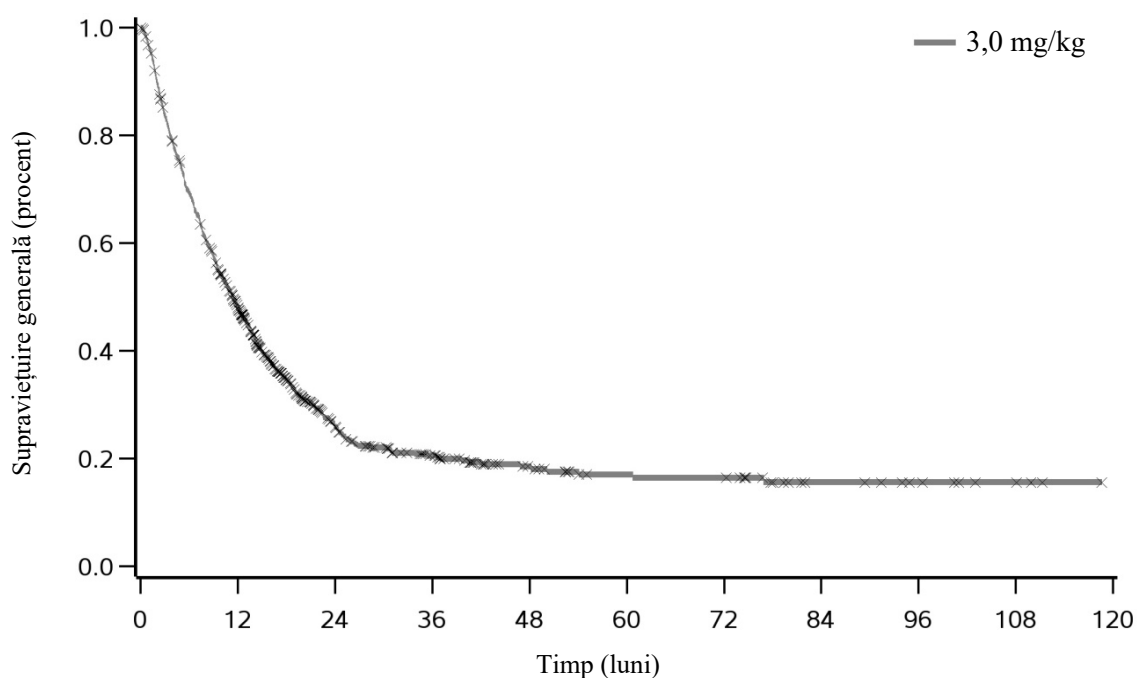
Tabelul 11: Supraviețuirea generală în studiile observaționale

	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
SG mediană (ÎÎ 95%)	14 luni (12,8-18,7)	10 luni (7,0-12,8)
SG la 1 an % (ÎÎ 95%)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5, 51,4)
SG la 2 ani % (ÎÎ 95%)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
SG la 3 ani % (ÎÎ 95%)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
SG la 4 ani % (ÎÎ 95%)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

Pacienții cu metastaze cerebrale în studiul CA184332 au avut o SG mediană de 7 luni (ÎÎ 95%: 5,06 - 12,81) și pacienții fără metastaze cerebrale au avut o SG mediană de 14,1 luni (ÎÎ 95%: 9,96-Nu a fost estimată).

Pacienții cu metastaze cerebrale în studiul CA184338 au avut o SG mediană de 6,3 luni (ÎÎ 95%: 3,2 - 12,0) și pacienții fără metastaze cerebrale au avut o SG mediană de 17,7 luni (ÎÎ 95%: 13,6 – 12,1).

Beneficiul tratamentului cu ipilimumab (la 3 mg/kg) privind supraviețuirea pe termen lung este demonstrat printr-o analiză cumulată a datelor privind SG provenite din studiile clinice la pacienți cu melanom în stadiu avansat (N = 965) tratați sau netratați anterior. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare SG a arătat un platou începând cu aproximativ anul 3 (rata de SG = 21% [ÎÎ 95%: 17-24]) care s-a extins până la 10 ani, în cazul unor pacienți (vezi Figura 1).

Figura 1: Supraviețuirea generală cu ipilimumab 3 mg/kg în setul de analiză

Nr. la risc											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Studii clinice cu ipilimumab în asociere cu nivolumab

Melanom

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab sau nivolumab în monoterapie comparativ cu ipilimumab în monoterapie (CA209067)

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg sau a nivolumab 3 mg/kg comparativ cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209067). Diferențele dintre cele două grupuri cu nivolumab au fost evaluate descriptiv. Studiul a înrolat pacienți adulți cu melanom confirmat, nerezecabil, în stadiul III sau IV. A fost necesar ca pacienții să aibă un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Au fost înrolați pacienți cărora nu li s-a administrat anterior terapie antineoplazică sistemică pentru melanomul nerezecabil sau metastazat. Tratamentul adjuvant sau neoadjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost încheiat cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții cu boală autoimună activă, melanom ocular/uveal sau metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu.

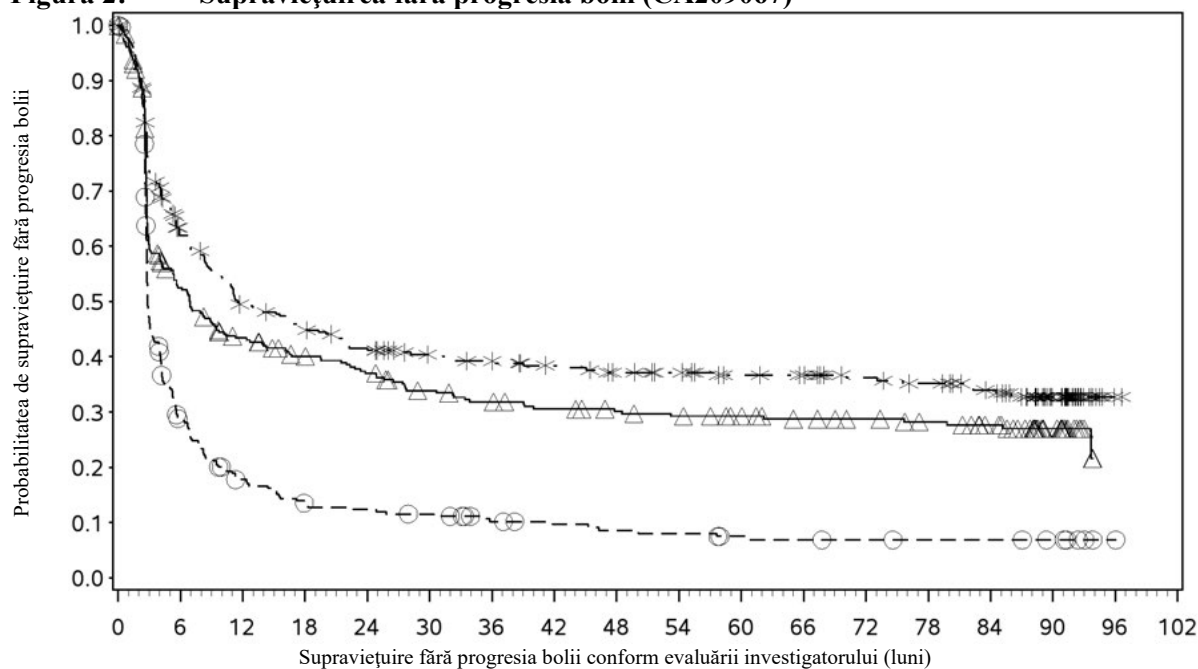
În total, 945 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab (n = 314), nivolumab în monoterapie (n = 316) sau ipilimumab în monoterapie (n = 315). Pacienților din brațul de tratament cu terapie asociată li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg pe durata a 60 minute și ipilimumab 3 mg/kg pe durata a 90 minute, administrate intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmate de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în monoterapie li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul comparator li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg și placebo similar nivolumab intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze urmate de placebo la fiecare 2 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul expresiei PD-L1 ($\geq 5\%$ comparativ cu $< 5\%$ expresie la nivelul membranei celulelor tumorale), de statusul mutației BRAF și de stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, Comitetul American Comun pentru Cancer). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorii au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și ulterior la fiecare 6 săptămâni pe durata primului an și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Parametrii rezultatului principal au fost supraviețuirea fără progresia bolii și SG. RRO și durata răspunsului au fost de asemenea evaluate.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele trei grupuri de tratament. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 18-90 ani), 65% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 97% au fost caucazieni. Scorul de performanță ECOG a fost 0 (73%) sau 1 (27%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (93%); 58% au avut boală M1c la momentul intrării în studiu. La un procent de 22% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă. Un procent de 32% dintre pacienți a avut melanom cu mutație BRAF; 26,5% dintre pacienți au avut expresie celulară membranară la nivelul tumorii a PD-L1 $\geq 5\%$. Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de metastaze cerebrale, iar 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la intrarea în studiu. Printre pacienții cu expresie tumorală cuantificabilă a PD-L1, distribuția a fost echilibrată între cele trei grupuri de tratament. Expresia tumorală a PD-L1 a fost determinată prin utilizarea testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 9 luni), SFP mediană a fost de 6,9 luni la grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,57, ÎI 99,5%: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). SFP mediană a fost de 11,5 luni la grupul tratat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,42, ÎI 99,5%: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Rezultatele privind SFP din analiza descriptivă (cu o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni) sunt prezentate în Figura 2 (toată populația randomizată), Figura 3 (la valoarea limită a PD-L1 de 5%) și Figura 4 (la valoarea limită a PD-L1 de 1%).

Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii (CA209067)



Număr de subiecți la risc

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 (evenimente: 189/314), valoare mediană și ÎI 95%: 11,50 (8,90, 20,04).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 49% (44, 55), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 36% (32, 42), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (evenimente: 208/316), valoare mediană și ÎI 95%: 6,93 (5,13, 10,18).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 42% (36, 47), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 29% (24, 35), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 27% (22, 33)
- Ipilimumab (evenimente: 261/315), valoare mediană și ÎI 95%: 2,86 (2,79, 3,09).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 18% (14, 23), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 8% (5, 12), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,42 (0,35, 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,53 (0,44, 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,79 (0,65, 0,97)

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067)

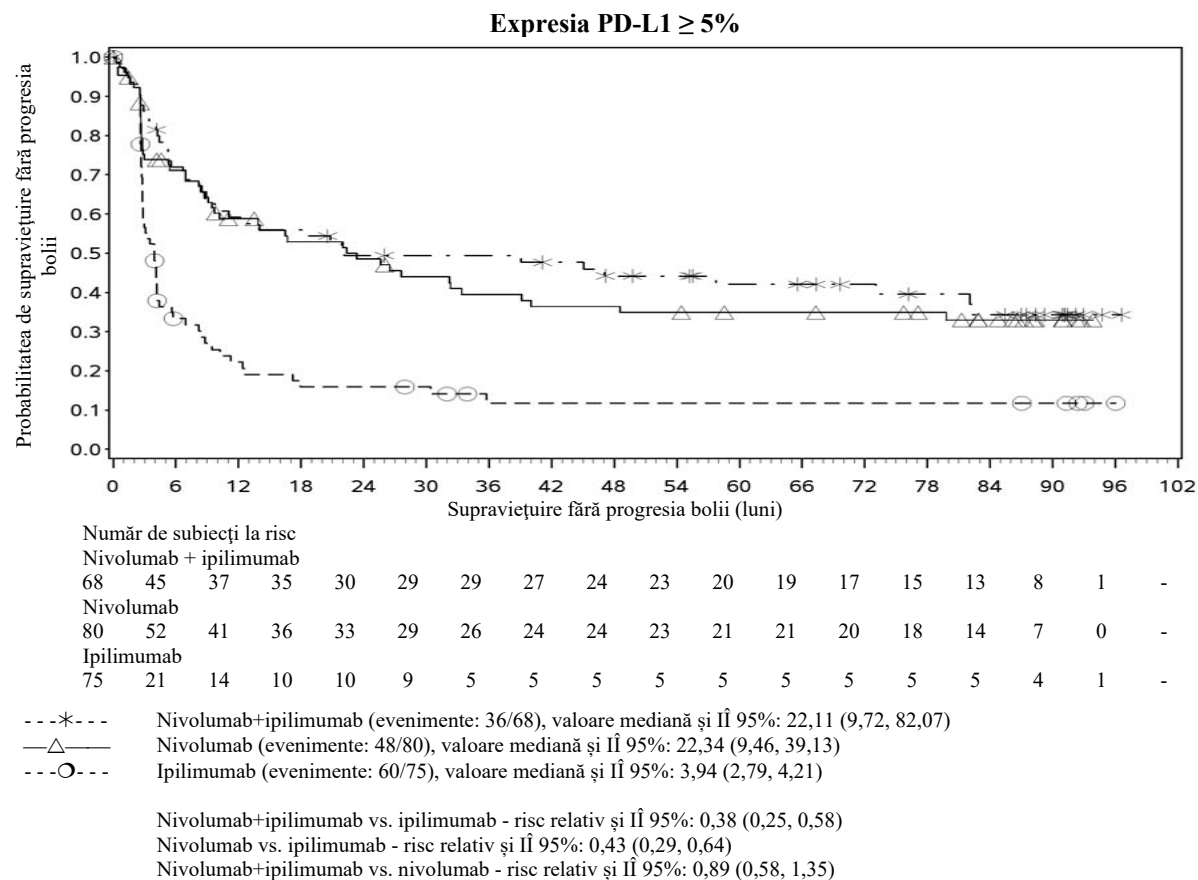
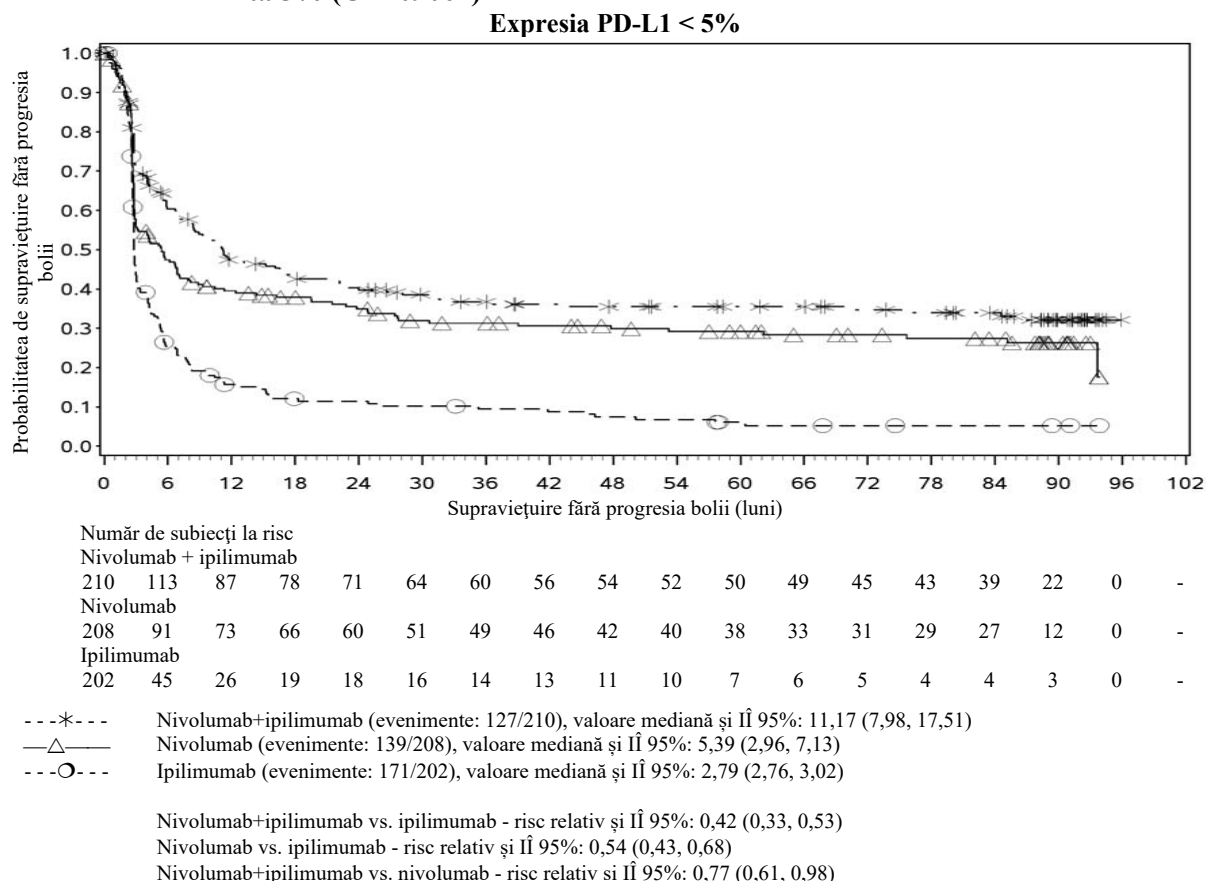
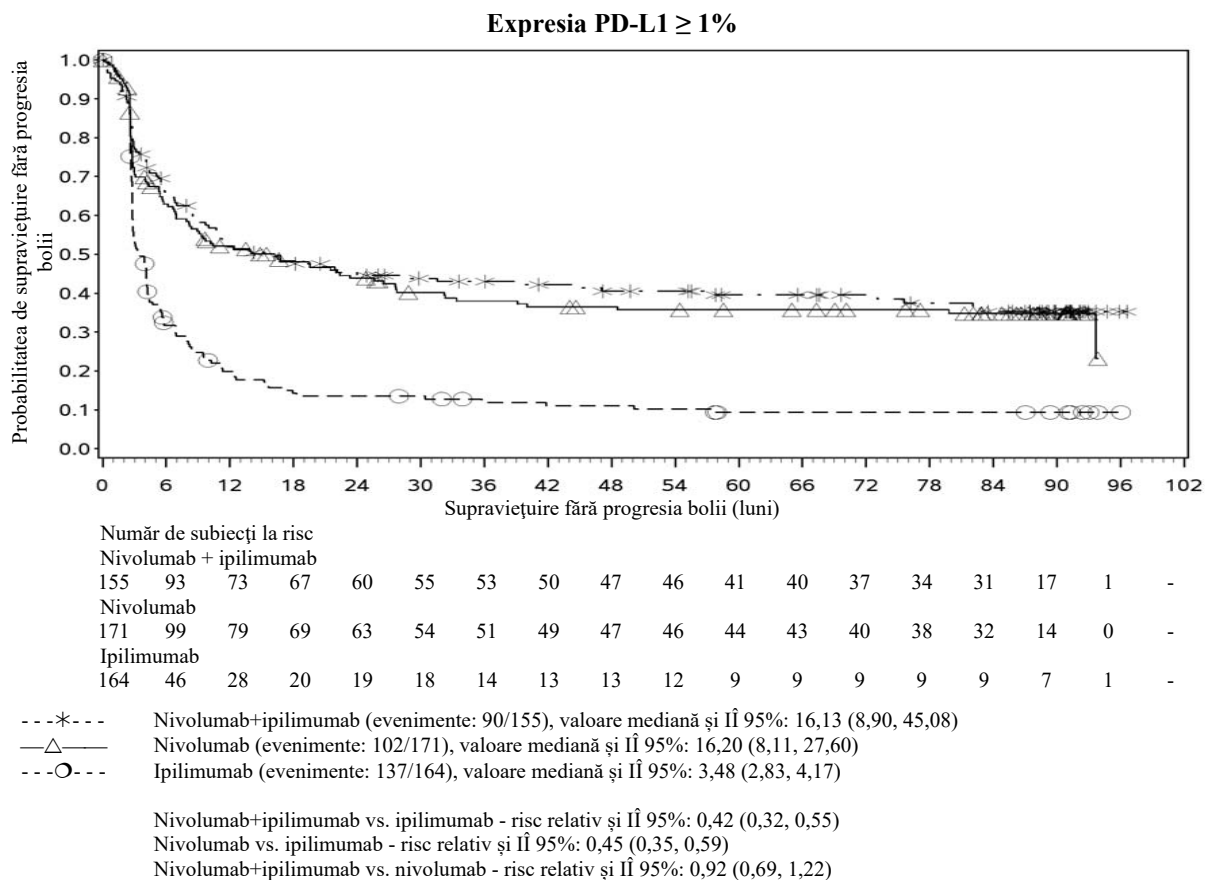
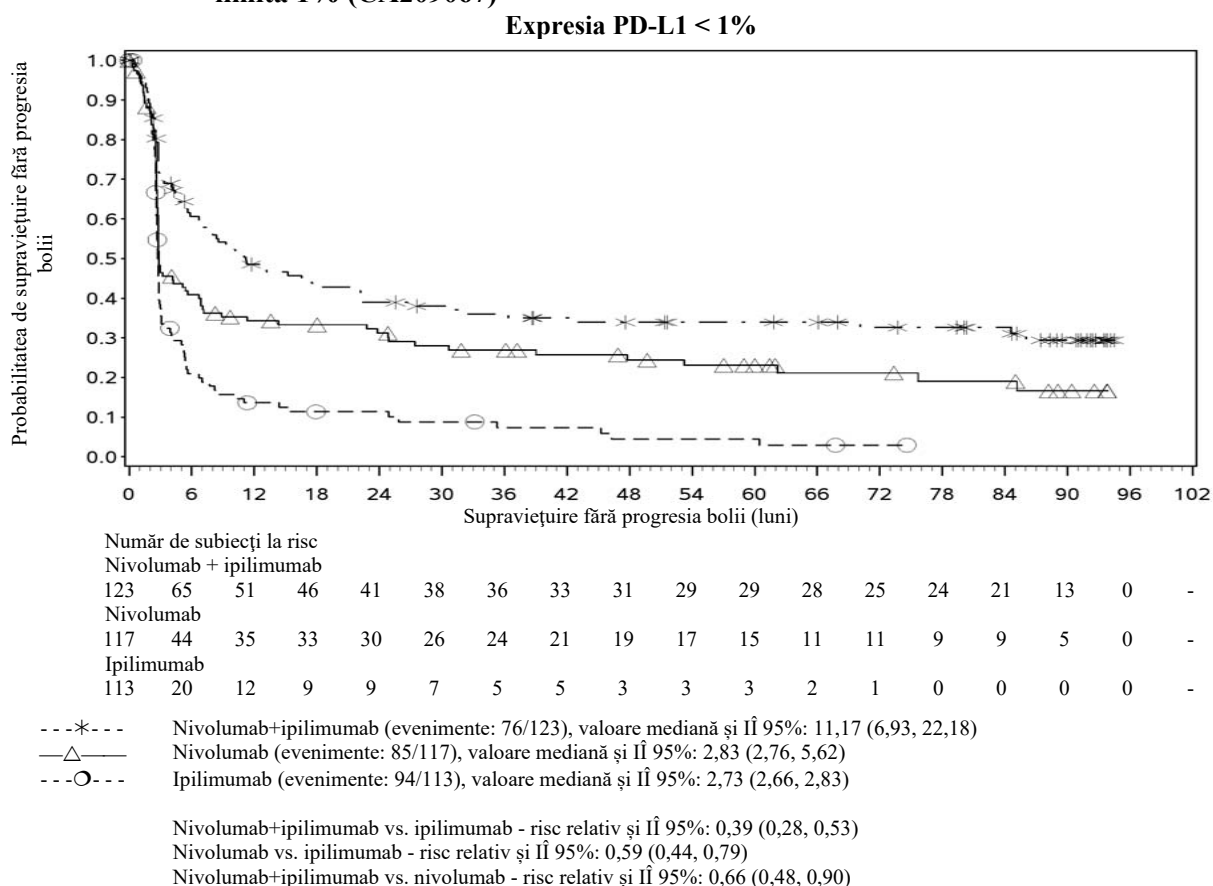


