

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab.
Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Ipilimumab.
Eine 40 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Ipilimumab.

Ipilimumab ist ein vollständig humaner anti-CTLA-4-Antikörper (IgG1κ), der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Konzentrat enthält 0,1 mmol Natrium, was 2,30 mg Natrium entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann und einen pH-Wert von 7,0 und eine Osmolarität von 260-300 mOsm/kg hat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

YERVOY als Monotherapie

Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Dosen) erhalten, unabhängig davon, ob neue

Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen. Die Beurteilung des Tumoransprechens sollte erst nach Abschluss der Induktionstherapie durchgeführt werden.

YERVOY in Kombination mit Nivolumab

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen intravenös infundiert wird. Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen **-oder** 480 mg alle 4 Wochen intravenös infundiert wird wie in Tabelle 1 dargestellt. Für die Monotherapie-Phase sollte die erste Nivolumab-Dosis wie folgt verabreicht werden:

- 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 240 mg alle 2 Wochen gegeben werden sollen, oder
- 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab, wenn 480 mg alle 4 Wochen gegeben werden sollen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungen und Infusionszeiten zur intravenösen Verabreichung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

	Kombinationsphase, alle 3 Wochen für 4 Dosierungszyklen	Monotherapie-Phase
Nivolumab	1 mg/kg über 30 Minuten	240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 60 Minuten
Ipilimumab	3 mg/kg über 90 Minuten	-

Die Behandlung mit YERVOY in Kombination mit Nivolumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumogröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit YERVOY in Kombination mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFTs) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhoe und Kolitis untersucht werden (siehe Tabellen 2A, 2B und Abschnitt 4.4).

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Dauerhafter Behandlungsabbruch oder das Aufschieben von Dosen

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Aufschieben einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden erfordern. In einigen Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich.

Die Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder das Aufschieben von Dosen sind in den Tabellen 2A und 2B für YERVOY als Monotherapie und in Tabelle 2C für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie),

welche der Kombinationsphase folgt, aufgeführt. Detaillierte Empfehlungen für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 2A: Wann muss YERVOY als Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden?	
Setzen Sie YERVOY dauerhaft ab, wenn Patienten folgende Nebenwirkungen aufweisen. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen kann auch eine systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie erfordern, wenn es sich dabei nachweislich oder mutmaßlich um immunvermittelte Nebenwirkungen handelt (für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4).	
<u>Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung</u>	<u>NCI-CTCAE v4 Grad^a</u>
Gastrointestinal: Schwerwiegende Symptome (Bauchschmerzen, starke Diarrhoe oder signifikante Änderungen der Anzahl Stuhlgänge, Blut im Stuhl, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhoe oder Kolitis von Grad 3 oder 4
Hepatisch: Schwerwiegende Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins oder Symptome einer Hepatotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin von Grad 3 oder 4
Haut: Lebensbedrohliche Hautausschläge (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrose) oder starker großflächiger Pruritus, der die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt oder eine medizinische Intervention erfordert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautausschlag von Grad 4 oder Pruritus von Grad 3
Neurologisch: Neudiagnose oder Verschlimmerung einer schweren sensorischen oder motorischen Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensorische oder motorische Neuropathie von Grad 3 oder 4
Sonstige Organsysteme^b: (z. B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunvermittelte Nebenwirkungen \geq Grad 3^c ▪ Immunvermittelte Augenerkrankungen \geq Grad 2, die NICHT auf eine topische immunsuppressive Therapie ansprechen

^a Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Alle anderen Nebenwirkungen, die nachweislich oder mutmaßlich als immunvermittelt angesehen werden, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie mit YERVOY sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

^c Patienten mit schwerer Endokrinopathie (Grad 3/4), die mit einer Hormonersatztherapie kontrolliert wird, können die Therapie fortsetzen.

Tabelle 2B:**Wann sollte eine Dosis von YERVOY als Monotherapie aufgeschoben werden?**

Schieben Sie eine YERVOY-Dosis^a bei Patienten mit folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Für detaillierte Behandlungsrichtlinien siehe Abschnitt 4.4.

Leichte bis mäßige immunvermittelte Nebenwirkungen	Maßnahme
Gastrointestinal: Mäßige Diarrhoe oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5-7 Tage) oder wieder auftreten	1. Dosis aufschieben, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist. 2. Falls Rückgang eintritt, Therapie wieder aufnehmen. ^d 3. Falls kein Rückgang eintritt, weiterhin Dosen bis zum Abklingen der Symptome aufschieben und danach die Behandlung weiterführen. ^d 4. YERVOY absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt.
Hepatisch: Erhöhungen von AST, ALT oder Gesamtbilirubin von Grad 2	
Haut: Mäßiger bis schwerer (Grad 3) ^b Hautausschlag oder großflächiger/starker Pruritus (Grad 2), unabhängig von der Ätiologie	
Endokrin: Schwere Nebenwirkungen an den endokrinen Drüsen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, die mit einer Hormonersatztherapie oder einer hochdosierten immunsupprimierenden Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können	
Neurologisch: Mäßige (Grad 2) ^b ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie (über mehr als 4 Tage)	
Sonstige mäßige Nebenwirkungen^c	

^a Es wird keine Dosisreduktion von YERVOY empfohlen.