Figura 4: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067)



Analiza finală (primară) a SG a fost realizată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 28 luni. La 28 luni, SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu 19,98 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,63, ÎI 98%: 0,48, 0,81; valoarea p: < 0,0001). SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,55, ÎI 98%: 0,42, 0,72; valoarea p: < 0,0001).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială. Rezultatele privind SG după această analiză de monitorizare, sunt prezentate în Figura 5 (toată populația randomizată), Figura 6 și Figura 7 (la valoarea limită a PD-L1 de 5% și 1%).

Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de terapiile administrate ulterior. La 36,0% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 49,1% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 66,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior terapie sistemică. La 19,1% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 34,2% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 48,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior imunoterapie (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie).

Figura 5: Supraviețuirea generală (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni

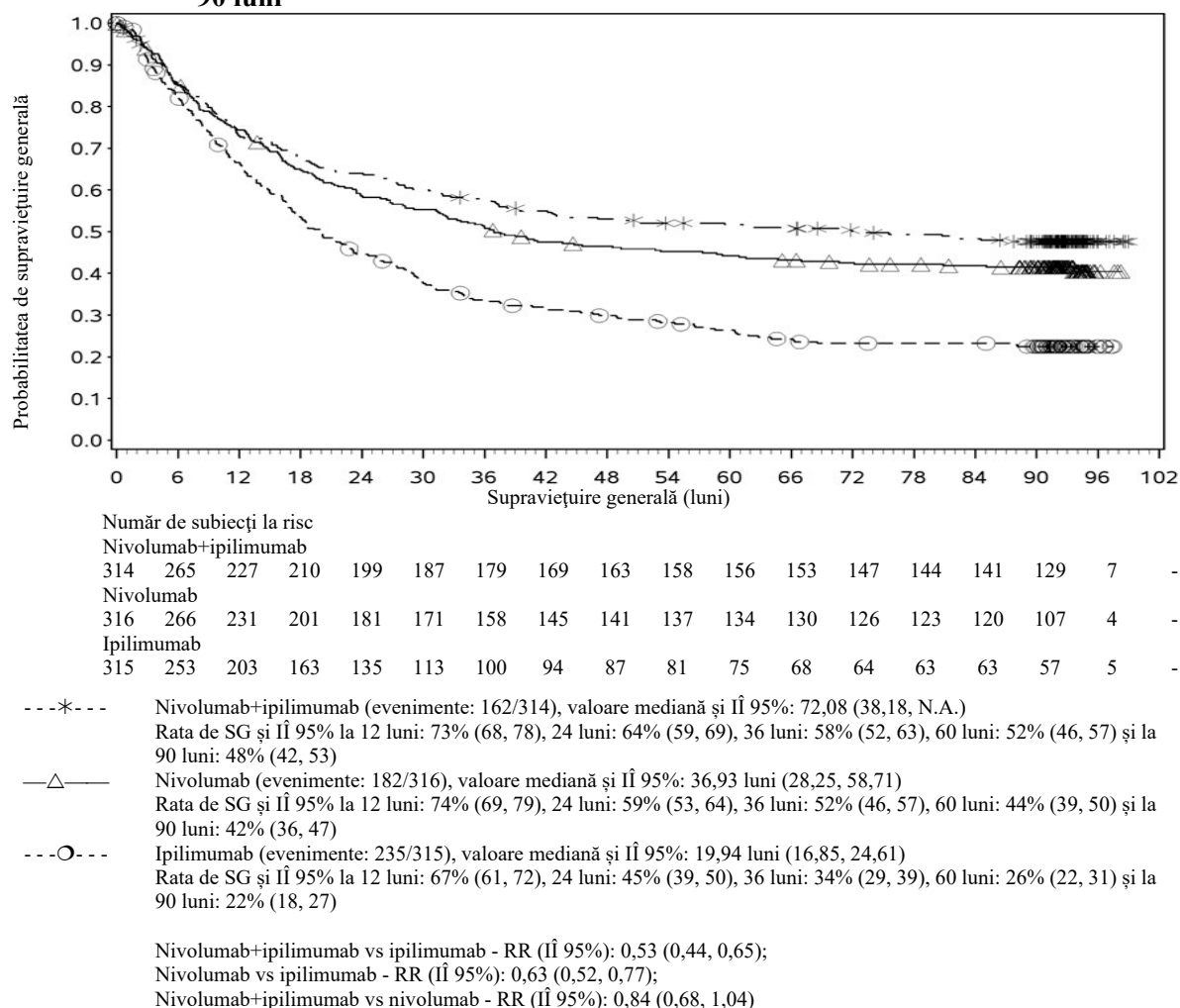
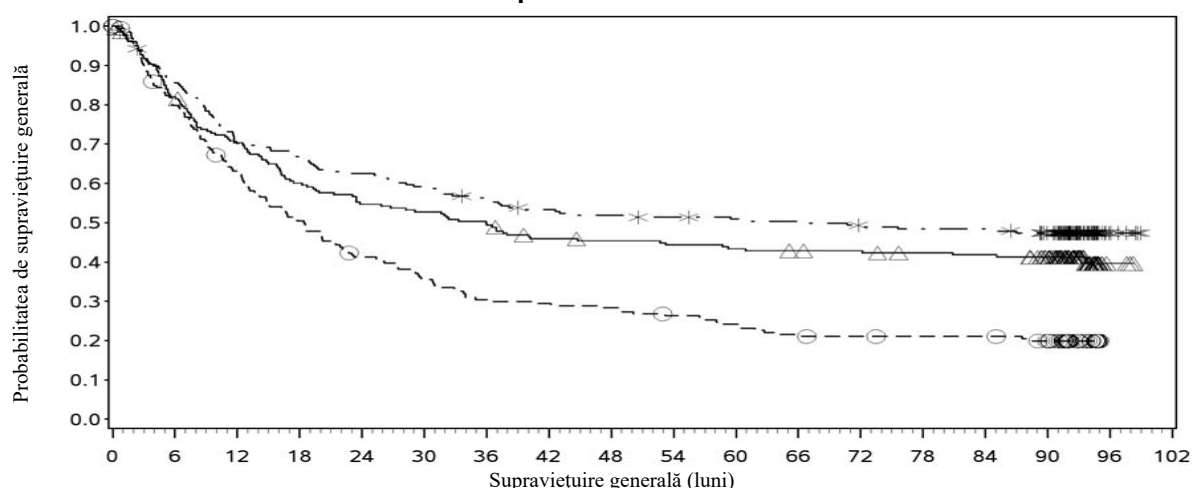


Figura 6: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni
Expresia PD-L1 < 5%



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 109/210), valoare mediană și Î 95%: 65,94 (32,72, N.A.)

—△— Nivolumab (evenimente: 121/208), valoare mediană și Î 95%: 35,94 luni (23,06, 60,91)

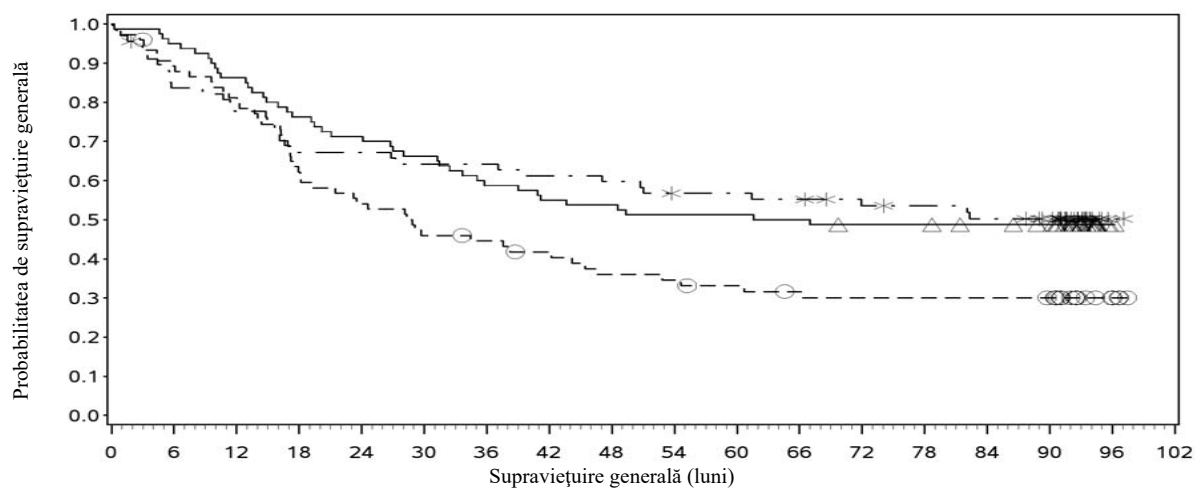
--○-- Ipilimumab (evenimente: 157/202), valoare mediană și Î 95%: 18,40 luni (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (Î 95%): 0,83 (0,64, 1,07)

Expresia PD-L1 ≥ 5%



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 33/68), valoare mediană și Î 95%: N.A. (39,06, N.A.)

—△— Nivolumab (evenimente: 41/80), valoare mediană și Î 95%: 64,28 luni (33,64, N.A.)

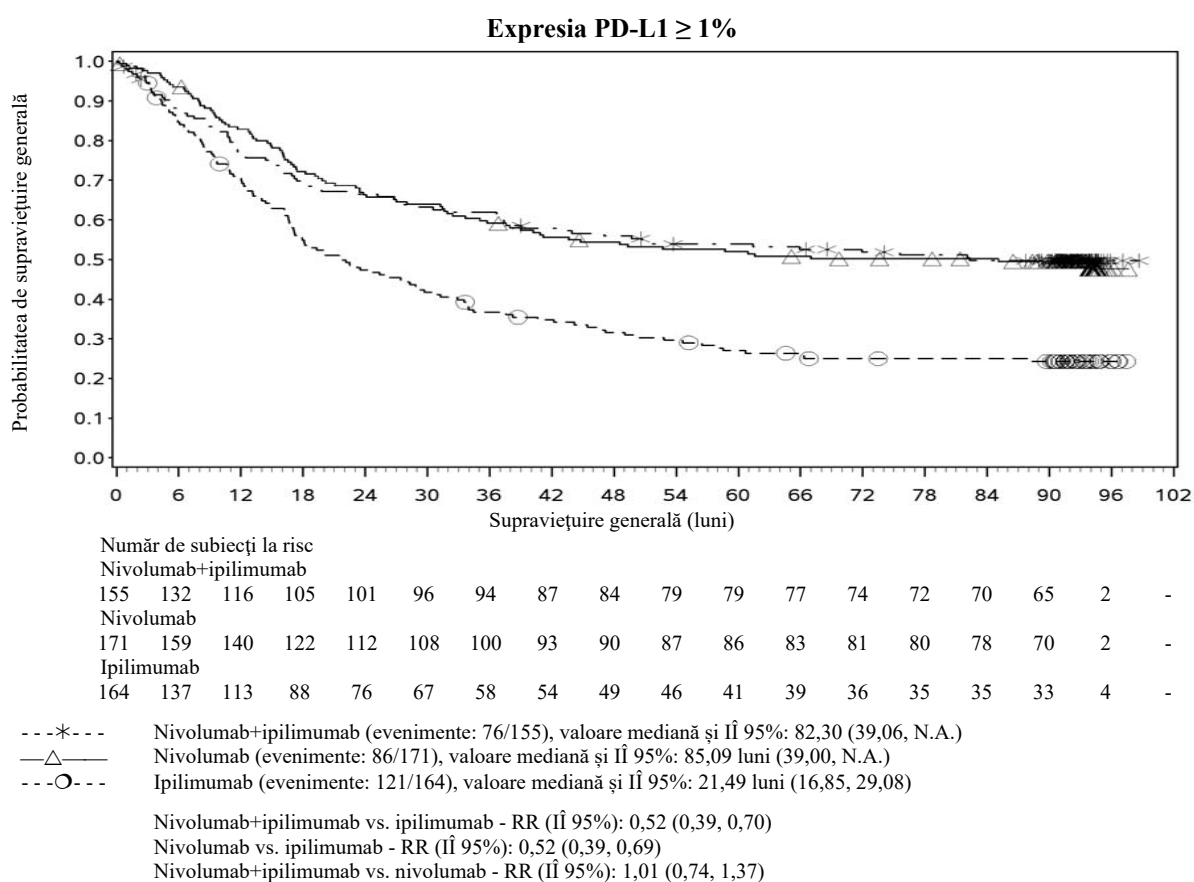
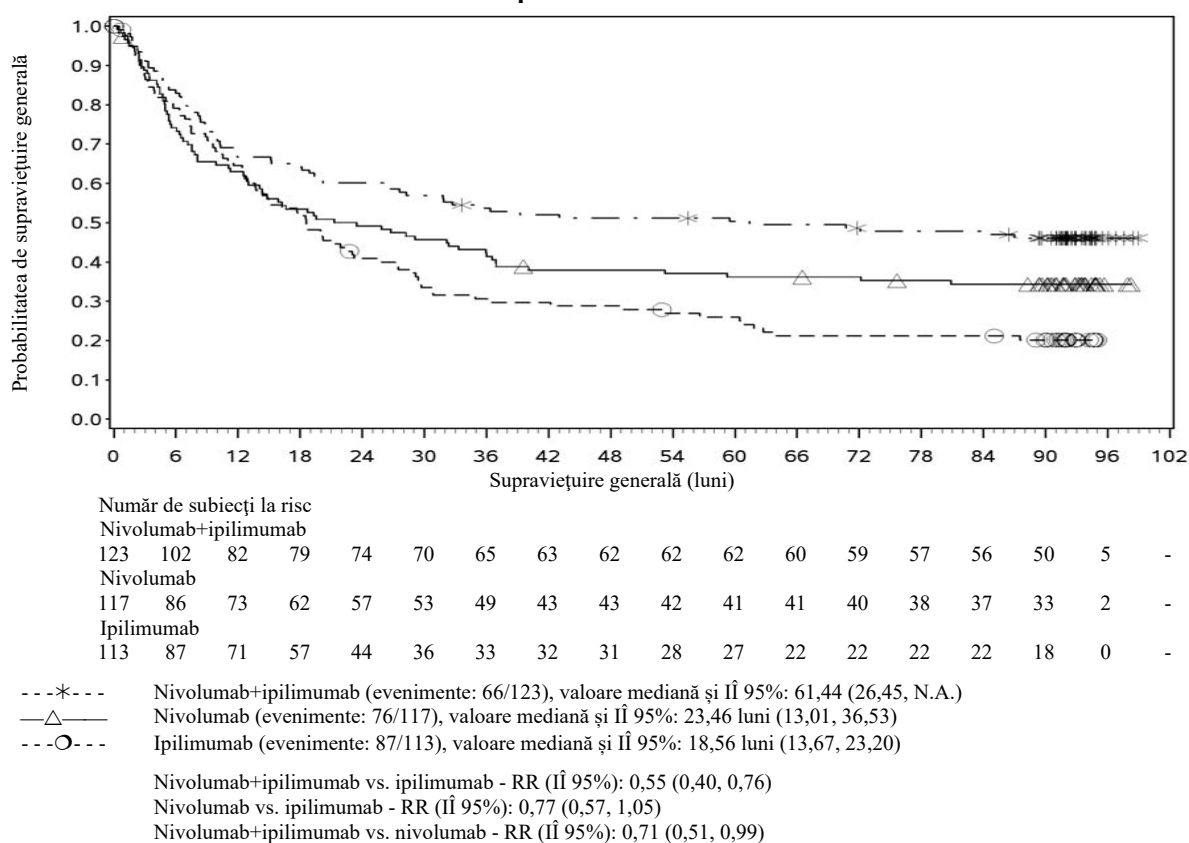
--○-- Ipilimumab (evenimente: 51/75), valoare mediană și Î 95%: 28,88 luni (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (Î 95%): 0,99 (0,63, 1,57)

Figura 7: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni
Expresia PD-L1 < 1%



Perioada minimă de monitorizare pentru analiza RRO a fost de 90 luni. Răspunsurile au fost sumarizate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Răspunsul obiectiv (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Răspunsul obiectiv	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(Î 95%)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(Î 95%)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Răspuns complet (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Răspuns parțial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Boală stabilă (BS)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Durata răspunsului			
Valoare mediană (interval), luni	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Procent cu durată a răspunsului ≥ 12 luni	68%	73%	44%
Procent cu durată a răspunsului ≥ 24 luni	58%	63%	30%
RRO (Î 95%) în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
< 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

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat un beneficiu semnificativ în privința SFP și SG mai mare comparativ cu ipilimumab singur. Rezultatele observate privind SFP la 18 luni de monitorizare și rezultatele privind RRO și SG la 28 luni de monitorizare au fost demonstrate constant în subgrupurile de pacienți, stabilite în funcție de valoarea inițială a scorului de performanță ECOG, statusul mutației BRAF, stadiul M, vârstă, antecedente de metastaze cerebrale și nivel inițial al LDH. Aceeași observație s-a menținut și în cazul rezultatelor privind SG după o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni.

La cei 131 pacienți care au oprit tratamentul asociat din cauza unei reacții adverse după o perioadă de monitorizare de 28 luni, RRO a fost de 71% (93/131), un procent de 20% (26/131) obținând un răspuns complet, iar SG mediană nu a fost atinsă.

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat rate mai mari de răspuns obiectiv decât ipilimumab indiferent de nivelurile expresiei PD-L1. Valorile RRO au fost mai mari pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab raportat la utilizarea nivolumab în monoterapie pentru toate

nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 (Tabelul 12) după 90 luni de monitorizare, cel mai bun răspuns total fiind reprezentat de un răspuns complet, acesta corelându-se cu o îmbunătățire a supraviețuirii.

După 90 luni de monitorizare, duratele mediane ale răspunsului pentru pacienții cu nivel de expresie tumorală a PD-L1 $\geq 5\%$ au fost de 78,19 luni (interval: 18,07-N.A.) în brațul cu terapie asociată, de 77,21 luni (interval: 26,25-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 31,28 luni (interval: 6,08-N.A.) în brațul de tratament cu ipilimumab. La un nivel de expresie tumorală a PD-L1 $< 5\%$, duratele mediane ale răspunsului nu au fost atinse (interval: 61,93-N.A.) în brațul cu terapie asociată, au fost de 90,84 luni (interval: 50,43-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 19,25 luni (interval: 5,32-47,44) în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie.

Nu se poate stabili o valoare limită clară pentru expresia PD-L1 când se iau în considerare rezultatele clinice relevante cum este răspunsul tumoral, SFP și SG. Rezultatele analizelor post-hoc, exploratorii, multivariate au identificat caracteristici ale pacientului și ale tumorii (cum ar fi scorul de performanță ECOG, stadiul M, LDH inițial, statusul mutației BRAF, expresia PD-L1 și sexul) care pot contribui la rezultatul privind supraviețuirea.

Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF:

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab au avut o SFP mediană de 16,76 luni (Î 95%: 8,28, 32,0) și, respectiv, 11,17 luni (Î 95%: 7,0, 19,32), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 5,62 luni (Î 95%: 2,79, 9,46) și, respectiv, 8,18 luni (Î 95%: 5,13, 19,55). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 3,09 luni (Î 95%: 2,79, 5,19) și, respectiv, 2,83 luni (Î 95%: 2,76, 3,06).

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab au avut o RRO de 67,0% (Î 95%: 57,0, 75,9; n = 103) și, respectiv, 54,0% (Î 95%: 47,1, 60,9; n = 211), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o RRO de 37,87% (Î 95%: 28,2, 48,1; n = 98) și, respectiv, 48,2% (Î 95%: 41,4, 55,0; n = 218). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o RRO de 23,0% (Î 95%: 15,2, 32,5; n = 100) și, respectiv, 17,2% (Î 95%: 12,4, 22,9; n = 215),

După o perioadă de monitorizare de 90 luni, la pacienții cu mutație BRAF [V600], SG mediană nu a fost atinsă în brațul cu terapie asociată și a fost de 45,5 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie. SG mediană pentru pacienții cu mutație BRAF [V600] în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie a fost de 24,6 luni. La pacienții cu status BRAF negativ, SG mediană a fost de 39,06 luni în brațul cu terapie asociată, 34,37 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 18,5 luni în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie. Ratele de risc relativ aferente SG pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu nivolumab în monoterapie au fost de 0,66 (Î 95%: 0,44, 0,98) pentru pacienții cu mutație BRAF[V600] și de 0,95 (Î 95%: 0,74, 1,22) pentru cei cu status BRAF negativ.

Studiu randomizat de fază 2 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și ipilimumab (CA209069)

Studiul CA209069 a fost un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb care a comparat asocierea nivolumab și ipilimumab cu ipilimumab utilizat singur la 142 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat), având criterii de includere similare celor din studiul CA209067 și analiza primară la pacienți cu melanom cu status BRAF negativ (77% dintre pacienți). RRO evaluată de investigator a fost de 61% (Î 95%: 48,9, 72,4) pentru brațul cu terapie asociată (n = 72) comparativ cu 11% (Î 95%: 3,0, 25,4) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37). Ratele estimate ale SG la 2 și 3 ani au fost de 68% (Î 95%: 56, 78) și, respectiv, 61% (Î 95%: 49, 71) pentru brațul cu terapie asociată (n = 73) și de 53% (Î 95%: 36, 68) și, respectiv, 44% (Î 95%: 28, 60) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37).

Carcinom renal

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu sunitinib (CA209214)

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg pentru tratamentul RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209214). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu carcinom renal avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, netratat anterior. Populația principală de eficacitate a inclus acei pacienți cu prognostic intermediar/nefavorabil care au prezentat cel puțin 1 sau mai mulți dintre cei 6 factori de risc pentru prognostic conform criteriilor stabilite de Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastazat (IMDC, *International Metastatic RCC Database Consortium*) (mai puțin de un an de la diagnosticarea inițială a carcinomului renal până la randomizare, scor de performanță Karnofsky < 80%, nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale, calcemie corectată mai mare de 10 mg/dl, nivelul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale și nivelul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale). Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu un scor de performanță Karnofsky < 70% și pacienții cu orice antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC și de regiunea geografică.

În total, 1096 pacienți au fost randomizați în cadrul acestui studiu, dintre care 847 pacienți au avut RCC cu prognostic intermediar/nefavorabil și li s-a administrat fie ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu nivolumab administrat intravenos pe durata a 60 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, sau sunitinib (n = 422) 50 mg zilnic, administrat oral pentru 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză, pentru fiecare ciclu de tratament. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări ale tumorii s-au desfășurat la 12 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 6 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrii rezultatului principal de eficacitate au fost SG, RRO și SFP, conform evaluării de către *Blinded Independent Central Review* (BICR, Analiză Centrală Independentă Oarbă), la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 21-85), 38% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 8% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73%) și caucazieni (87%), iar 31% și 69% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Durata mediană de timp de la diagnosticarea inițială până la randomizare a fost de 0,4 ani atât în grupul de tratament cu ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, cât și în grupul de tratament cu sunitinib. Durata mediană a tratamentului a fost de 7,9 luni (interval: 1 zi - 21,4⁺ luni) la pacienții tratați cu terapie asociată ipilimumab cu nivolumab și de 7,8 luni (interval: 1 zi - 20,2⁺ luni) la pacienții tratați cu sunitinib. Terapia asociată ipilimumab cu nivolumab a fost continuată și după progresie la 29% dintre pacienți.

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil sunt prezentate în Tabelul 13 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni și cu o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni) și în Figura 8 (perioadă minimă de monitorizare de 60 luni).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială.

Tabelul 13: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analiza primară perioada minimă de monitorizare: 17,5 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	140 (33%)	188 (45%)
Riscul relativ ^a	0,63	
Î 99,8%	(0,44, 0,89)	
Valoarea p ^{b, c}	< 0,0001	
Valoarea mediană (Î 95%)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rata (Î 95%)		
La 6 luni	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
La 12 luni	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riscul relativ ^a	0,82	
Î 99,1%	(0,64, 1,05)	
Valoarea p ^{b, h}	0,0331	
Valoarea mediană (Î 95%)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(Î 95%)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Diferența între RRO (Î 95%) ^d	16,0 (9,8, 22,2)	
Valoarea p ^{e, f}	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Răspuns parțial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Boală stabilă (BS)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Analiza actualizată* perioada minimă de monitorizare: 60 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	242 (57%)	282 (67%)
Riscul relativ ^a	0,68	
Î 95%	(0,58, 0,81)	
Valoarea mediană (Î 95%)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rata (Î 95%)		
La 24 luni	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
La 36 luni	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
La 48 luni	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
La 60 luni	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Riscul relativ ^a		0,73
ÎÎ 95%		(0,61, 0,87)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(ÎÎ 95%)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Răspuns complet (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Răspuns parțial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Boală stabilă (BS)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

^b Pe baza unui test log-rank stratificat.

^c Valoarea p este comparată cu alfa 0,002 pentru a obține semnificație statistică.

^d Diferență ajustată în funcție de stratificare.

^e Pe baza testului DerSimonian-Laird stratificat.

^f Valoarea p este comparată cu alfa 0,001 pentru a obține semnificație statistică.

^g Calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

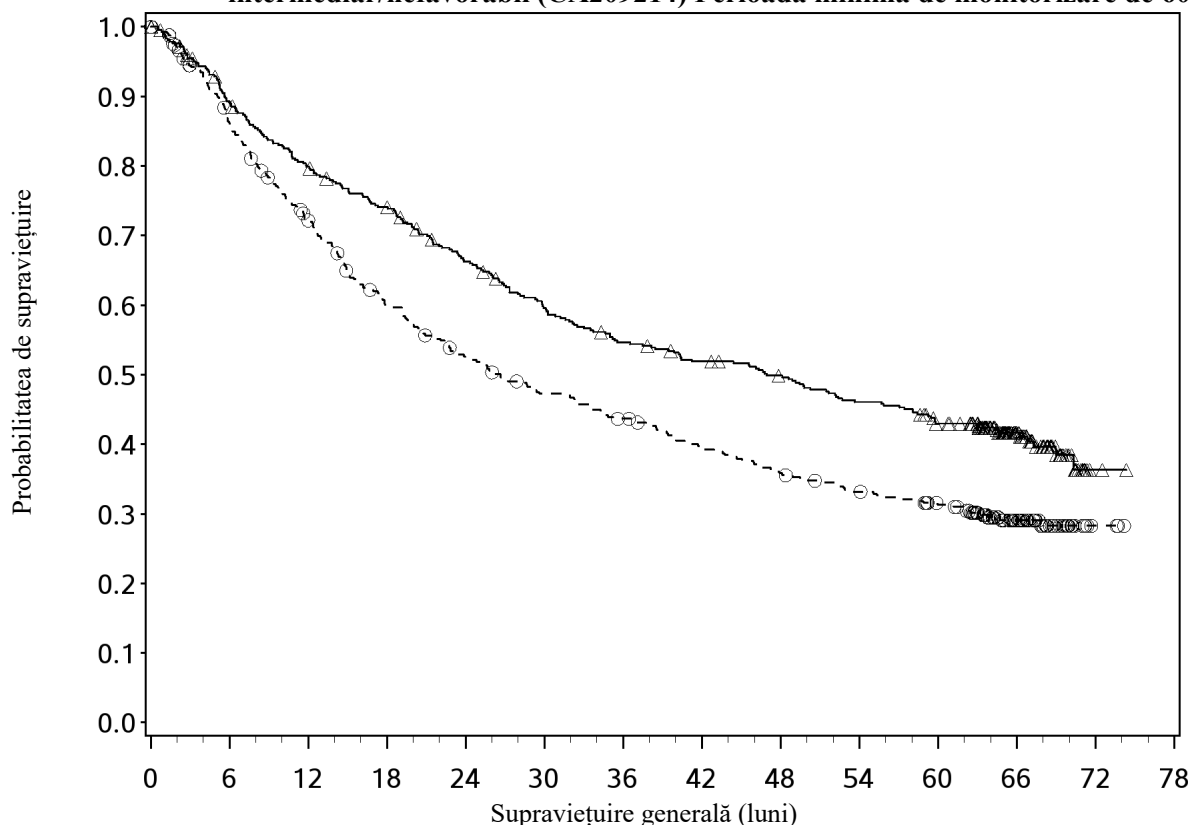
^h Valoarea p este comparată cu alfa 0,009 pentru a obține semnificație statistică.

“+” denotă o observație cenzurată.

NE = care nu poate fi estimat

* Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 26-Feb-2021.