^b Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Alle Nebenwirkungen anderer Organsysteme, die als immunvermittelt gelten, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen das Aufschieben einer geplanten YERVOY-Dosis sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden.

^d Bis zur Gabe aller 4 Dosen oder 16 Wochen nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintritt.

Tabelle 2C:

Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt

<u>Immunvermittelte Nebenwirkungen</u>	<u>Schweregrad</u>	<u>Behandlungsmodifikation</u>
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhoe oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Grad 3 oder 4 Diarrhoe oder Kolitis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	<u>Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2</u>	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis, Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Tabelle 2C:

Empfohlene Behandlungsmodifikationen für YERVOY in Kombination mit Nivolumab oder Verabreichung der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie), welche der Kombinationsbehandlung folgt

	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 3 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; trotz Behandlungsmodifikation persistierender Grad 2 oder 3; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

YERVOY in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wiederauftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Wenn YERVOY in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffs aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder Nivolumab-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen nur sehr begrenzt Daten zur Verfügung. YERVOY sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden.

Ältere Menschen

Zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) wurden keine allgemeinen Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt. In dieser Patientengruppe ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Auf der Grundlage von Daten zur Populationspharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf populationspharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Transaminasewerten $\geq 5 \times$ ULN oder Bilirubinwerten $> 3 \times$ ULN zu Therapiebeginn muss YERVOY mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

YERVOY ist zur intravenösen Anwendung. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 90 Minuten.

YERVOY kann unverdünnt oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke in einer Konzentration zwischen 1 und 4 mg/ml verdünnt intravenös verabreicht werden.

YERVOY darf nicht durch intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Wenn YERVOY in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von YERVOY am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Wenn Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, lesen Sie die Fachinformation von Nivolumab bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Für weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung, lesen Sie in der Nivolumab Fachinformation nach. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroidbehandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab traten im Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie bei höheren Häufigkeiten immunbedingte Nebenwirkungen auf.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen, sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Deydratation erkennen lassen, überwacht werden. Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftrtenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Immunvermittelte Reaktionen

Ipilimumab wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut,

Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten Ipilimumab-Dosis über deren Auftreten berichtet. Solange keine andere Ursache ermittelt wurde, müssen Diarrhoe, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, LFT-Erhöhungen, Hautausschlag und Endokrinopathie als immunvermittelt und als im Zusammenhang mit Ipilimumab stehend betrachtet werden. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, um das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu minimieren.

Eine systemische hochdosierte Therapie mit Corticosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein.

Spezifische Richtlinien für Ipilimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden für die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Nivolumab aufgeführt.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, welche infolge der Kombinationstherapie aufgetreten sind, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinale Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in einer Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer oder tödlicher (Grad 3-5) immunvermittelter gastrointestinaler Nebenwirkungen im Median 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Therapiebeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (90%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) nach Beginn der Behandlung zurück (definiert als Verbesserung zu leichten Symptomen [Grad 1] oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn). Patienten müssen sorgfältig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder gastrointestinale Perforation hinweisen können. Dazu können Diarrhoe, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. Diarrhoe oder Kolitis, die nach Therapiebeginn mit Ipilimumab auftreten, müssen unmittelbar sorgfältig abgeklärt werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert.

Behandlungsempfehlungen für Diarrhoe oder Kolitis basieren auf dem Schweregrad der Symptome (gemäß der NCI-CTCAE v4 Klassifizierung des Schweregrads). Patienten mit leichter bis mäßiger (Grad 1 oder 2) Diarrhoe (Steigerung um bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag) oder Verdacht auf leichte bis mäßige Kolitis (z. B. Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl) können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Es empfiehlt sich eine Behandlung der Symptome (z. B. Loperamid, Flüssigkeitsersatz) und eine sorgfältige Beobachtung. Wenn leichte bis mäßige Symptome erneut auftreten oder über 5-7 Tage andauern, sollte die nächste geplante Dosis Ipilimumab aufgeschoben und eine Corticosteroidtherapie (z. B. Prednison 1 mg/kg oral einmal täglich oder ein entsprechender Wirkstoff) eingeleitet werden. Wenn eine Rückbildung auf Grad 0 bis 1 oder bis zum Ausgangswert erreicht wird, kann die Therapie mit Ipilimumab wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhoe oder Kolitis muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag eingesetzt). Sobald die Diarrhoe und die anderen Symptome unter Kontrolle sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. In klinischen Studien führte ein rasches Ausschleichen (über einen Zeitraum von < 1 Monat) bei einigen Patienten zu einem erneuten Auftreten der Diarrhoe bzw. Kolitis. Patienten müssen auf Anzeichen einer gastrointestinale Perforation oder Peritonitis untersucht werden.

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung einer gegenüber Corticosteroiden refraktären Diarrhoe oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Corticosteroidregime kann jedoch erwogen werden. In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe in der Fachinformation von Infliximab).

Immunvermittelte Kolitis

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Diarrhoe oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhoe und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ätiologien sind auszuschließen.

Bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Eine Diarrhoe oder Kolitis von Grad 3, die bei Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab auftritt, erfordert ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 2 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhoe oder Kolitis sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ätiologien sind auszuschließen.

Bei Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis von Grad 2 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatotoxizität

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien wurde über Todesfälle infolge von Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück.

Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder Ipilimumab-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte Hepatitis hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2). LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Tumorprogression oder Begleitmedikation auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Leberbiopsien von Patienten mit immunvermittelten Hepatotoxizitäten zeigten Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).

Bei Patienten mit einer Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 2, sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Bei Verbesserung kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Transaminase- oder Gesamtbilirubinerhöhung von Grad 3 oder 4, muss die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2), und es sollte unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg täglich oder einem entsprechenden Wirkstoff) eingeleitet werden. In diesem Fall müssen die LFTs bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind und die LFTs eine anhaltende Verbesserung aufweisen oder auf Normalwerte zurückgegangen sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen. LFT-Erhöhungen während der Ausschleichphase können durch Erhöhung der Corticosteroiddosis und langsameres Ausschleichen behandelt werden.

Bei Patienten mit signifikanten LFT-Erhöhungen, die sich als refraktär gegenüber einer Corticosteroidtherapie erweisen, kann die Zugabe von anderen Immunsuppressiva zum Corticosteroidregime in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die auf die Corticosteroidtherapie nicht ansprachen oder bei denen es während des Ausschleichens des Corticosteroids zu einer LFT-Erhöhung kam, die nicht auf eine Erhöhung der Corticosteroiddosis ansprach, wurde in klinischen Studien Mycophenolat-Mofetil eingesetzt (siehe Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil).

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden Fälle von schwerer Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ätiologien sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 3 oder 4 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins von Grad 2 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Vorsicht ist geboten, wenn Ipilimumab als Monotherapie oder Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab bei Patienten angewendet werden soll, bei denen zuvor während einer früheren immunstimulierenden Krebsbehandlung schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen der Haut aufgetreten sind.

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Es wurden seltene Fälle von toxischer epidermaler Nekrose (TEN) (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)) beobachtet, einige mit tödlichem Ausgang. Außerdem wurden auch seltene Fälle von Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = DRESS) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

DRESS tritt in Form eines Hauthausschlags mit Eosinophilie in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Symptome auf: Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und Beteiligung der inneren Organe (Leber, Niere, Lunge). DRESS kann eine lange Latenzzeit (2 bis 8 Wochen) zwischen Arzneimittelexposition und Auftreten der Krankheit haben.

Durch Ipilimumab induzierter Hauthausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) Nebenwirkungen der Haut im Median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen nach Therapiebeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus sollten je nach Schweregrad behandelt werden. Patienten mit einem leichten bis mäßigen (Grad 1 oder 2) Hautausschlag können weiter mit Ipilimumab behandelt werden. Zusätzlich sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen (z. B. mit Antihistaminika). Bei leichtem bis mäßigem Ausschlag oder leichtem Pruritus, der 1 bis 2 Wochen anhält und auf topische Corticosteroide nicht anspricht, sollte eine orale Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z. B. mit Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff).

Bei Patienten mit einem schweren (Grad 3) Hautausschlag sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), und unverzüglich eine systemische, hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden. Sobald der Ausschlag oder Pruritus unter Kontrolle ist, sollte nach klinischem Ermessen das Ausschleichen des Corticosteroids eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab sollte bei Hautausschlag von Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag von Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können Muskelschwäche aufweisen. Zudem können sensorische Neuropathien auftreten.

Eine ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie von > 4 Tagen muss abgeklärt und nichtentzündliche Ursachen wie Krankheitsprogression, Infektionen, metabolisches Syndrom und Begleitmedikation sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis aufgeschoben werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen gemäß den geltenden Richtlinien zur Behandlung der sensorischen Neuropathie behandelt werden und eine Behandlung mit intravenösen Corticosterooiden (z. B. Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) sollte unverzüglich eingeleitet werden.

Fortschreitende Anzeichen einer motorischen Neuropathie müssen als immunvermittelt betrachtet und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie muss Ipilimumab, unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter der Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Infektionen und krankheitsbedingte Ätiologien sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum von Grad 4 muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathie

Ipilimumab als Monotherapie

Ipilimumab kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, was sich als Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten können unspezifische Symptome aufweisen, die anderen Ursachen wie Hirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung ähneln können. Zu den häufigsten Beschwerden gehören Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Symptome können aber auch Gesichtsfeldausfälle, Verhaltensänderungen, Elektrolytstörungen und Hypotonie umfassen. Eine Nebennierenkrise muss als Ursache der Symptome des Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erfahrungen mit einer Ipilimumab-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt.

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathien zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathien konnten in der Regel durch eine immunsuppressive Therapie und Hormonersatztherapie kontrolliert werden.

Sollten Anzeichen einer akuten Nebennierenkrise auftreten, wie z. B. schwere Dehydratation, Hypotonie oder Schock, empfiehlt sich die sofortige intravenöse Verabreichung von Corticosteroiden mit mineralcorticoider Wirkung. Zudem muss das Vorliegen einer Sepsis oder Infektionen abgeklärt werden. Wenn Anzeichen für eine Nebenniereninsuffizienz, jedoch nicht für eine akute Nebennierenkrise, bestehen, sollten weitere Untersuchungen einschließlich Labortests und bildgebender Verfahren in Betracht gezogen werden. Bevor eine Corticosteroidtherapie eingeleitet wird, kann eine Auswertung der Laborergebnisse zur Einstufung der endokrinen Funktion durchgeführt werden. Wenn die bildgebende Hypophysendiagnostik oder Labortests der endokrinen Funktion Auffälligkeiten ergeben, empfiehlt sich eine kurze hochdosierte Corticosteroidtherapie (z. B. mit Dexamethason 4 mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante Ipilimumab-Dosis sollte zudem aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit ist noch unbekannt, ob die Corticosteroidtherapie

die Drüsensfunktion wiederherstellt. Zusätzlich sollte eine geeignete Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Diese kann langfristig erforderlich sein.