Figura 8: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214) Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 242/425), valoare mediană și Î 95,0%: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (evenimente: 282/422), valoare mediană și Î 95,0%: 26,64 (22,08, 33,54)

O analiză actualizată descriptivă a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 24 luni. La momentul acestei analize, riscul relativ a fost de 0,66 (Î 99,8%: 0,48-0,91), cu 166/425 evenimente în brațul de tratament cu terapie asociată și 209/422 evenimente în brațul de tratament cu sunitinib. La pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, beneficiul privind SG a fost observat în brațul de tratament cu ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu sunitinib indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SG mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$ nu a fost atinsă pentru tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și a fost de 19,61 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,52; Î 95%: 0,34, 0,78). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$, SG mediană a fost de 34,7 luni pentru tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și de 32,2 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,70; Î 95%: 0,54, 0,92).

În studiul CA209214 au fost, de asemenea, randomizați 249 pacienți cu prognostic favorabil conform criteriilor IMDC pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab (n = 125) sau sunitinib (n = 124). Acești pacienți nu au fost evaluați ca parte a populației principale de eficacitate. La o perioadă de monitorizare de minim 24 luni, SG la pacienții cu prognostic favorabil tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu sunitinib a prezentat un risc relativ de 1,13 (Î 95%: 0,64, 1,99; p = 0,6710). La o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, RR pentru SG a fost de 0,94 (Î 95%: 0,65, 1,37).

Nu există date privind utilizarea ipilimumab în asociere cu nivolumab pentru tratamentul de primă linie al RCC la pacienții care prezintă doar o histologie fără componentă cu celule clare.

În studiul CA209214, pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au reprezentat 8% dintre toți pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, iar terapia asociată ipilimumab cu nivolumab a avut un impact mai mic din punct de vedere numeric asupra SG (RR 0,97, ÎI 95%: 0,48, 1,95) la acest subgrup comparativ cu populația generală, la o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni. Având în vedere dimensiunea redusă a acestui subgrup, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, comparativ cu 4 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină (CA2099LA)

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni în asociere cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099LA). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu NSCLC confirmat histologic, scuamos sau non-scuamos, în stadiul IV sau recurent (conform celei de-a 7-a clasificări a Asociației Internaționale pentru Studiul Cancerului Pulmonar), cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și netratați anterior cu terapie antineoplazică (inclusiv inhibitori EGFR și ALK). Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

Pacienții cu mutații sensibilizante EGFR sau translocării ALK, metastaze cerebrale active (netratate), meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos comparativ cu non-scuamos), nivelul expresiei tumorale a PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$) și sex (masculin comparativ cu feminin).

În total, 719 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină ($n = 361$), sau chimioterapie pe bază de săruri de platină ($n = 358$). Pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină au primit ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni, în asociere cu nivolumab 360 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni, și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrate la fiecare 3 săptămâni. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit 4 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrate la fiecare 3 săptămâni; pacienții cu NSCLC non-scuamos au putut să primească opțional terapie de întreținere cu pemetrexed.

Chimioterapia pe bază de săruri de platină a constatat fie în carboplatină (ASC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m^2 ; fie în cisplatin 75 mg/m^2 și pemetrexed 500 mg/m^2 pentru NSCLC non-scuamos; sau în carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m^2 pentru NSCLC scuamos.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Tratamentul a putut fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unui eveniment advers asociat cu ipilimumab li s-a permis continuarea monoterapiei cu nivolumab. Evaluările tumorilor au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament studiat în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului studiat.

Caracteristicile inițiale ale studiului CA2099LA au fost în general echilibrate între toate grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 26-86), 51% având vârsta ≥ 65 ani și 10% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (89%) și de sex masculin (70%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (31%) sau 1 (68%), 57% dintre pacienți au avut PD-L1 $\geq 1\%$, iar 37% au avut PD-L1 $< 1\%$, 31% au avut histologie scuamoasă, iar 69% non-scuamoasă, 17% au avut metastaze cerebrale, iar 86% erau foști/actuali fumători. Nici un pacient nu a fost tratat anterior cu imunoterapie.

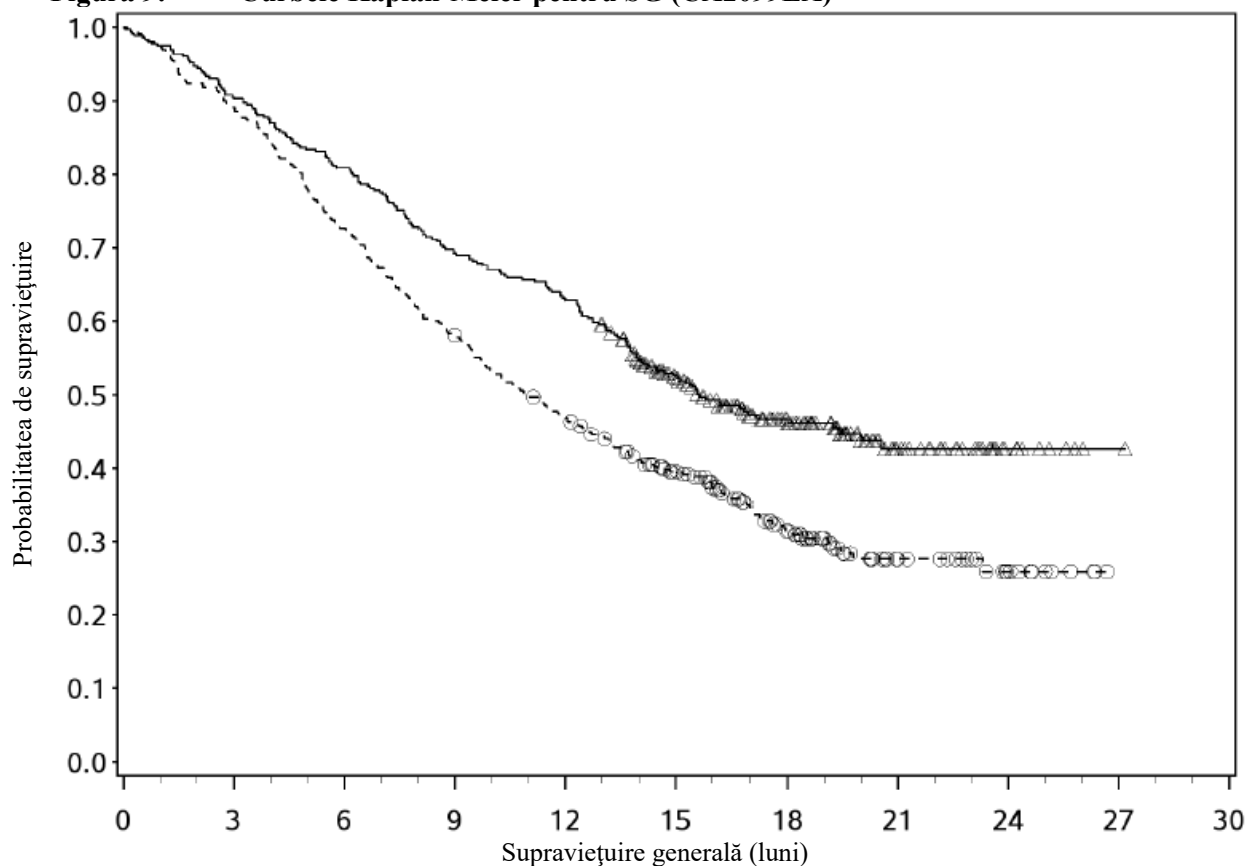
Parametrul rezultatului principal de eficacitate pentru studiul CA2099LA a fost SG. Parametrii suplimentari de eficacitate au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către BICR.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG, SFP și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină comparativ cu monoterapia cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 351 evenimente (87% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 8,1 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 9 (analiza SG actualizată cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,7 luni) și Tabelul 14 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 8,1 luni).

O analiză actualizată a eficacității a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 12,7 luni (vezi Figura 9). La momentul acestei analize, riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,55, 0,80), iar riscul relativ pentru SFP a fost de 0,68 (ÎI 95%: 0,57, 0,82).

Figura 9: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099LA)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chimioterapie

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (evenimente: 190/361), valoare mediană și ÎI 95%: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 242/358), valoare mediană și ÎI 95%: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabelul 14: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chimioterapie (n = 361)	chimioterapie (n = 358)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riscul relativ (Î 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^b	0,0006	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Rata (Î 95%) la 6 luni	80,9 (76,4,84,6)	72,3 (67,4,76,7)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Riscul relativ (Î 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^c	0,0001	
Valoarea mediană (luni) ^d (Î 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Rata (Î 95%) la 6 luni	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Rata generală de răspuns^e		
(Î 95%)	136 (37,7%) (32,7, 42,9)	90 (25,1%) (20,7, 30,0)
Valoarea p pe baza unui test CMH stratificat ^f	0,0003	
Răspuns complet (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Răspuns parțial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Durata răspunsului		
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% cu durata ≥ 6 luni ^g	74	41

^a Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Valoarea p este comparată cu alfa 0,0329 alocat pentru această analiză interimară.

^c Valoarea p este comparată cu alfa 0,0252 alocat pentru această analiză interimară.

^d Estimare Kaplan-Meier.

^e Procent cu răspuns complet sau parțial; Î bazat pe metoda Clopper și Pearson.

^f Valoarea p este comparată cu alfa 0,025 alocat pentru această analiză interimară.

^g Pe baza estimărilor Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 28,8% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 41,1% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie. Imunoterapia ulterioară (inclusiv anti-PD-1, anti PD-L1 și anti-CTLA4) a fost administrată la 3,9% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 27,9% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie.

În studiul CA2099LA, analiza descriptivă de subgrup în raport cu chimioterapia, a arătat o îmbunătățire a SG la pacienții tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie cu histologie scuamoasă (RR [Î 95%] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) și la pacienții cu histologie non scuamoasă (RR [Î 95%] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Tabelul 15 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de expresia tumorală a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 15: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chimioterapie	chimio- terapie	ipilimumab + nivolumab + chimioterapie	chimio- terapie	ipilimumab + nivolumab + chimioterapie	chimio- terapie	ipilimumab + nivolumab + chimioterapie	chimio- terapie
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% până la 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Riscul relativ aferent SG (ÎI 95%)^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)	
Riscul relativ aferent SFP (ÎI 95%)^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)	
RRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

În total, 70 pacienți cu NSCLC cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul CA2099LA (37 pacienți în brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie și 33 pacienți în brațul cu chimioterapie). Un RR de 1,36 (ÎI 95%: 0,74, 2,52) în SG și un RR de 1,12 (ÎI 95%: 0,64, 1,96) în SFP a fost observat pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie comparativ cu chimioterapie în cadrul acestui subgrup al studiului. RRO a fost de 27,0% în brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie și de 15,2% în brațul cu chimioterapie. Patruzeci și trei la sută dintre pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au oprit tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie. Datele cu privire la siguranță și eficacitate pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie sunt limitate în cazul acestui grup de pacienți.

Într-o analiză de subgrup, a fost observat un beneficiu redus în ceea ce privește supraviețuirea pacienților care nu au fumat niciodată și au fost tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie comparativ cu chimioterapie. Totuși, datorită numărului redus de pacienți, nu pot fi formulate concluzii definitive pe baza acestor date.

Mezoteliom pleural malign

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu chimioterapie (CA209743)

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni în asociere cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209743). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu mezoteliom pleural malign confirmat histologic și netratat anterior, cu histologie epiteloidă sau non-epiteloidă, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și care nu efectuaseră radioterapie paliativă în ultimele 14 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

Pacienții cu mezoteliom primitiv al peritoneului, pericardului, testiculelor sau al tunicii vaginale, boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în studiu, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (subtipul histologic epiteloid comparativ cu subtipurile histologice sarcomatoide sau mixte) și sex (masculin comparativ cu feminin).

În total, 605 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie ipilimumab în asociere cu nivolumab (n = 303), sau chimioterapie (n = 302). Pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab în asociere cu nivolumab au primit ipilimumab 1 mg/kg, administrat în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni, în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, administrat în perfuzie

intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 2 săptămâni, timp de până la 2 ani. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit până la 6 cicluri de chimioterapie (fiecare ciclu a fost de 21 zile). Chimioterapia a constat fie în cisplatin 75 mg/m² și pemetrexed 500 mg/m² sau în carboplatină 5 ASC și pemetrexed 500 mg/m².

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Tratamentul a putut fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea monoterapiei cu nivolumab. Evaluările tumorilor au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament studiat în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului studiat.

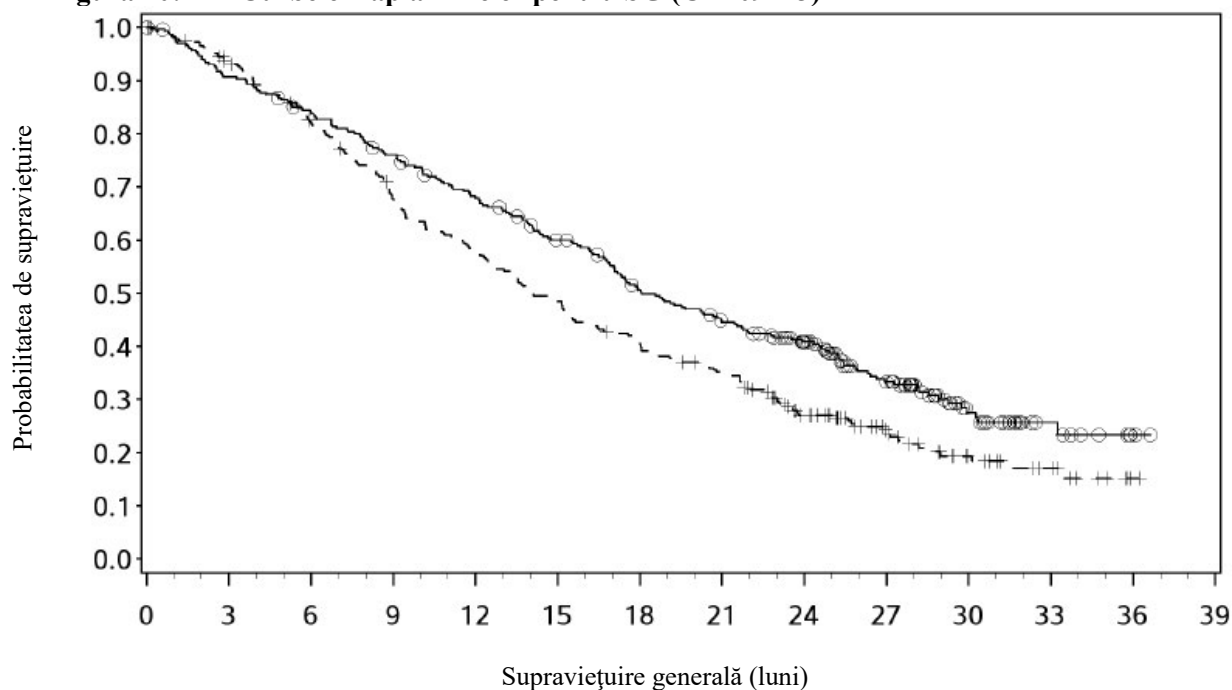
Caracteristicile inițiale ale studiului CA209743 au fost în general echilibrate între toate grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 25-89), 72% având vârsta ≥ 65 ani și 26% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (85%) și de sex masculin (77%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (40%) sau 1 (60%), 80% dintre pacienți au avut PD-L1 $\geq 1\%$, iar 20% au avut PD-L1 $< 1\%$, 75% au avut histologie epitelioidă, iar 25% non-epitelioidă.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru studiul CA209743 a fost SG. Parametrii secundari cheie de evaluare a eficacității au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către BICR, utilizând criteriile RECIST modificate pentru mezoteliomul pleural. Analizele descriptive pentru acești parametri secundari sunt prezentate în Tabelul 16.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu chimioterapia, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 419 evenimente (89% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 22 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 10 și Tabelul 16.

Figura 10: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209743)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Chimioterapie

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 200/303), valoare mediană și Î 95%: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 219/302), valoare mediană și Î 95%: 14,09 (12,45, 16,23)

Tabelul 16: Rezultatele privind eficacitatea (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimioterapie (n = 302)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	200 (66%)	219 (73%)
Riscul relativ (Î 96,6%) ^a	0,74 (0,60, 0,91)	
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^b	0,002	
Valoarea mediană (luni) ^c (Î 95%)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Rata (Î 95%) la 24 luni ^c	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	218 (72%)	209 (69%)
Riscul relativ (Î 95%) ^a	1,0 (0,82, 1,21)	
Valoarea mediană (luni) ^c (Î 95%)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
Rata generală de răspuns		
(Î 95%)	40% (34,1, 45,4)	43% (37,1, 48,5)
Răspuns complet (RC)	1,7%	0
Răspuns parțial (RP)	38%	43%

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chimioterapie (n = 302)
Durata răspunsului		
Valoarea mediană (luni) ^c (Î 95%)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (5,3, 7,1)

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Valoarea p este comparată cu alfa 0,0345 alocat pentru această analiză interimară.

^c Estimare Kaplan-Meier.

Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 44,2% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 40,7% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie. Imunoterapia ulterioară (inclusiv anti-PD-1, anti PD-L1 și anti-CTLA4) a fost administrată la 3,3% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 20,2% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie.

Tabelul 17 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de histologie, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de histologie (CA209743)

	Epitelioidă (n = 471)		Non-epitelioidă (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chimioterapie (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chimioterapie (n = 67)
Supraviețuirea generală				
Evenimente	157	164	43	55
Riscul relativ (Î 95%) ^a	0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Rata (Î 95%) la 24 luni	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii				
Riscul relativ (Î 95%) ^a	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Rata generală de răspuns (Î 95%) ^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)
Durata răspunsului	8,44	6,83	24,02	4,21
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N.A.)	(2,79, 7,03)

^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

^c Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier

Tabelul 18 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de nivelul inițial al expresiei tumorale a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	chimioterapie (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	chimioterapie (n = 219)
Supraviețuirea generală				
Evenimente	40	58	150	157
Riscul relativ (Î 95%) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) ^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)
Rata (Î 95%) la 24 luni	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Supraviețuirea fără progresia bolii				
Riscul relativ (Î 95%) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) ^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)
Rata generală de răspuns				
(Î 95%) ^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 Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

^c Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson.

În total, 157 pacienți cu MPM cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul CA209743 (78 pacienți în brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și 79 pacienți în brațul cu chimioterapie). Un RR de 1,02 (Î 95%: 0,70, 1,48) în SG a fost observat pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu chimioterapie în cadrul acestui subgrup al studiului. S-a observat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste, comparativ cu toți pacienții care au primit ipilimumab în asociere cu nivolumab (vezi pct. 4.8). Totuși, datorită naturii exploratorii a acestei analize de subgrup, nu pot fi formulate concluzii definitive.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H, netratați anterior, în context de boală metastazată

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 240 mg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al CRC nerezecabil sau metastazat cu status tumoral cunoscut ca fiind MSI-H sau dMMR, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis, cu mai multe brațe de tratament (CA2098HW). Brațele de tratament din cadrul studiului au inclus nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau chimioterapie conform opțiunii investigatorului. Statusul MSI-H sau dMMR al tumorii a fost stabilit în conformitate cu standardele de practică locale utilizând teste PCR, NGS sau IHC. S-a efectuat evaluarea centrală a statusului MSI-H utilizând un test PCR (Idylla MSI) și a statusului dMMR utilizând un test IHC (Omnis MMR) în mod retrospectiv la probele tumorale ale pacienților utilizate pentru stabilirea la nivel local a statusului MSI-H/dMMR. Pacienții cu status MSI-H/dMMR confirmat prin oricare dintre testele centrale au reprezentat populația principală de evaluare a eficacității. Pacienții care aveau metastaze cerebrale simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare sau pacienții care au fost tratați cu inhibitori ai punctelor de control, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii (colonul drept, comparativ

cu colonul stâng). Pacienții randomizați în brațul cu chimioterapie au putut utiliza asocierea de ipilimumab și nivolumab după progresia evaluată de către BICR.

În total, 303 pacienți netratați anterior în context de boală metastazată, au fost randomizați în cadrul studiului, incluzând 202 pacienți care au utilizat nivolumab în asociere cu ipilimumab și 101 pacienți care au utilizat chimioterapie. Dintre aceștia, 255 aveau status MSI-H/dMMR confirmat central, 171 în brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și 84 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab li s-au administrat ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu nivolumab 240 mg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-au administrat: mFOLFOX6 (oxaliplatină, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus, urmat de fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de mFOLFOX6 la fiecare 2 săptămâni; sau FOLFIRI (irinotecan, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus și fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de FOLFIRI la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni până în săptămâna 146, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni.

Caracteristicile inițiale ale tuturor pacienților randomizați, netratați anterior pentru boală metastazată, au fost următoarele: vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 21-87), 46% având vârsta ≥ 65 ani și 18% ≥ 75 ani; 46% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 86% au fost caucazieni. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (54%) și ≥ 1 (46%); localizarea tumorii a fost colonul drept și, respectiv, colonul stâng la 68% și, respectiv, 32% dintre pacienți; iar 39 pacienți aveau sindrom Lynch confirmat, dintre cei 223 pacienți cu status cunoscut. Caracteristicile inițiale ale pacienților netratați anterior pentru boală metastazată, cu MSI-H/dMMR confirmat central, au fost constante în raport cu toți pacienții randomizați netratați anterior. Dintre cei 101 pacienți randomizați în brațul cu chimioterapie, la 88 s-a administrat chimioterapie conform protocolului, inclusiv regimuri conținând oxaliplatină (58%) și regimuri conținând irinotecan (42%). În plus, la 66 pacienți li s-a administrat o terapie țintită, fie bevacizumab (64%), fie cetuximab (11%).

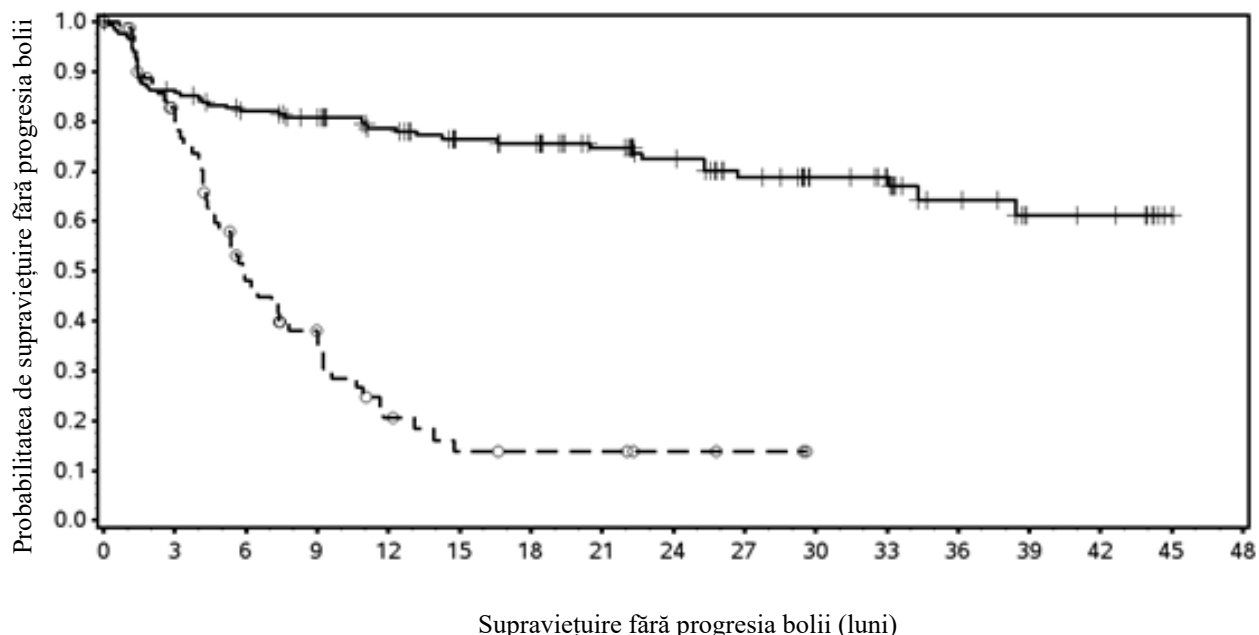
Un criteriu principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului a fost reprezentat de SFP evaluată de către BICR conform RECIST 1.1. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus RRO evaluată de către BICR, SG și durata răspunsului.

Studiul a îndeplinit criteriul final principal, la momentul analizei interimare planificate, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de către BICR, la pacienții cu MSI-H/dMMR confirmat central, randomizați în brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu chimioterapie. Rezultatele SFP evaluată de către BICR sunt prezentate în Tabelul 19 și Figura 11. La momentul acestei analize interimare, celelalte criterii finale, inclusiv datele din brațul cu nivolumab în monoterapie, nu au fost testate din cauza ierarhiei de testare.

Tabelul 19: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	chimioterapie (n = 84)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	48 (28%)	52 (62%)
Riscul relativ	0,21	
ÎI 95%	(0,14, 0,32)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,4, nu a fost atinsă) 5,9 (4,4, 7,8)	
^a	Perioadă mediană de monitorizare de 31,5 luni (interval: 6,1-48,4 luni).	
^b	Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral	

Figura 11: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP în tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Chimioterapie

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

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 48/171), valoare mediană și ÎI 95%: N.A. (38,44, N.A.)

---o--- Chimioterapie (evenimente: 52/84), valoare mediană și ÎI 95%: 5,85 (4,37, 7,79)

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab în CRC dMMR sau MSI-H, la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg pentru tratamentul CRC metastazat dMMR sau MSI-H au fost evaluate într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (CA209142).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu status dMMR sau MSI-H determinat local, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după terapie anterioară cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară. Pacienții cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii

în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia. Pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale active, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 119 pacienți au fost tratați cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute în asociere cu nivolumab 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorilor, conform RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Criteriul principal de evaluare a fost RRO conform evaluării de către investigator. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO conform evaluării de către BICR și rata de control al bolii. Analiza RRO a inclus durata răspunsului și intervalul de timp până la obținerea răspunsului. Criteriile exploratorii de evaluare au inclus SFP și SG.

Vârsta mediană a fost de 58 ani (interval: 21-88), 32% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani, 59% dintre pacienți au fost de sex masculin și 92% au fost caucazieni. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45%) sau 1 (55%), 25% dintre pacienți au avut mutații BRAF, 37% au avut mutații KRAS, iar 12% au fost cu status mutațional necunoscut. Dintre cei 119 pacienți tratați, 109 au primit chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în context de boală metastazată, iar 9 în context adjuvant. Dintre cei 119 pacienți tratați, 118 (99%) au primit fluorouracil, 111 (93%) au primit oxaliplatină, 87 (73%) au primit irinotecan, înainte de înrolarea în studiu, ca parte a terapiilor anterioare; 82 (69%) au primit tratament anterior cu fluoropirimidine, oxaliplatină și irinotecan. Douăzeci și trei la sută, 36%, 24% și 16% au primit 1, 2, 3 sau, respectiv, 4 sau mai multe terapii anterioare, iar 29% dintre pacienți au primit un inhibitor EGFR.

Rezultatele privind eficacitatea (perioadă minimă de monitorizare de 46,9 luni; perioadă mediană de monitorizare de 51,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 20.

Tabelul 20: Rezultatele privind eficacitatea (CA209142) la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Răspunsul obiectiv confirmat, n (%)	77 (64,7)
(Î 95%)	(55,4, 73,2)
Răspuns complet (RC), n (%)	15 (12,6)
Răspuns parțial (RP), n (%)	62 (52,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	25 (21,0)
Durata răspunsului	
Valoare mediană (interval) luni	NR (1,4, 58,0+)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	2,8 (1,1, 37,1)

* conform evaluării de către investigator

“+” denotă o observație cenzurată.

NR = nu a fost atinsă

RRO conform evaluării de către BICR a fost de 61,3% (Î 95%: 52,0, 70,1), incluzând o rată de RC de 20,2% (Î 95%: 13,4, 28,5), o rată de RP de 41,2% (Î 95%: 32,2, 50,6) și boală stabilă raportată la 22,7% dintre pacienți. Evaluările de către BICR au fost în general constante cu evaluarea de către investigator. Au fost observate răspunsuri confirmate indiferent de statusul mutației BRAF sau KRAS și de nivelurile expresiei tumorale a PD-L1.

Dintre cei 119 pacienți, 11 (9,2%) pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. RRO conform evaluării de către investigator la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost de 45,5% (Î 95%: 16,7, 76,6).

Carcinom scuamos esofagian

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu chimioterapie, ca primă linie de tratament (CA209648)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu ipilimumab în asociere cu nivolumab au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA209648). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu carcinom scuamos esofagian (OSCC) avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, netratat anterior. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienții trebuiau să prezinte carcinom scuamos sau carcinom adenoscuamos de esofag, care nu se pretează la chimioradiație și/sau intervenție chirurgicală. A fost permisă terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau definitivă anterioară, cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie, dacă s-a administrat ca parte a regimului cu scop curativ înainte de înrolarea în studiu. Pacienții care aveau scor inițial de performanță ≥ 2 , cei care aveau metastaze cerebrale care au fost simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare, sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia de est, comparativ cu restul Asiei, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și de numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2).

În total, 649 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie ipilimumab în asociere cu nivolumab ($n = 325$), sau, respectiv, chimioterapie ($n = 324$). Dintre aceștia, 315 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, 158 în brațul de tratament cu ipilimumab în asociere cu nivolumab și 157 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu ipilimumab în asociere cu nivolumab li s-a administrat ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni în asociere cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-a administrat fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 26-85), 8,2% având vârsta ≥ 75 ani, 81,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,1% au fost asiatici, iar 23,3% au fost caucazieni. Pacienții au avut carcinom scuamos (98,9%) sau carcinom adenoscuamos (1,1%) la nivelul esofagului, cu confirmare histologică. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45,2%) sau 1 (54,8%).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, evaluate la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorilor, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 13,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Riscul relativ (ÎÎ 98,6%) ^b	0,64 (0,46, 0,90)	
Valoarea p ^c	0,0010	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e		
Evenimente	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Riscul relativ (ÎÎ 98,5%) ^b	1,02 (0,73, 1,43)	
Valoarea p ^c	0,8958	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e		
(ÎÎ 95%)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Răspuns complet	28 (17,7)	8 (5,1)
Răspuns parțial	28 (17,7)	23 (14,6)
Durata răspunsului^e		
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil și cisplatin.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

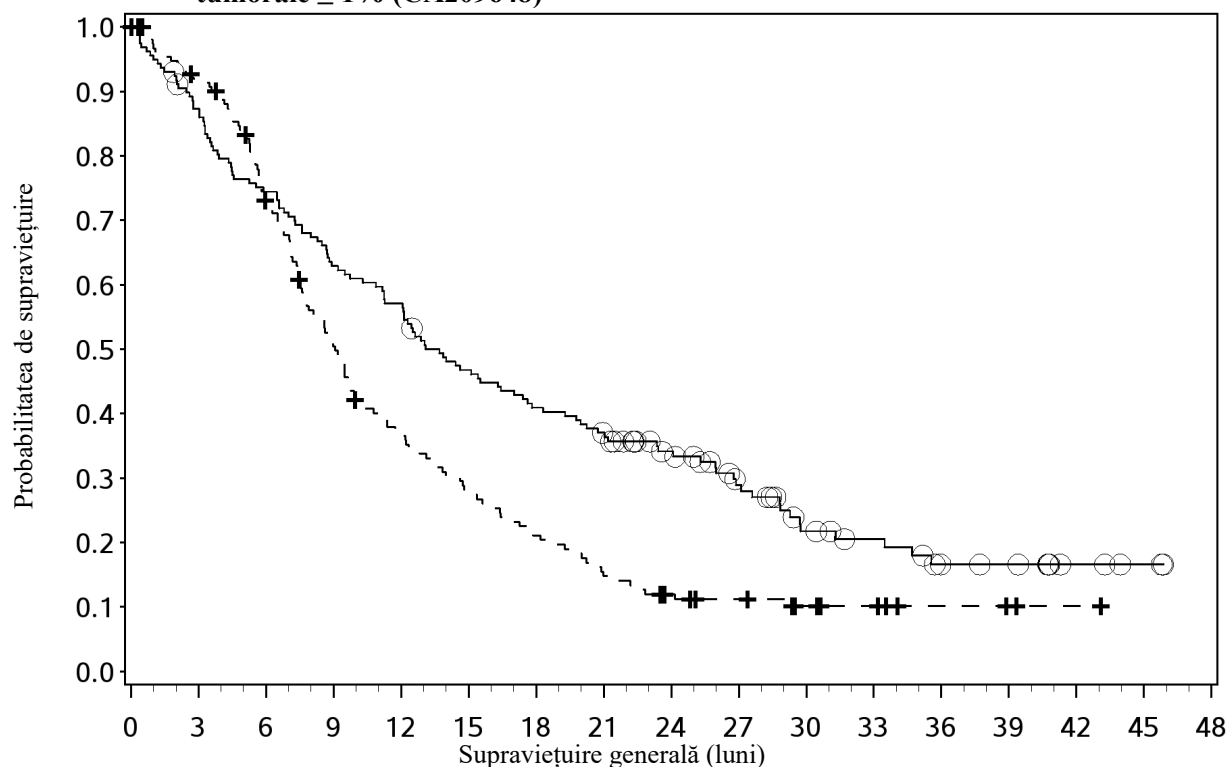
^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Conform evaluării de către BICR.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 13,70 luni (ÎÎ 95%: 11,24, 17,41) pentru tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu 9,07 luni (ÎÎ 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,63; ÎÎ 95%: 0,49, 0,82). SFP mediană a fost de 4,04 luni (ÎÎ 95%: 2,40, 4,93) pentru tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu 4,44 luni (ÎÎ 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 1,02; ÎÎ 95%: 0,77, 1,34). RRO a fost de 35,4% (ÎÎ 95%: 28,0, 43,4) pentru tratamentul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, comparativ cu 19,7% (ÎÎ 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figura 12.

Figura 12: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemioterapie

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 119/158), valoare mediană și Î 95%: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Chemioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și Î 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Carcinom hepatocelular

Siguranța și eficacitatea ipilimumab 3 mg/kg în asociere cu nivolumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular (HCC) nerezecabil sau avansat, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA2099DW). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu HCC confirmat histologic, având clasa Child-Pugh A, scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și cărora nu li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală în stadiu avansat. Nu a fost obligatorie esofagogastroduodenoscopia înainte de înrolare. Studiul a înrolat adulți a căror boală nu se preta la terapii chirurgicale și/sau locoregionale sau care a progresat după acestea. A fost permisă terapia sistemică neoadjuvantă sau adjuvantă anterioară. Pacienții cu boală autoimună activă, metastaze cerebrale sau leptomeningeale, cei cu transplant hepatic anterior, antecedente de encefalopatie hepatică (în decurs de 12 luni înainte de randomizare), ascită semnificativă din punct de vedere clinic, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, infecție cu HIV sau infecție concomitentă activă cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sau cu VHB și virusul hepatitei D (VHD), au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de etiologie (infecție cu VHB, comparativ cu infecție cu VHC, comparativ cu etiologie non-virală), invazia macrovasculară și/sau extinderea extrahepatică (prezentă sau absentă) și concentrațiile serice ale alfa-fetoproteinei (≥ 400 sau < 400 ng/ml).