Sobald die Symptome und Veränderungen der Laborwerte unter Kontrolle sind und sich eine sichtbare Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten zeigt, kann die Behandlung mit Ipilimumab wieder aufgenommen und das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien, Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz von Grad 2 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie

angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden.

Infusionsreaktionen

Ipilimumab als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab

In klinischen Studien mit Ipilimumab oder Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Ipilimumab-Infusion bzw. die Infusion von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Ipilimumab oder Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie

Folgende, vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3 mg/kg + gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sollten diese Ereignisse schwerwiegend (Grad 3 oder 4) sein, kann eine unverzügliche systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit Ipilimumab ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Hämophagozytische Histiozytose

Hämophagozytische Histiozytose wurde in Verbindung mit der Ipilimumab-Behandlung berichtet. Diese Nebenwirkung sprach meistens gut auf eine Behandlung mit Corticosteroiden an. Die meisten berichteten Fälle sind nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor aufgetreten. Wenn Ipilimumab nach oder in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor gegeben wird, sollte Vorsicht angezeigt sein.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain Barré-Syndrom, myasthenes Syndrom, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient

Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Melanom

Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom und aktiven Gehirnmetastasen waren nicht in die Studie MDX010-20 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit okulärem Melanom waren nicht in die klinische Studie CA184-169 eingeschlossen. Allerdings waren Patienten mit Gehirnmetastasen in diese Studie eingeschlossen, sofern sie frei von neurologischen Symptomen waren, die mit metastatischen Gehirnläsionen zusammenhängen und wenn sie in den letzten 10 Tagen vor Beginn der Ipilimumab-Therapie keine systemische Corticosteroidtherapie benötigten oder erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit okulärem Melanom, aktiven Gehirnmetastasen und vorheriger Therapie mit Ipilimumab waren nicht in die pädiatrische Studie CA184-070 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit okulärem Melanom, aktiven Gehirnmetastasen und vorheriger Therapie mit CTLA-4-, PD-1-, PD-L1- oder CD137-zielorientierten Wirkstoffen waren nicht in die pädiatrische Studie CA184-178 eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Ipilimumab mit Nivolumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens war bei Patienten mit hoher Tumor-PD-L1-Expression ($PD-L1 > 1\%$) bei der Behandlung mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und der Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie ähnlich. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Anwendung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (außer Vitiligo und angemessen kontrollierten endokrinen Fehlfunktionen wie Hypothyreose) sowie Patienten, die eine systemische Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, der die Immunantwort aktiviert (siehe Abschnitt 5.1) und sich störend auf die immunsupprimierende Therapie auswirken kann, was zur Exazerbation der zugrundeliegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstößung führen kann. Ipilimumab sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere

Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte sollte Ipilimumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält pro ml 0,1 mmol (oder 2,30 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-I-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab (3 mg/kg) und Vemurafenib (960 mg zweimal täglich oder 720 mg zweimal täglich) asymptomatische Grad 3 Erhöhungen von Transaminasen (ALT/AST mehr als 5-fach über dem Normwert) und Bilirubin (Gesamtbilirubin mehr als 3-fach über dem Normwert) berichtet. Aufgrund dieser vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

Sequenzielle Anwendung von Vemurafenib

In einer Phase-II-Studie zeigten Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Melanom bei sequenzieller Anwendung von Vemurafenib gefolgt von 10 mg/kg Ipilimumab eine höhere Inzidenz von Grad 3+ Nebenwirkungen der Haut als bei einer alleinigen Ipilimumab-Behandlung. Vorsicht ist angezeigt, wenn Ipilimumab nach einer vorherigen Vemurafenib-Behandlung angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren vor, jedoch keine Langzeitdaten.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten bei Kindern unter 12 Jahren vor. Deswegen sollte Ipilimumab bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter, sind die Ärzte dazu angehalten, in Anbetracht der begrenzten verfügbaren Daten, des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Ipilimumab-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, jeden Patienten sorgfältig individuell einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird.

Eine Wechselwirkungsstudie mit Ipilimumab, angewendet bei Erwachsenen als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel/Carboplatin) wurde bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem Melanom zur Ermittlung der Wechselwirkung mit CYP-Isoenzymen (insbesondere CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 und CYP3A4) durchgeführt. Zwischen Ipilimumab und Paclitaxel/Carboplatin, Dacarbazin oder seinem Metaboliten, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung beobachtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Corticosteroide

Die Verwendung systemischer Corticosteroide vor dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von Ipilimumab beeinträchtigen könnten. Dennoch können systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva nach dem Beginn der Ipilimumab-Therapie eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen

zu behandeln. Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden nach dem Behandlungsbeginn mit Ipilimumab scheint die Wirksamkeit von Ipilimumab nicht zu beeinträchtigen.

Antikoagulantien

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von Ipilimumab zählt (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, die einer gleichzeitigen antikoagulativen Behandlung bedürfen, engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ipilimumab bei Schwangeren vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von YERVOY während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Ipilimumab wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die während der Trächtigkeit behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von IgGs in die humane Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs weisen eine niedrige orale Bioverfügbarkeit auf. Eine signifikante systemische Exposition des Säuglings ist nicht zu erwarten und es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder erwartet. Da jedoch Nebenwirkungen beim gestillten Kind nicht ausgeschlossen werden können, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit YERVOY unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Ipilimumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Ipilimumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

YERVOY hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen, wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Ipilimumab beeinträchtigt zu werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ipilimumab als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.2)

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ipilimumab wurde in einem klinischen Programm zur Untersuchung der Wirkung bei unterschiedlichen Dosierungen und Tumorarten bei ungefähr 10.000 Patienten angewendet. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die unten beschriebenen Daten auf die Exposition gegenüber

Ipilimumab in einer Dosis von 3 mg/kg in klinischen Studien bei Melanomen. In der Phase-III-Studie MDX010-20 (siehe Abschnitt 5.1) erhielten die Patienten im Median 4 Dosen (Bereich 1-4).

Ipilimumab ist am häufigsten mit Nebenwirkungen assoziiert, die aus der erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität resultieren. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Ereignisse, klangen nach Einleitung einer geeigneten Therapie oder Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab wieder ab (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$ der Patienten) Diarrhoe, Ausschlag, Pruritus, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2). Die Behandlung mit *Ipilimumab* wurde bei 10% der Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

b. Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom aufgeführt, die in klinischen Studien (n = 767) mit Ipilimumab 3 mg/kg behandelt wurden.

Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit immunvermittelter Nebenwirkungen bei HLA-A2*0201-positiven Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab behandelt wurden, war vergleichbar mit jenen im gesamten klinischen Programm.

Das Sicherheitsprofil von Ipilimumab 3 mg/kg bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen-II und III (N = 75; behandelt), bei behandlungsnaiven Patienten in zwei retrospektiven Beobachtungsstudien (N = 273 und N = 157) und in der Studie CA184-169 (N = 362) war ähnlich dem bei vorbehandeltem fortgeschrittenem Melanom.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Ipilimumab 3 mg/kg (n = 767)^a

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Sepsis ^b , Septischer Schock ^b , Harnweginfektion, Infektion der Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Tumorschmerzen
Gelegentlich	Paraneoplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Lymphopenie
Gelegentlich	Hämolytische Anämie ^b , Thrombozytopenie, Eosinophilie, Neutropenie
Nicht bekannt	Hämophagozytische Histiozytose ^e
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Hypersensitivität
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypopituitarismus (einschließlich Hypophysitis) ^c , Hypothyreose ^c
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz ^c , Sekundäre Nebenniereninsuffizienz ^d , Hyperthyreose ^c , Hypogonadismus
Selten	Autoimmune Thyroiditis ^d , Thyroiditis ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	verminderter Appetit
Häufig	Dehydratation, Hypokaliämie
Gelegentlich	Hyponatriämie, Alkalose, Hypophosphatämie, Tumorlysesyndrom, Hypokalzämie ^d
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Verwirrtheit
Gelegentlich	Veränderung der psychischen Verfassung, Depression, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom ^{b, c} , Meningitis (aseptisch), zentrale autoimmune Neuropathie (Enzephalitis) ^d , Synkope, kraniale Neuropathie, Gehirnödeme, periphere Neuropathie, Ataxie, Tremor, Myoklonie, Dysarthrie
Selten	Myasthenia gravis ^d
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Augenschmerzen
Gelegentlich	Uveitis ^c , Glaskörperblutung, Iritis ^c , Augenödem ^d , Blepharitis ^d , verminderte Sehschärfe, Fremdkörpergefühl in den Augen, Konjunktivitis
Selten	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom ^e
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Arrhythmie, Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, Hautrötungen, Hitzewallungen
Gelegentlich	Vaskulitis, Angiopathie ^b , periphere Ischämie, orthostatische Hypotonie
Selten	Arteriitis temporalis ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz, akutes respiratorisches Distress-Syndrom ^b , Lungeninfiltration, Lungenödeme, Pneumonitis, allergische Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe ^c , Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis ^{b, c} , Verstopfung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, Schleimhautentzündung ^d