În total, 668 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab (n = 335) sau lenvatinib sau sorafenib, conform opțiunii investigatorului (n = 333). În brațul de tratament cu opțiunea investigatorului, la 85% și, respectiv, 15% dintre pacienți li s-a

administrat lenvatinib sau, respectiv, sorafenib. Pacienților din brațul cu ipilimumab în asociere cu nivolumab li s-au administrat ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu nivolumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu opțiunea investigatorului li s-a administrat fie lenvatinib 8 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost < 60 kg) sau 12 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost ≥ 60 kg) sau sorafenib 400 mg pe cale orală, de două ori pe zi. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, după randomizare în săptămâna 9 și săptămâna 16, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 48, iar apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii, oprirea tratamentului sau inițierea terapiei subsecvente.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 20-89), 53% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 16% având vârsta ≥ 75 ani; 53% dintre pacienți au fost caucazieni, 44% au fost asiatici, 2,2% au fost de rasă neagră, iar 82% au fost de sex masculin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (71%) sau 1 (29%). Treizeci și patru la sută (34%) dintre pacienți au prezentat infecție cu VHB, 28% au prezentat infecție cu VHC, iar 36% nu au prezentat dovezi de infecție cu VHB sau cu VHC. Nouăsprezece la sută (19%) dintre pacienți aveau boala ficatului alcoolic, iar 11% aveau boala ficatului gras non-alcoolic. Majoritatea pacienților aveau boală în stadiu C (73%) conform BCLC, la momentul inițial, 19% aveau boală în stadiu B, iar 6% aveau boală în stadiu A. Procentele de pacienți cu scoruri Child-Pugh de 5, 6 și, respectiv, ≥ 7 au fost 77%, 20% și, respectiv, 3%. Un total de 54% dintre pacienți au prezentat extindere extrahepatică; 25% au prezentat invazie macrovasculară; iar 33% au prezentat concentrații serice ale AFP ≥ 400 μg/l.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG și a RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra ipilimumab în asociere cu nivolumab comparativ cu opțiunea investigatorului dintre lenvatinib sau sorafenib. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 22 și Figura 13.

Tabelul 22: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al HCC (CA2099DW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib sau sorafenib (n = 333)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	194 (58%)	228 (68%)
Valoarea mediană (luni)	23,7	20,6
(Î 95%)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0180	
Rata generală de răspuns, n (%)^d		
	121 (36,1)	44 (13,2)
(Î 95%)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
Valoarea p ^e	< 0,0001	
Răspuns complet (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Răspuns parțial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Durata răspunsului (luni)^d		
Valoarea mediană	30,4	12,9
(Î 95%)	(21,2, N.A.)	(10,2, 31,2)

^a Perioadă minimă de monitorizare de 26,8 luni. Perioadă mediană de monitorizare de 35,2 luni.

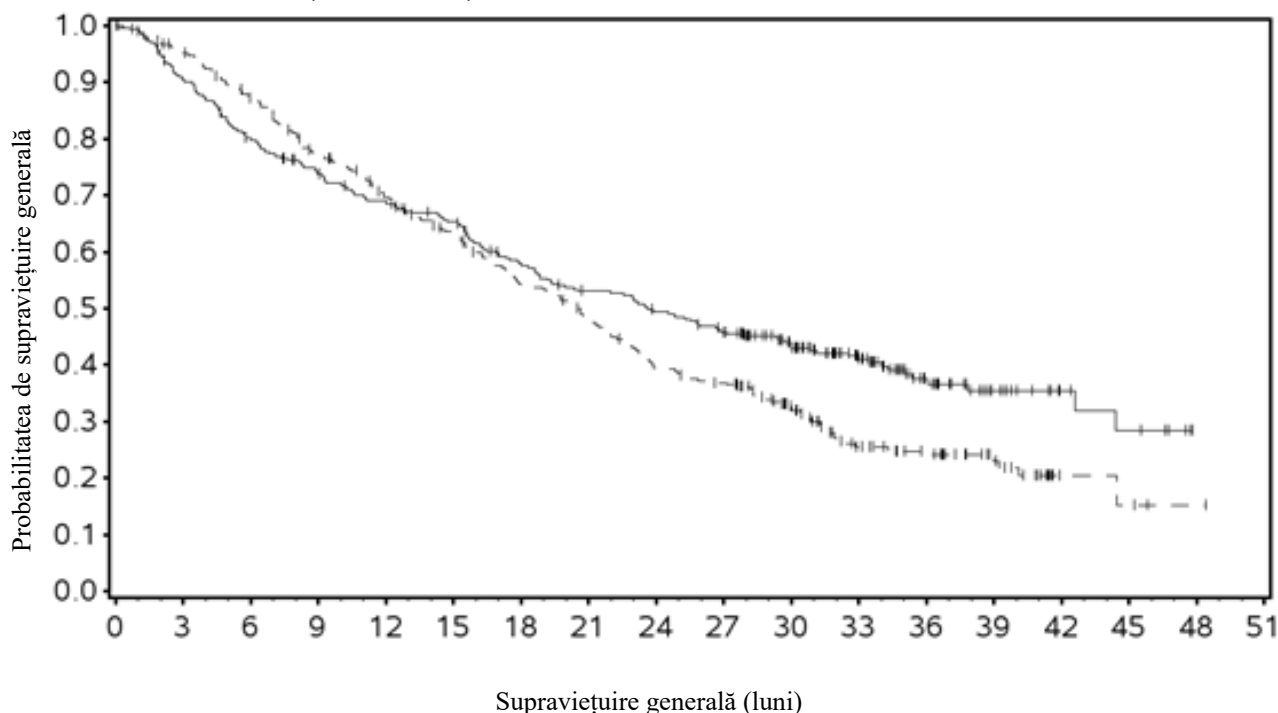
^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Pe baza unui test log-rank stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea p ≤ 0,0257.

^d Conform evaluării de către BICR utilizând RECIST 1.1.

^e Pe baza unui test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea p ≤ 0,025.

Figura 13: Curbele Kaplan-Meier pentru SG în tratamentul de primă linie al pacienților cu HCC (CA2099DW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Opțiunea investigatorului

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

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 194/335), valoare mediană și Î 95%: 23,66 (18,33, 29,44)

- - + - - Lenvatinib sau sorafenib (evenimente: 228/333), valoare mediană și Î 95%: 20,63 (17,48, 22,54)

Copii și adolescenți

Ipilimumab în monoterapie

Studiul CA184070 a fost un studiu de fază 1, multicentric, deschis, cu doze de ipilimumab crescute progresiv, la pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an până la ≤ 21 ani, care prezentau tumori maligne solide măsurabile/evaluabile, netratabile, refractare la tratament sau recidivate, pentru care nu exista opțiunea de tratament curativ prin terapia standard. Studiul a înrolat 13 pacienți cu vârsta < 12 ani și 20 pacienți cu vârsta ≥ 12 ani. Ipilimumab a fost administrat la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze și, ulterior, la fiecare 12 săptămâni, în absența toxicității care limitează doza (TLD) și a progresiei bolii. Criteriile finale principale au fost evaluarea siguranței și farmacocineticii (FC). În rândul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom în stadiu avansat, ipilimumab 5 mg/kg a fost administrat la trei pacienți, iar ipilimumab 10 mg/kg a fost administrat la doi pacienți. S-a obținut statusul de boală stabilă la doi pacienți tratați cu ipilimumab în doză de 5 mg/kg, la unul dintre aceștia pe o perioadă > 22 luni.

Studiul CA184178 a fost un studiu de fază 2 nerandomizat, multicentric, deschis, la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cu melanom malign în stadiul III sau stadiul IV nerezecabil, tratat sau netratat anterior. Ipilimumab a fost administrat la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze. Criteriul final principal de eficacitate a fost rata de supraviețuire la 1 an. Criteriile finale secundare de eficacitate, reprezentate de rata celui mai bun răspuns global (*best overall response rate*, BORR), boala stabilă (BS), rata de control a bolii (RCB) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), au avut la bază criteriile OMSm și au fost determinate prin evaluarea investigatorului. A fost evaluată, de asemenea, supraviețuirea generală (SG). Evaluarea tumorii a fost efectuată la 12 săptămâni. Toți pacienții au fost monitorizați timp de cel puțin 1 an. Ipilimumab 3 mg/kg a fost administrat la patru

pacienți și ipilimumab 10 mg/kg a fost administrat la opt pacienți. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (58%) și caucazieni (92%). Vârsta mediană a fost de 15 ani. S-a obținut statusul de boală stabilă pe o perioadă de 260 zile la un pacient tratat cu ipilimumab 3 mg/kg și timp de aproximativ 14 luni la un pacient tratat cu ipilimumab 10 mg/kg. Doi pacienți tratați cu ipilimumab 10 mg/kg au avut răspunsuri parțiale, unul dintre acestea fiind durabil, menținându-se timp de peste 1 an. În Tabelul 23 sunt prezentate informații suplimentare privind eficacitatea.

Tabelul 23: Rezultatele privind eficacitatea în studiul CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
SG la 1 an (%) (Î 95%)	75% (12,8, 96,1)	62,5% (22,9, 86,1)
BORR (%) (Î 95%)	0% (0, 60,2)	25% (3,2, 65,1)
BS (n/N) ^a	1/4	1/8
RCB (%) (Î 95%)	25% (0,6, 80,6)	37,5% (8,5, 75,5)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
SG mediană (luni) (Î 95%)	18,2 (8,9, 18,2)	Nu a fost atinsă (5,2, NE)

^a NE = care nu poate fi estimat

Ipilimumab în asociere cu nivolumab

Studiul CA209070 a fost un studiu de fază 1/2 deschis, cu un singur braț de tratament, de confirmare a dozei și de extindere a dozei, efectuat cu nivolumab în monoterapie și în asociere cu ipilimumab la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu tumori solide sau hematologice recurente sau refractare, inclusiv neuroblastom, osteosarcom, rabdomiosarcom, sarcom Ewing, melanom în stadiu avansat, limfom Hodgkin clasic (LH clasic) și limfom non-Hodgkin (LNH). Dintre cei 126 pacienți tratați, 97 au fost copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și < 18 ani. Dintre cei 97 pacienți copii și adolescenți, 64 au fost tratați cu nivolumab în monoterapie (3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni) și 33 au fost tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab (nivolumab 1 mg/kg sau 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni). Pacienții au primit fie nivolumab în monoterapie, în mediană 2 doze (interval: 1, 89) sau ipilimumab în asociere cu nivolumab, în mediană 2 doze (interval: 1, 24). Criteriile principale de evaluare au fost siguranța, tolerabilitatea și activitatea anti-tumorală conform evaluării prin analiza descriptivă a RRO și SG.

Dintre cei 64 pacienți copii și adolescenți tratați cu nivolumab în monoterapie, 60 au fost pacienți care au putut fi evaluați pentru răspuns (melanom n = 1, tumori solide n = 47 și tumori hematologice n = 12). La cei 48 pacienți copii și adolescenți cu melanom sau tumori solide, care au putut fi evaluați pentru răspuns, nu s-au observat răspunsuri obiective. La cei 12 pacienți copii și adolescenți cu tumori hematologice, care au putut fi evaluați pentru răspuns, RRO a fost de 25,0% (Î 95%: 5,5, 57,2), inclusiv 1 răspuns complet în LH clasic și 2 răspunsuri parțiale, unul în LH clasic și celălalt în LNH. În analizele descriptive pentru cei 64 pacienți copii și adolescenți tratați cu nivolumab în monoterapie, SG mediană a fost de 6,67 luni (Î 95%: 5,98, NA); 6,14 luni (Î 95%: 5,39, 24,67) pentru pacienții cu melanom sau tumori solide și nu a fost atinsă pentru pacienții cu tumori hematologice.

Printre cei 30 pacienți copii și adolescenți care au putut fi evaluați pentru răspuns, tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab (tumori solide, altele decât doar melanom), nu s-au observat răspunsuri obiective. Pentru cei 33 pacienți copii și adolescenți tratați cu ipilimumab în asociere cu nivolumab, SG mediană a fost de 8,25 luni (Î 95%: 5,45, 16,95), într-o analiză descriptivă.

Studiul CA209908 a fost un studiu clinic deschis, cu brațe secvențiale de tratament, de fază 1b/2, efectuat cu nivolumab în monoterapie și ipilimumab în asociere cu nivolumab la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu malignități primare de grad înalt la nivelul SNC, inclusiv gliom pontin intrinsec difuz (DIPG, *diffuse intrinsic pontine glioma*), gliom de grad înalt, meduloblastom, ependimom și alte subtipuri de malignități de grad înalt la nivelul SNC recidivate (de exemplu, pineoblastom, tumoră teratoidă/rabdoidă atipică și tumori embrionare la nivelul SNC). Dintre cei

151 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între ≥ 6 luni și < 18 ani) înrolați în studiu, 77 au fost tratați cu nivolumab în monoterapie (3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni), iar 74 au fost tratați cu ipilimumab 1 mg/kg în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, la fiecare 3 săptămâni, pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG, în cohorta cu DIPG, și SFP conform evaluării de către investigator, pe baza criteriilor RANO, pentru toate celelalte tipuri de tumori. SG mediană în cohorta cu DIPG a fost de 10,97 luni (Î 80%: 9,92, 12,16) la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie și de 10,50 luni (Î 80%: 9,10, 12,32) la pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab. Pentru toate celelalte tipuri de tumori la nivelul SNC studiate la copii și adolescenți, SFP mediană a variat între 1,23 și 2,35 luni la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie și între 1,45 și 3,09 luni la pacienții cărora li s-a administrat ipilimumab în asociere cu nivolumab. Nu au fost observate răspunsuri obiective în cadrul studiului, cu excepția unui pacient cu ependimom tratat cu nivolumab în monoterapie care a avut un răspuns parțial. Rezultatele pentru SG, SFP și RRO observate în cadrul studiului CA209908 nu sugerează o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic față de ceea ce se așteaptă la aceste grupuri de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ipilimumab a fost investigată la 785 pacienți cu melanom în stadiu avansat la care s-au administrat doze de inducție variind între 0,3 și 10 mg/kg administrate la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze. S-a constatat că C_{max} , C_{min} și ASC pentru ipilimumab au fost proporționale cu doza, în intervalul de doze studiat. La administrarea unor doze repetate de ipilimumab la fiecare 3 săptămâni, s-a constatat că clearance-ul (Cl) este constant în timp și s-a observat o acumulare sistemică minimă așa cum poate fi concluzionat pe baza unui indice de acumulare de 1,5 ori sau mai puțin. Starea de echilibru pentru ipilimumab a fost obținută până la a treia doză. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, s-au obținut următoarele valori medii (coeficient de variație în procente) ale parametrilor pentru ipilimumab: timp de înjumătățire plasmatică terminal de 15,4 zile (34,4%); Cl sistemic de 16,8 ml/h (38,1%); și volum de distribuție la starea de echilibru de 7,47 l (10,1%). Valoarea medie (coeficient de variație în procente) a C_{min} pentru ipilimumab obținută la starea de echilibru cu un regim de inducție cu doză de 3 mg/kg a fost de 19,4 μ g/ml (74,6%).

Cl ipilimumab a avut valori crescute pentru valori mai mari ale greutateii corporale și pentru valori mai mari ale LDH la înrolare; cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei pentru valori crescute ale LDH sau greutateii corporale după administrarea unor doze calculate conform mg/kg. Cl nu a fost influențat de vârstă (interval 23-88 ani), sex, administrarea concomitentă de budesonidă sau dacarbazină, scorul de performanță, tipul HLA-A2*0201, insuficiența hepatică ușoară, insuficiența renală, imunogenitate și administrarea anterioară a terapiei antineoplazice. Influența rasei nu a fost investigată deoarece datele provenite de la pacienții non-caucazieni au fost insuficiente. Nu s-au efectuat studii controlate pentru evaluarea farmacocineticii ipilimumab la copii și adolescenți sau la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

Pe baza analizei expunere-răspuns efectuată la 497 pacienți cu melanom în stadiu avansat, SG a fost independentă de administrarea anterioară a terapiei antineoplazice sistemice și a crescut cu concentrații plasmatice C_{min} mai mari de ipilimumab.

YERVOY în asociere cu nivolumab: Atunci când ipilimumab 1 mg/kg a fost administrat în asociere cu nivolumab 3 mg/kg, Cl ipilimumab a scăzut cu 1,5% și Cl nivolumab a crescut cu 1%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic. Atunci când ipilimumab 3 mg/kg a fost administrat în asociere cu nivolumab 1 mg/kg, Cl ipilimumab a crescut cu 9% și Cl nivolumab a crescut cu 29%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

În cazul administrării în asociere cu nivolumab, Cl ipilimumab a crescut cu 5,7% în prezența anticorpilor anti-ipilimumab, iar Cl nivolumab a crescut cu 20% în prezența anticorpilor anti-nivolumab. Aceste modificări nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

YERVOY în asociere cu nivolumab și chimioterapie: Atunci când ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni a fost administrat în asociere cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni și cu 2 cicluri

de chimioterapie, Cl ipilimumab a crescut cu aproximativ 22%, iar Cl nivolumab a scăzut cu aproximativ 10%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studiile clinice la pacienții cu melanom metastazat, insuficiența renală preexistentă ușoară și moderată nu a influențat Cl ipilimumab. Datele clinice și farmacocinetice în legătură cu insuficiența renală severă preexistentă sunt limitate; eventuala necesitate de ajustare a dozei nu poate fi determinată.

Insuficiență hepatică

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studiile clinice la pacienții cu melanom metastazat, insuficiența hepatică ușoară preexistentă nu a influențat Cl ipilimumab. Datele clinice și farmacocinetice în legătură cu insuficiența hepatică moderată preexistentă sunt limitate; eventuala necesitate de ajustare a dozei nu poate fi determinată. În studiile clinice, nu a fost identificat niciun pacient cu insuficiență hepatică severă preexistentă.

Copii și adolescenți

Pentru ipilimumab în monoterapie, pe baza unei analize de FC populațională în care s-au utilizat datele disponibile cumulate de la 565 pacienți din 4 studii de fază 2 la adulți (N = 521) și 2 studii efectuate la copii și adolescenți (N = 44), Cl ipilimumab a crescut proporțional cu valoarea greutateii corporale inițiale. Vârsta (2-87 ani) nu a avut niciun efect important din punct de vedere clinic asupra Cl ipilimumab. Media geometrică estimată a Cl este de 8,72 ml/oră la pacienții adolescenți cu vârsta ≥ 12 până la < 18 ani. Expunerile la adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulții care au primit aceeași doză în mg/kg. Conform simulării realizate la adulți și la copii și adolescenți, nivelul comparabil de expunere a acestora este obținut la administrarea dozei recomandate de 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni.

Pentru ipilimumab în asociere cu nivolumab, la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, se preconizează că expunerile la ipilimumab și nivolumab vor fi comparabile cu cele ale pacienților adulți, la doza recomandată.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicologie cu doze repetate administrate intravenos la maimuțe, ipilimumab a fost în general bine tolerat. Reacțiile adverse mediate imun au fost observate rar (~3%) și au inclus colită (care a determinat un singur deces), dermatită și reacții legate de administrarea perfuziei (posibil datorate eliberării acute de citokine determinată de viteza rapidă a administrării injectabile). Reducerea masei glandei tiroide și testiculelor a fost observată într-un studiu fără a se asocia cu rezultate histopatologice; relevanța clinică a acestui rezultat nu este cunoscută.

Efectele ipilimumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost investigate într-un studiu efectuat la maimuțele cynomolgus. Maimuțele gestante au fost tratate cu ipilimumab la fiecare 3 săptămâni de la începutul organogenezei, din primul trimestru, până la naștere, la concentrații de expunere (ASC) fie similare cu, fie mai mari decât cele asociate cu doza clinică de ipilimumab de 3 mg/kg. Nu au fost identificate reacții adverse asupra funcției de reproducere în corelație cu tratamentul în primele două trimestre de gestație. Începând cu trimestrul al treilea, ambele grupuri tratate cu ipilimumab au prezentat incidență mai mare a avorturilor, nașterii de pui decedați, nașterilor premature (cu greutate mai mică corespunzătoare nașterii) și a mortalității infantile în raport cu controlul la animale; aceste constatări au fost dependente de doză. În plus, au fost identificate anomalii de dezvoltare externă sau viscerală la nivelul aparatului uro-genital la 2 pui expuși *in utero* la ipilimumab. Un pui de sex feminin a avut agenezie renală unilaterală a rinichiului și ureterului stâng și un pui de sex masculin a avut uretră neperforată cu obstrucție urinară asociată și edem scrotal subcutanat. Relația dintre aceste malformații și tratament este neclară.

Nu au fost efectuate studii de evaluare a potențialului mutagen și carcinogen al ipilimumab. Nu au fost efectuate studii de evaluare a influenței asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Tris-clorhidrat (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol clorhidrat)
Clorură de sodiu
Manitol (E421)
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului de pH)
Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului de pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat. Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a concentratului nediluat sau diluat (între 1 și 4 mg/ml) a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la o temperatură de 25°C și pentru temperaturi între 2°C și 8°C. Dacă nu este folosită imediat, soluția perfuzabilă (nediluată sau diluată) poate fi păstrată 24 de ore la frigider (2°C-8°C) sau la temperatura camerei (20°C-25°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere sau diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat ambalat în flacon (sticlă tip I) cu dop (învelit cu cauciuc butil) și sigiliu detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

40 ml de concentrat ambalat în flacon (sticlă tip I) cu dop (învelit cu cauciuc butil) și sigiliu detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu reglementările de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Calcularea dozei:

Ipilimumab în monoterapie sau ipilimumab în asociere cu nivolumab:

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, calculați doza totală care trebuie administrată. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat YERVOY pentru administrarea dozei totale pentru pacientul respectiv.

- Fiecare flacon de 10 ml de concentrat YERVOY asigură 50 mg de ipilimumab; fiecare flacon de 40 ml asigură 200 mg de ipilimumab.
- Doza totală de ipilimumab în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- Volumul de concentrat YERVOY pentru prepararea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 5 (concentrația YERVOY concentrat este de 5 mg/ml).

Pregătirea soluției perfuzabile:

Asigurați condiții aseptice de manevrare pentru pregătirea soluției perfuzabile.

YERVOY poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă fie:

- fără diluare, după transferul într-un dispozitiv pentru perfuzie folosind o seringă sterilă adecvată;
sau
- după diluarea de până la 5 ori volumul original al concentratului (până la 4 părți de solvent pentru 1 parte de concentrat). Concentrația finală trebuie să varieze între 1 și 4 mg/ml. Pentru diluarea concentratului YERVOY, puteți utiliza fie:
 - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, fie
 - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile

ETAPA 1

- Lăsați flacoanele necesare de YERVOY la temperatura camerei timp de aproximativ 5 minute.
- Inspectați vizual concentratul YERVOY pentru a observa prezența de particule sau decolorările. Concentratul YERVOY este un lichid cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben pal care poate conține mici (câteva) particule. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente cantități neobișnuite de particule sau semne de modificare a culorii.
- Extrageți volumul necesar de concentrat YERVOY folosind o seringă sterilă adecvată.

ETAPA 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sau pungă pentru perfuzie (din PVC sau non-PVC) sterilă, goală.
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru a facilita prepararea, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Omogenizați încet soluția perfuzabilă rotind recipientul cu mâna.

Administrare:

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Administrați perfuzia cu YERVOY intravenos pe durata a 30 minute.

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie perfuzată concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Folosiți o linie diferită pentru administrarea perfuziei.

Folosiți un set pentru perfuzie și un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunile porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă YERVOY este compatibilă cu:

- Seturi de perfuzie din PVC
- Filtre încorporate din polietersulfonă (între 0,2 μm și 1,2 μm) și nailon (0,2 μm)

Spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/698/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Statele Unite ale Americii

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că toți medicii care se așteaptă să prescrie YERVOY au acces la următoarele materiale pentru a le furniza pacienților lor:

- Cardul pentru pacient

Elemente cheie ale Cardului pentru pacient:

- Informația că ipilimumab poate determina reacții adverse grave la nivelul multor părți ale organismului care pot duce la deces și trebuie abordate imediat
- Cererea de a informa medicul cu privire la toate afecțiunile existente înainte de tratament.
- Descrierea principalelor simptome ale RAMi și ale reacțiilor severe legate de administrarea perfuziei și importanța informării imediate a medicului dacă simptomele apar, persistă sau se agravează.
 - Gastrointestinale: diaree, scaune sangvinolente, durere abdominală, greață sau vărsături
 - Hepatice: colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor, sângerare, urină închisă la culoare
 - Cutanate: erupții cutanate tranzitorii, vezicule și/sau descuamare, ulcerații la nivelul gurii
 - Nervoase: slăbiciune, amorțeală sau furnicături la nivelul picioarelor, brațelor sau feței
 - Glande care produc hormoni: modificări ale greutateii corporale, cefalee, senzație de oboseală, amețeli sau leșin, modificări de comportament, cum sunt scăderea libidoului, iritabilitate sau uitare, foame și/sau sete excesivă, modificări ale cantității de urină și/sau ale frecvenței de eliminare a urinei
 - Pulmonare: dificultăți de respirație, tuse, durere în piept
 - Oculare: vedere încețoșată, modificări de vedere, durere oculară
 - Reacții severe legate de administrarea perfuziei: febră, frisoane, înroșirea tranzitorie a feței, dificultăți de respirație
- Importanța de a nu încerca auto-medicația oricăror simptome fără a consulta mai întâi profesionistul din domeniul sănătății.
- Înlocuitor, inclusiv link-ul pentru prospect pe site-ul EMA
- Importanța purtării în orice moment în portofel a Cardului pentru pacient pentru a-l arăta la toate vizitele la profesioniștii din domeniul sănătății, alții decât medicul care prescrie (de exemplu, personalul medico-sanitar de urgență). Cardul reamintește pacientului simptomele cheie care trebuie raportate imediat medicului/asistentei. Acesta conține, de asemenea, spații pentru a introduce datele de contact ale medicului și să îi atenționeze pe alți medici că pacientul este tratat cu ipilimumab.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă formatul și conținutul materialului de mai sus înainte de lansarea medicamentului în Statul Membru.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurii post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a elucida în continuare contribuția ipilimumab la eficacitatea și toxicitatea terapiei asociate nivolumab cu ipilimumab, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu clinic randomizat care compară eficacitatea și siguranța utilizării asocierii nivolumab și ipilimumab cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții adulți cu carcinom renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, netratați anterior, și care cuprinde un spectru adecvat de niveluri de expresie a PD-L1. Acest studiu trebuie efectuat conform unui protocol aprobat.	Până la 28 Februarie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ipilimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține 5 mg ipilimumab.
Fiecare flacon conține 50 mg ipilimumab.
Fiecare flacon conține 200 mg ipilimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: tris-clorhidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru o singură utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
<NN>

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YERVOY 5 mg/ml concentrat steril
Ipilimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține 5 mg ipilimumab.
Fiecare flacon conține 50 mg ipilimumab.
Fiecare flacon conține 200 mg ipilimumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: tris-clorhidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat steril

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare i.v.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pentru o singură utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ipilimumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este YERVOY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați YERVOY
3. Cum să utilizați YERVOY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează YERVOY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este YERVOY și pentru ce se utilizează

YERVOY conține substanța activă ipilimumab, o proteină care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să atace și să distrugă celulele canceroase prin intermediul celulelor imunitare din organism.

Ipilimumab singur este utilizat în tratamentul melanomului avansat (un tip de cancer de piele) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab este utilizat în tratamentul

- melanomului avansat (un tip de cancer de piele) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste
- carcinomului renal avansat (cancer de rinichi avansat) la adulți
- mezoteliomului pleural malign (un tip de cancer care afectează învelișul plămânului) la adulți
- cancerului colorectal (cancer de colon sau rect) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) avansat la adulți
- carcinom hepatocelular (cancer hepatic) nerezecabil sau avansat, la adulți.

Ipilimumab în asociere cu nivolumab și chimioterapie este utilizat în tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat (un tip de cancer pulmonar) la adulți.

Deoarece YERVOY poate fi administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer, este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați YERVOY

Nu trebuie să vi se administreze YERVOY

- dacă sunteți **alergic** la ipilimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați YERVOY, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece ar putea determina:

- **Probleme ale inimii dumneavoastră**, cum sunt o modificare a ritmului sau frecvenței bătăilor inimii sau un ritm anormal al bătăilor inimii.
- **Inflamație a intestinelor (colită)** care se poate agrava până la apariția sângerărilor sau a perforației intestinale. Semnele și simptomele de colită pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), creșterea frecvenței scaunelor față de cea obișnuită, prezența sângelui în scaune sau scaune mai închise la culoare, durere sau sensibilitate în regiunea stomacului.
- **Probleme ale plămânilor dumneavoastră** cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).
- **Inflamație a ficatului (hepatită)** care poate duce la insuficiență hepatică. Semnele și simptomele de hepatită pot include îngălbenirea ochilor sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a stomacului, oboseală.
- **Inflamație a pielii** care poate duce la reacții severe la nivelul pielii (cunoscută ca necroză epidermică toxică, Sindrom Stevens-Johnson și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)). Semnele și simptomele de reacție severă la nivelul pielii pot include erupții trecătoare pe piele cu sau fără mâncărimi, descuamare a pielii, uscare a pielii, febră, oboseală, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge) și efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor. Vă rugăm să rețineți că reacția numită DRESS poate apărea la un interval de săptămâni sau luni după ultima dumneavoastră doză.
- **Inflamație a nervilor** care poate duce la paralizie. Simptomele apariției problemelor la nivelul nervilor pot include slăbiciune musculară, senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor, pierderea conștienței sau dificultăți de trezire din somn.
- **Inflamație sau probleme ale rinichilor dumneavoastră**. Semnele și simptomele pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea volumului de urină.
- **Inflamație a glandelor care produc hormoni** (mai ales a glandei pituitare, glandei suprarenale și tiroidei) care poate afecta funcția acestora. Semnele și simptomele că glandele dumneavoastră nu funcționează în mod corect pot include durere de cap, vedere încețoșată sau dublă, oboseală, scăderea apetitului sexual, modificări de comportament.
- **Diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică** (prezența de acid în sânge din cauza diabetului zaharat).
- **Inflamație a mușchilor** cum este miocardita (inflamație a mușchiului inimii), miozita (inflamație a mușchilor) și rabdomioliza (rigiditate a mușchilor și articulațiilor, spasm muscular). Semnele și simptomele pot include durere musculară, rigiditate, slăbiciune, durere în piept sau oboseală severă.
- **Inflamație a ochilor**. Semnele și simptomele pot include înroșirea ochiului, durere la nivelul ochiului, tulburări de vedere, vedere încețoșată sau pierderea temporară a vederii.
- **Limfohistiocitoză hemofagocitară**. O boală rară în care sistemul nostru imunitar produce prea multe celule, care în mod obișnuit combat infecțiile, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vântăi care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.
- **Rejetul transplantului de organ.**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru prevenirea complicațiilor mai severe și pentru reducerea severității simptomelor, poate întrerupe temporar administrarea următoarei doze de YERVOY sau vă poate opri definitiv tratamentul cu YERVOY.

Vă rugăm să rețineți că aceste semne și simptome **apar uneori cu întârziere**, după câteva săptămâni sau luni după ultima doză care v-a fost administrată. Înaintea inițierii tratamentului, medicul dumneavoastră vă va evalua starea generală de sănătate. De asemenea, în timpul tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a vi se administra YERVOY

- dacă aveți o **boală autoimună** (o afecțiune în cazul căreia organismul atacă celulele proprii);
- dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut **infecție cronică virală a ficatului**, inclusiv hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC);
- dacă aveți infecție cu **virusul imunodeficienței umane (HIV)** sau aveți sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA);
- dacă ați avut anterior o reacție adversă severă la nivelul pielii în condițiile administrării anterioare a unei terapii pentru cancer;
- dacă ați mai avut în trecut inflamație a plămânilor.

Copii și adolescenți

YERVOY nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom.

YERVOY împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra YERVOY spuneți medicului dumneavoastră

- dacă luați orice medicamente cu efect de supresie a sistemului imunitar, cum ar fi corticosteroizi. Aceste medicamente pot influența efectul YERVOY. Cu toate acestea, după inițierea terapiei cu YERVOY, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse care ar putea apărea în timpul tratamentului cu YERVOY.
- dacă luați orice medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (anticoagulante). Aceste medicamente pot crește riscul apariției sângerărilor la nivelul stomacului sau intestinului, care este o reacție adversă produsă de YERVOY.
- dacă vi s-a prescris recent Zelboraf (vemurafenib, un alt medicament utilizat pentru tratamentul cancerului de piele). Când YERVOY se administrează după ce s-a urmat un tratament anterior cu vemurafenib, poate exista un risc crescut de reacții adverse pe piele.

Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu luați orice alte medicamente în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Pe baza datelor preliminare, asocierea YERVOY (ipilimumab) și vemurafenib nu este recomandată, din cauza toxicității crescute la nivelul ficatului.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați.

Nu trebuie să utilizați YERVOY dacă sunteți gravidă decât la recomandarea medicului dumneavoastră. Efectele YERVOY la gravide nu sunt cunoscute, însă este posibil ca substanța activă, ipilimumab, să aibă efecte nocive asupra fătului.

- Trebuie să folosiți **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu YERVOY dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu YERVOY, **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu se știe dacă ipilimumab ajunge în laptele matern. Cu toate acestea, nu se așteaptă o expunere semnificativă la ipilimumab a sugarului în urma alăptării și nu se anticipează efecte asupra sugarului alăptat. Întrebați medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta în timpul sau după tratamentul cu YERVOY.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat YERVOY, decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine. Senzația de oboseală sau de slăbiciune este o reacție adversă foarte frecventă a tratamentului cu YERVOY. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi utilaje.

YERVOY conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (nivel redus de sare) înainte de administrarea YERVOY.

Acest medicament conține 23 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare flacon de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,15% din maximul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 92 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare flacon de 40 ml. Aceasta este echivalentă cu 4,60% din maximul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați YERVOY

Cum se administrează YERVOY

YERVOY vă va fi administrat în spital sau clinică sub supravegherea unui medic cu experiență.

Atunci când YERVOY este administrat singur pentru tratamentul cancerului de piele, YERVOY vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă (intravenos) pe durata a 30 minute.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de piele, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, nivolumab va fi administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, nivolumab va fi administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de colon sau rect avansat la adulți, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, nivolumab va fi administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign sau pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului hepatic nerezekabil sau avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare

3 săptămâni pentru până la 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul urmat. Ulterior, nivolumab va fi administrat sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, vi se va administra o perfuzie cu durată de 30 minute la fiecare 6 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, ipilimumab va fi administrat în asociere cu nivolumab sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Ce doză de YERVOY se administrează

Atunci când YERVOY este administrat singur pentru tratamentul cancerului de piele, doza recomandată este de 3 mg de ipilimumab pe kilogram de greutate corporală.