Gelegentlich	Gastrointestinale Perforation ^{b, c} , Dickdarmperforation ^{b, c} , intestinale Perforation ^{b, c} , Peritonitis ^b , Gastroenteritis, Divertikulitis, Pankreatitis, Enterokolitis, Magengeschwür, Dickdarmgeschwür, Ösophagitis, Ileus ^d
Selten	Proktitis ^d
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Leberfunktionsstörungen
Gelegentlich	Leberversagen ^{b, c} , Hepatitis, Hepatomegalie, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag ^c , Pruritus ^c
Häufig	Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Ekzem ^d , Alopezie, Nachtschweiß, trockene Haut
Gelegentlich	Toxische epidermale Nekrolyse ^{b, c} , leukozytoklastische Vaskulitis, Hautabschälung, Veränderung der Haarfarbe ^d
Selten	Erythema multiforme ^d , Psoriasis ^d , Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ^d
Nicht bekannt	Pemphigoid
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Muskelpasmus
Gelegentlich	Rheumatische Polymyalgie, Myositis ^d , Arthritis, Muskelschwäche ^d
Selten	Polymyositis ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Nierenversagen ^b , Glomerulonephritis ^c , autoimmune Nephritis ^d , Nierentubulusazidose, Hämaturie ^d
Selten	Proteinurie ^d
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie
Häufig	Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, grippeähnliche Erkrankung ^d
Gelegentlich	Multiples Organversagen ^{b, c} , systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ^d , infusionsbedingte Reaktionen
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase ^c , erhöhte Aspartat-Aminotransferase ^c , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ^d , erhöhte Bilirubinwerte, Gewichtsabnahme
Gelegentlich	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase ^d , erhöhte Kreatininwerte, Anstieg des thyreotropen Hormons im Blut, Verminderung des Cortisolspiegels, Verminderung des Corticotropinspiegels, erhöhte Lipasewerte ^c , erhöhte Amylase ^c , positive antinukleäre Antikörper ^d , Verminderung des Testosteronspiegels
Selten	Verminderung des thyreotropen Hormons im Blut ^d , Verminderung des Thyroxinspiegels ^d , anomaler Prolaktinspiegel im Blut ^d

^a Die Häufigkeiten wurden aufgrund der zusammengefassten Daten von 9 klinischen Studien kalkuliert, in denen Ipilimumab in einer Dosis von 3 mg/kg beim Melanom untersucht wurde.

^b einschließlich tödlichen Ausgangs.

^c Zusätzliche Informationen zu diesen potenziellen entzündungsbedingten Nebenwirkungen siehe „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4. Die Daten in diesen Abschnitten spiegeln hauptsächlich die Erfahrungen aus der Phase-III-Studie MDX010-20 wider.

^d Daten, die außerhalb der 9 abgeschlossenen klinischen Studien im Melanom generiert wurden, sind bei der Berechnung der Häufigkeiten hinzugefügt worden.

^e Fälle nach Markteinführung (siehe auch Abschnitt 4.4)

Weitere Nebenwirkungen, die nicht in Tabelle 3 aufgeführt sind, wurden bei Patienten in klinischen Studien beim Melanom, die andere Dosen von Ipilimumab (entweder < oder > 3 mg/kg) erhielten, berichtet. Diese zusätzlichen Nebenwirkungen traten, sofern nicht anders vermerkt, mit einer Häufigkeit von < 1% auf: Meningismus, Myokarditis, Perikarderguss, Kardiomyopathie, autoimmune Hepatitis, Erythema nodosum, autoimmune Pankreatitis, Hyperpituitarismus, Hypoparathyroidismus, infektiöse Peritonitis, Episkleritis, Skleritis, Raynaud-Syndrom, palmar-plantares Erythrodysästhesie-

Syndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Sarkoidose, Verminderung des Gonadotropinspiegels, Leukopenie, Polyzythämie, Lymphozytose, okulare Myositis, neurosensorische Hypakusis.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Ipilimumab 3mg/kg in der klinischen Studie CA184-169 (N = 362) übereinstimmend mit dem, welches für Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bekannt ist.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (siehe Abschnitt 4.2)

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wenn Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab angewendet wird, lesen Sie die Fachinformation von Nivolumab bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Für weitere Informationen zu Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung, lesen Sie in der Nivolumab-Fachinformation nach.

Im gepoolten Datensatz von Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg beim Melanom (n = 448) mit einem minimalen Nachbeobachtungszeitraum von 6 bis 28 Monaten waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Hautausschlag (52%), Fatigue (46%), Diarrhoe (43%), Pruritus (36%), Übelkeit (26%), Pyrexie (19%), verminderter Appetit (16%), Hypothyreose (16%), Kolitis (15%), Erbrechen (14%), Arthralgie (13%), Bauchschmerzen (13%), Kopfschmerzen (11%) und Dyspnoe (10%). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

Unter den Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg in der Studie CA209-067 behandelt wurden, trat bei 154/313 (49%) eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 erstmalig während der ersten Kombinationsphase auf. Unter 147 Patienten in dieser Gruppe, die die Behandlung in der Einzelsubstanzphase fortsetzen, trat bei 47 (32%) mindestens eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 während der Einzelsubstanzphase auf.

b. Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus dem zusammengefassten Datensatz für die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg behandelten Patienten (n = 448) stammen. Diese unerwünschten Wirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit geordnet.

Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nach Markteinführung nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg*

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich	Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität
Gelegentlich	Sarkoidose
Nicht bekannt	Abstoßung eines soliden Organtransplantats
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Häufig	Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Thyroiditis
Gelegentlich	Diabetische Ketoazidose ^c , Diabetes mellitus ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	verminderter Appetit
Häufig	Dehydrierung
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hepatitis ^c
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Guillain Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Enzephalitis ^c
Augenerkrankungen	
Häufig	Uveitis, verschwommenes Sehen
Nicht bekannt	Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom ^h
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie) ^{a,d} , Vorhofflimmern, Myokarditis ^{a,f}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis ^{a,c} , Lungenembolie ^a , Husten
Gelegentlich	Pleuraerguss
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Kolitis ^a , Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
Häufig	Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund
Gelegentlich	Darmperforation ^a , Gastritis, Duodenitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag ^e , Juckreiz
Häufig	Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria
Gelegentlich	Psoriasis
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse ^{a,f} , Stevens-Johnson-Syndrom ^f
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen ^g

Gelegentlich	Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Arthritis, Myopathie, Myositis (einschließlich Polymyositis) ^{a,f} , Rhabdomyolyse ^{a,f}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) ^{a,c}
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie
Häufig	Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen
Gelegentlich	Schmerzen in der Brust
Untersuchungen^b	
Sehr häufig	AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie ^c , Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie
Häufig	Hyperkalziämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust

* Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für die ersten 4 Dosen anschließend gefolgt von Nivolumab-Monotherapie bei Melanom.

^a Todesfälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien berichtet

^b Die Häufigkeitsangaben bei den Laborwerten entsprechen dem Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten gekommen ist. Siehe unten („Beschreibung einzelner Nebenwirkungen; Laborwertanomalien“).

^c Lebensbedrohliche Fälle wurden in abgeschlossenen oder laufenden Studien berichtet.

^d Die Häufigkeit von kardialen Nebenwirkungen war unabhängig vom Kausalzusammenhang in der Nivolumab-Gruppe höher als in der Chemotherapiegruppe bei der Population mit nach CTLA4/BRAF-Inhibitor behandeltem metastasiertem Melanom. Die Anzahl der Fälle pro 100 Patientenjahre Exposition war 9,3 gegenüber 0; schwere kardiale Nebenwirkungen wurden bei 4,9% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe beobachtet gegenüber 0 in der Gruppe, die nach Ermessen des Prüfarztes behandelt wurde. Bei der Population mit metastasiertem Melanom ohne Vorbehandlung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Nivolumab-Gruppe niedriger gegenüber der Dacarbazin-Gruppe. Alle kardialen Nebenwirkungen mit Ausnahme von Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachykardie und ventrikuläre Arrhythmie) wurden von den Prüfärzten als nicht zusammenhängend mit Nivolumab betrachtet.

^e Hautausschlag ist ein übergeordneter Begriff, er beinhaltet makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, folliculären Ausschlag, makulären Ausschlag, morbilliformen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, papulösepithelialen Ausschlag, vesikulären Ausschlag, generalisierten Ausschlag, exfoliativer Ausschlag, Dermatitis, Akne-ähnliche Dermatitis, allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, psoriasiforme Dermatitis, Arzneimittelexanthem und Pemphigoid.

^f Auch berichtet in Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes. Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Exposition innerhalb des gesamten Programms.

^g Muskel- und Skelettschmerzen ist ein übergeordneter Begriff, der Folgendes einschließt: Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, Beschwerden im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Wirbelsäulenschmerzen.

^h Ereignis nach Markteinführung (siehe auch Abschnitt 4.4).

c. Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Wenn nicht anders gekennzeichnet, beruhen die Daten bezüglich der Ipilimumab-Monotherapie auf Patienten, die in der Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) entweder Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie (n = 131) oder Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit der Peptid-Vakzine gp100 (n = 380) erhalten haben.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen sind mit einer adäquaten medizinischen Behandlung meist reversibel. Tabelle 5 zeigt den Prozentsatz an Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen bei welchen die Therapie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab dauerhaft abgesetzt werden musste. Außerdem zeigt Tabelle 5 für diejenigen Patienten, bei welchen eine Nebenwirkung auftrat, denjenigen Prozentsatz an Patienten, welche demzufolge mit hochdosierten Corticosteroiden

(mindestens 40 mg Prednison-Äquivalent täglich) behandelt werden mussten. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 5: Immunvermittelte Nebenwirkungen, welche zum dauerhaften Absetzen der Therapie führen oder welche eine Behandlung mit hochdosierten Corticosteroiden nach Dosierungsregime verlangen

	Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg %
Immunvermittelte Nebenwirkung, welche zum dauerhaften Absetzen der Therapie führt	
Pneumonitis	2,0
Kolitis	16
Hepatitis	9
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	1,1
Endokrinopathien	2,7
Haut	0,9
Hypersensibilität/Infusionsbedingte Reaktion	0
Immunvermittelte Nebenwirkung, welche eine Behandlung mit hochdosierten Corticosteroiden verlangt^{a,b}	
Pneumonitis	63
Kolitis	46
Hepatitis	46
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	17
Endokrinopathien	27
Haut	7
Hypersensibilität/Infusionsbedingte Reaktion	6

^a mindestens 40 mg Prednison-Äquivalent täglich

^b Häufigkeit basiert auf der Anzahl an Patienten, bei welchen immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinale Nebenwirkungen assoziiert. Bei < 1% der Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100 erhalten haben, wurden Todesfälle aufgrund von gastrointestinale Perforationen berichtet.