Doza de YERVOY pe care o veți primi se va calcula pe baza greutății dumneavoastră corporale. În funcție de doza calculată, o parte sau tot conținutul flaconului de YERVOY ar putea fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile înainte de utilizare. Este posibil să fie nevoie de mai mult de un flacon pentru obținerea dozei necesare.

Veți primi tratament cu YERVOY la fiecare 3 săptămâni, însumând un total de 4 doze. Este posibil să observați apariția unor leziuni noi sau extinderea leziunilor existente pe piele, acesta fiind un efect așteptat în cazul în care sunteți tratat cu YERVOY. Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze un număr total de 4 doze de YERVOY, în funcție de toleranța dumneavoastră la tratament.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de piele la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, doza recomandată de YERVOY este de 3 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de nivolumab (faza administrării în monoterapie) este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, sau de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni sau de 6 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 4 săptămâni, pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de YERVOY este de 1 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie).

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului de colon sau rect avansat, doza recomandată de YERVOY este de 1 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie), în funcție de tratamentul urmat.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign sau pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, doza recomandată de YERVOY este de 1 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 6 săptămâni.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab pentru tratamentul cancerului hepatic nerezecabil sau avansat, doza recomandată de YERVOY este de 3 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală pentru până la 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul

urmat. Ulterior, doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie), în funcție de tratamentul urmat.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, doza recomandată de YERVOY este de 1 mg ipilimumab pe kilogram de greutate corporală. Vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

Dacă uitați de administrarea unei doze de YERVOY

Este foarte important să vă prezentați la toate programările stabilite pentru administrarea tratamentului cu YERVOY. În cazul în care nu vă prezentați la una dintre programări, întrebați medicul dumneavoastră când trebuie programată doza următoare.

Dacă încetați să utilizați YERVOY

Oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu YERVOY decât după ce discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la tratamentul dumneavoastră sau la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atunci când YERVOY este administrat în asociere cu nivolumab sau în asociere cu nivolumab și chimioterapie, vi se va administra mai întâi nivolumab urmat de YERVOY și apoi de chimioterapie.

Vă rugăm să citiți prospectul celorlalte medicamente anti-cancer pentru a înțelege modul în care se utilizează aceste alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul va discuta cu dumneavoastră aceste aspecte și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Acordați atenție simptomelor importante de inflamație

YERVOY acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate determina apariția **inflamațiilor** în anumite zone din organism.

Inflamația poate determina leziuni grave ale organismului și unele afecțiuni inflamatorii pot pune în pericol viața.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat 3 mg/kg ipilimumab în monoterapie:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- pierderea poftei de mâncare
- diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături sau senzație de rău (greață), constipație, durere de stomac
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi
- durere la nivelul mușchilor, oaselor, ligamentelor, tendoanelor și nervilor
- senzație de oboseală sau slăbiciune, reacție la nivelul locului de administrare a injecției, febră, edem (umflare), durere

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse. Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție bacteriană gravă în sânge (sepsis), infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator
- durere la locul tumorii
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (care transportă oxigen), de globule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- funcție diminuată a glandei tiroide care poate determina oboseală sau creștere în greutate, funcție diminuată (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului
- deshidratare
- confuzie, depresie
- acumulare excesivă de lichid în creier, afectare nervoasă (care determină durere, slăbiciune și crampe), amețeli, durere de cap
- vedere încețoșată, durere oculară
- bătaii cardiace neregulate sau anormale
- scăderea valorilor tensiunii arteriale, roșeață temporară la nivelul feței și gâtului, senzație de căldură intensă cu transpirații și bătaii cardiace rapide
- dificultăți de respirație (dispnee), tuse, febra fânului
- sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, inflamație a intestinului (colită), arsuri esofagiene, ulceratii la nivelul gurii și afte (stomatită)
- disfuncție a ficatului
- inflamație a suprafeței interioare a învelișului unui anumit organ
- inflamație și înroșire a pielii, modificări de culoare în pete a pielii (vitiligo), urticarie (erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, papuloasă), căderea părului sau subțierea firului de păr, transpirații excesive pe timpul nopții, uscăciunea pielii
- durere de mușchi și articulații (artralgie), spasm muscular, inflamație a articulațiilor (artrită)
- insuficiență renală
- frisoane, lipsă de energie
- simptome asemănătoare gripei
- scăderea greutateii corporale

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecție bacteriană gravă în sânge (șoc septic), inflamație a învelișului creierului sau coloanei vertebrale, inflamație a stomacului și intestinelor, inflamație a peretelui intestinal (care determină febră, vărsături și durere de stomac), infecții la nivelul plămânilor (pneumonie)
- un grup de simptome datorate prezenței cancerului în organism cum ar fi valori crescute în sânge de calciu și colesterol și concentrații reduse ale zahărului din sânge (sindrom paraneoplazic)
- creștere a eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge)
- reacție alergică
- scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), intensificare a funcției glandei tiroide, care poate determina creșterea frecvenței cardiace, transpirații și scădere în greutate, deficit al glandelor care secretă hormoni sexuali
- scăderea funcției glandelor suprarenale determinată de scăderea funcției hipotalamusului (componentă a creierului)
- un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- modificări ale stării de sănătate mentală, scăderea libidoului
- inflamație severă și posibil letală a nervilor care determină durere, slăbiciune sau paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré), leșin, inflamația nervilor din creier, dificultăți de coordonare a mișcărilor (ataxie), tremor, contracții musculare involuntare de scurtă durată, dificultăți de vorbire

- inflamația ochiului (conjunctivită), sângerări la nivelul ochiului, inflamație a zonei colorate a ochiului, scăderea acuității vizuale, senzație de corp străin în ochi, umflarea și lăcrimarea ochilor, umflare a ochiului, inflamație a pleoapelor
- inflamație a vaselor de sânge, afecțiune a vaselor de sânge, restricționarea fluxului de sânge către extremități, scăderea valorilor tensiunii arteriale în momentul ridicării în picioare
- dificultăți extreme de respirație, acumulare de lichid în plămâni, inflamație a plămânilor
- perforația intestinului, inflamație a intestinului subțire, inflamație a intestinului sau a pancreasului (pancreatită), ulcer peptic, inflamație a esofagului, blocaj intestinal, inflamație a anusului și a peretelui rectal (semnalată de scaune cu sânge și necesitatea frecventă de defecație)
- insuficiență hepatică, inflamație a ficatului, creștere în volum a ficatului, îngălbenire a pielii sau a zonei albe a ochilor (icter)
- descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică)
- inflamație a mușchilor care determină durere sau rigiditate la nivelul umărului și șoldului
- inflamație la nivelul rinichiului sau la nivelul sistemului nervos central
- inflamație la nivelul mai multor organe
- inflamație a mușchilor scheletici
- slăbiciune musculară
- boli renale
- absența menstruației
- disfuncție multiplă de organ, reacție corelată cu administrarea în perfuzie a medicamentului
- modificare a culorii părului
- inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge (cel mai frecvent a arterelor la nivelul capului)
- umflarea glandei tiroide (tiroidită)
- boală de piele caracterizată de prezența unor pete de culoare roșie, cu aspect uscat, acoperite de scuame (psoriazis)
- inflamație și înroșire a pielii (eritem polimorf)
- un tip de reacție severă la nivelul pielii caracterizată prin erupții trecătoare însoțite de una sau mai multe dintre următoarele caracteristici: febră, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a eozinofilelor (un tip de globule albe din sânge), efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor (reacție numită DRESS)
- o tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada), desprinderea membranei din spatele ochiului (dezlipire seroasă de retină)
- simptomele diabetului zaharat de tip 1 sau cetoacidozei diabetice includ senzație de foame sau de sete mai mare față de cea obișnuită, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate, senzație de oboseală, greață, durere de stomac, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență neobișnuită, respirație cu miros dulceag, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare a mirosului urinei sau transpirației
- slăbiciune musculară și oboseală fără atrofie (miastenia gravis)
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- reacție alergică gravă, care poate pune viața în pericol

**→ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

În plus, următoarele reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) au fost raportate la pacienții care au primit în studiile clinice alte doze de YERVOY decât cele de 3 mg/kg:

- triadă de simptome (meningism): rigiditatea cefei, intoleranță la lumina intensă și durere de cap, manifestări asemănătoare gripei
- inflamație a mușchiului inimii, slăbiciune a mușchiului inimii, acumulare de lichid în jurul inimii
- inflamația ficatului sau pancreasului, noduli de celule inflamatorii în diverse organe din corpul dumneavoastră
- infecție în interiorul abdomenului
- leziuni dureroase pe piele la nivelul mâinilor, picioarelor și feței (eritem nodos)
- intensificare a activității glandei pituitare
- scăderea funcției glandei paratiroide
- inflamație a ochiului, inflamație a mușchilor ochiului
- diminuare a auzului
- circulație sangvină deficitară care determină senzație de amorțeală sau aspect palid al degetelor de la mâini și de la picioare
- leziuni ale țesuturilor mâinilor și picioarelor care determină înroșire, umflare și vezicule

**→ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- rejetul transplantului de organ
- un tip de boală de piele cu vezicule (numită pemfigoid)
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară). Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vânătași care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.
- durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită)

**→ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.**

Modificări ale rezultatelor analizelor

YERVOY poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- variație a numărului de globule roșii din sânge (care transportă oxigen), de globule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- variații anormale ale concentrațiilor de hormoni și de enzime hepatice din sânge
- rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- anomalii ale concentrațiilor de calciu, sodiu, fosfat sau potasiu din sânge
- prezența sângelui sau a proteinelor în urină
- valoare anormal crescută de alcalinitate a sângelui și a altor țesuturi
- absența capacității normale a rinichilor de a elimina acizii din sânge
- prezența în sânge a anticorpilor împotriva unora dintre celulele proprii

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru ipilimumab în asociere cu alte medicamente anti-cancer** (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de combinația de medicamente anti-cancer primită):

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții ale tractului respirator superior
- activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate determina oboseală sau creștere în greutate)
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (care transportă oxigen), de globule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- scăderea poftei de mâncare, creșterea (hiperglicemie) sau scăderea (hipoglicemie) concentrațiilor de zahăr din sânge
- durere de cap
- dificultăți de respirație (dispnee), tuse
- diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături sau stare de rău (greață), durere de stomac, constipație
- erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi
- durere la nivelul mușchilor și oaselor (durere musculo-scheletică), articulații dureroase (artralgie)
- senzație de oboseală sau slăbiciune, febră, edem (umflare)

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită, inflamația ochiului (conjunctivită)
- creșteri ale valorilor eozinofilelor (tip de globule albe din sânge)
- reacție alergică, reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului
- activitate excesivă a glandei tiroide (care poate determina o frecvență cardiacă rapidă, transpirații și scădere în greutate), scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), activitate insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, umflarea glandei tiroide, diabet zaharat
- deshidratare, scăderea nivelurilor de albumină și fosfat din sânge, scăderea greutateii corporale
- inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), amețeli
- vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- ritm rapid al bătăilor inimii, modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, bătăi cardiace neregulate sau anormale
- valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor
- inflamație a intestinelor (colită), ulcerații la nivelul gurii și afte (stomatită), inflamație a pancreasului (pancreatită), uscăciune a gurii, inflamație a stomacului (gastrită)
- inflamație a ficatului
- modificare a culorii pielii în pete (vitiligo), înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului, urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărimi), uscăciune a pielii
- inflamația articulațiilor (artrită), spasm muscular, slăbiciune musculară
- insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- durere, durere în piept, frisoane

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.
Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- scăderea valorii neutrofilelor cu febră
- prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică)

- niveluri crescute de acid în sânge
- inflamație a creierului; leziuni ale nervilor care provoacă amorțeală și slăbiciune (polineuropatie); lipsa de control asupra piciorului (paralizia nervului peronier); inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună); slăbiciune musculară și oboseală fără atrofie (miastenia gravis)
- inflamație a ochiului care provoacă durere și înroșire
- bătăi cardiace neregulate sau anormale, inflamație a mușchiului inimii, ritm lent al bătăilor inimii
- inflamație a duodenului
- o boală a pielii cu zone de piele îngroșată și roșie, adesea cu scuame argintii (psoriazis), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf), descumare a pielii severă și posibil letală (sindrom Stevens-Johnson), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (alte afecțiuni lichenoide)
- durere la nivelul mușchilor, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)
- inflamație a rinichilor

➔ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse. Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- inflamația neinfecțioasă trecătoare și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)
- scăderea funcției glandei paratiroide
- inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); inflamație a nervilor
- durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită/mielită transversă)
- perforație intestinală,
- descumare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (lichen scleros)
- boală cronică a articulațiilor (spondiloartropatie), boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide pentru organism, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, spasm muscular (rabdomioliză)
- o tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada), desprinderea membranei din spatele ochiului (dezlipire seroasă de retină)
- inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

➔ Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse. Nu încercați să vă tratați simptomele utilizând alte medicamente.

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- rejetul transplantului de organ
- un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice)
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară). Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vânătăi care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.

Modificări ale rezultatelor analizelor

YERVOY în asociere poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului (creșterea concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gamma-glutamilttransferaza sau fosfataza alcalină, concentrații crescute în sânge ale produsului de degradare denumit bilirubină)
- rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei în sânge)
- creșterea concentrației enzimei care descompune grăsimile și a enzimei care descompune amidonul
- valori crescute sau scăzute de calciu sau potasiu
- valori crescute sau scăzute de magneziu sau sodiu în sânge
- valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează YERVOY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține YERVOY

- Substanța activă este ipilimumab.
Fiecare ml de concentrat conține 5 mg de ipilimumab.
Fiecare flacon de 10 ml conține 50 mg de ipilimumab.
Fiecare flacon de 40 ml conține 200 mg de ipilimumab.
- Celelalte componente sunt tris-clorhidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2 "YERVOY conține sodiu"), manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată YERVOY și conținutul ambalajului

YERVOY concentrat pentru soluție perfuzabilă are un aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor până la galben pal și poate conține mici (câteva) particule.

Este ambalat în cutii care conțin fie 1 flacon de sticlă de 10 ml sau 1 flacon de sticlă de 40 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu reglementările de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Calcularea dozei:

Ipilimumab în monoterapie sau ipilimumab în asociere cu nivolumab:

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, calculați doza totală care trebuie administrată. Poate fi necesar mai mult de un flacon de concentrat YERVOY pentru a administra doza totală pentru pacient.

- Fiecare flacon de 10 ml de concentrat YERVOY asigură 50 mg de ipilimumab; fiecare flacon de 40 ml asigură 200 mg de ipilimumab.
- **Doza totală de ipilimumab** în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- **Volumul de concentrat YERVOY** pentru prepararea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 5 (concentrația YERVOY concentrat este de 5 mg/ml).

Pregătirea soluției perfuzabile:

Asigurați condițiile aseptice de manevrare pentru pregătirea soluției perfuzabile.

YERVOY poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă fie:

- **fără diluare**, după transferul într-un dispozitiv pentru perfuzie folosind o seringă sterilă adecvată;
sau
- **după diluarea** de până la 5 ori volumul original al concentratului (până la 4 părți de solvent pentru 1 parte de concentrat). Concentrația finală trebuie să varieze între 1 și 4 mg/ml. Pentru diluarea concentratului YERVOY, puteți utiliza fie:
 - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
 - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile

ETAPA 1

- Lăsați flacoanele necesare de YERVOY la temperatura camerei timp de aproximativ 5 minute.
- Inspectați vizual concentratul YERVOY pentru a observa prezența de particule sau decolorările. Concentratul YERVOY este un lichid cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben pal ce poate conține mici (câteva) particule. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente cantități neobișnuite de particule sau semne de modificare a culorii.
- Extrageți volumul necesar de concentrat YERVOY folosind o seringă sterilă adecvată.

ETAPA 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sau pungă pentru perfuzie (din PVC sau non-PVC) sterilă, goală.
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurarea preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Omogenizați încet soluția perfuzabilă rotind manual recipientul.

Administrare:

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus. Administrați perfuzia cu YERVOY intravenos **pe durata a 30 minute**.

Perfuzia cu YERVOY nu trebuie administrată concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. Folosiți o linie diferită pentru administrarea perfuziei.

Folosiți un set pentru perfuzie și un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiunile porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă YERVOY este compatibilă cu:

- Seturi de perfuzie din PVC
- Filtre încorporate din polietersulfonă (între 0,2 μm și 1,2 μm) și nailon (0,2 μm)

Spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

Condiții de păstrare și perioadă de valabilitate:

Flacon sigilat

YERVOY trebuie **păstrat la frigider** (2°C-8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. YERVOY nu se congelează.

Nu utilizați YERVOY după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Soluția perfuzabilă YERVOY

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul **trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat**. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției perfuzabile nediluate sau diluate (între 1 și 4 mg/ml) a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la temperatura camerei (20°C-25°C) sau în cazul păstrării la frigider (2°C-8°C). Dacă nu este folosită imediat, soluția perfuzabilă (nediluată sau diluată) trebuie folosită în 24 de ore în cazul păstrării la frigider (2°C-8°C) sau la temperatura camerei (20°C-25°C). Alte intervale de timp și condiții de păstrare a soluției în vederea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Eliminare:

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.