In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden Diarrhoe und Kolitis jeden Schweregrads in 27% bzw. 8% der Fälle berichtet. Die Häufigkeit einer schweren (Grad 3 oder 4) Diarrhoe und einer schweren (Grad 3 oder 4) Kolitis lag jeweils bei 5%. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer schweren oder tödlichen immunvermittelten gastrointestinale Nebenwirkung (Grad 3-5) lag bei 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien war in den meisten Fällen (90%) ein Rückgang der Symptome (definiert als Verbesserung zu leichten [Grad 1] Symptomen oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) vom Beginn der Symptome bis zur Besserung zu verzeichnen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit Anzeichen einer Schleimhautentzündung mit oder ohne Ulzerationen und einer lymphozytischen und neutrophilen Infiltration assoziiert.

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Diarrhoe oder Kolitis 46,7% (209/448). Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) bzw. 0,4% (2/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,2 Monate (Spanne: 0,0-22,6). Bei 186 Patienten (89,4%) kam es zu einer Rückbildung in einer medianen Zeit von 3,0 Wochen (Spanne: 0,1-159,4⁺).

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung 7,8% (35/448). Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) bzw. 0,2% (1/448) der Patienten berichtet. Eine der Grad 3 Pneumonitiden verschlechterte sich über 11 Tage und führte zum Tod des Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,7-12,6). Bei 33 Patienten (94,3%) kam es zu einer Rückbildung in einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 0,3-35,1).

Immunvermittelte Hepatotoxizität

Ipilimumab ist mit einer schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizität assoziiert. Ein tödliches Leberversagen wurde bei < 1% der Patienten unter einer Ipilimumab 3 mg/kg Monotherapie berichtet.

Ein Anstieg der AST und der ALT jeden Schweregrads wurde bei 1% bzw. 2% der Patienten berichtet. Es gab keine Berichte eines schweren (Grad 3 oder 4) Anstiegs der AST oder ALT. Der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten lag zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück. In klinischen Studien zeigten Leberbiopsien von Patienten, die eine immunvermittelte Hepatotoxizität hatten, Anzeichen einer akuten Entzündung (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).

Bei Patienten, die Ipilimumab in einer höheren als der empfohlenen Dosierung zusammen mit Dacarbazin erhielten, traten immunvermittelte Hepatotoxizitäten häufiger auf, als bei Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielten.

Bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Anomalien bei Leberfunktionstests 29,5% (132/448). Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) bzw. 1,8% (8/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,5 Monate (Spanne: 0,0-30,1). Bei 124 Patienten (93,9%) kam es zu einer Rückbildung in einer medianen Zeit von 5,1 Wochen (Spanne: 0,1-106,9).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. Bei < 1% der Patienten, die Ipilimumab in Kombination mit gp100 erhielten, wurde über Todesfälle aufgrund toxischer epidermaler Nekrose (einschließlich SJS) berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Bei Anwendung von Ipilimumab in klinischen Studien und nach Markteinführung wurde in seltenen Fällen Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Nach Markteinführung wurden gelegentliche Fälle von Pemphigoid berichtet.

In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden Hautausschlag und Pruritus jeden Schweregrads bei jeweils 26% der Patienten berichtet. Durch Ipilimumab induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher Nebenwirkungen (Grad 2-5) der Haut betrug im Median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen vom Behandlungsbeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Hautausschlag 65,0% (291/448). Fälle von Grad 2 wurden bei 20,3% (91/448) der Patienten und Fälle von Grad 3 bei 7,6% (34/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 4 oder 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 0,5 Monate (Spanne: 0,0-19,4). Bei 191 Patienten (65,9%) kam es zu einer Rückbildung in einer

medianen Zeit von 11,4 Wochen (Spanne: 0,1-150,1⁺). In seltenen Fällen wurden Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrose (TEN) berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. Bei < 1% der Patienten, die Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100 erhielten, wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls bei < 1% der Patienten, die Ipilimumab in klinischen Studien in höheren Dosen erhielten, berichtet.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen 5,1% (23/448). Fälle vom Schweregrad 2, Grad 3 und Grad 4 wurden bei 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) bzw. 0,7% (3/448) der Patienten berichtet. Es wurden keine Fälle von Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,5-21,8). Bei 21 Patienten (91,3%) kam es zu einer Rückbildung in einer medianen Zeit von 2,1 Wochen (Spanne: 0,1-125,1⁺).

Immunvermittelte Endokrinopathie

In der Gruppe, die Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie erhielt, wurden bei 4% der Patienten Hypopituitarismus jeden Schweregrads berichtet. Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose und Hypothyreose jeden Schweregrads wurden bei jeweils 2% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit eines schweren (Grad 3 oder 4) Hypopituitarismus betrug 3% der Patienten. Es gab keine Berichte einer schweren oder sehr schweren (Grad 3 oder 4) Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose oder Hypothyreose. Der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathie betrug zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathie konnten in der Regel durch Hormonersatztherapie kontrolliert werden.

Bei Patienten, die mit Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg bei Melanom behandelt wurden, war die Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen 25,2% (113/448). Schilddrüsenerkrankungen mit dem Schweregrad 2 und 3 wurden bei 14,5% (65/448) bzw. 1,3% (6/448) der Patienten berichtet. Hypophysitis (einschließlich lymphozytische Hypophysitis) von Grad 2 und Grad 3 wurde bei 5,8% (26/448) bzw. 2,0% (9/448) der Patienten berichtet. Hypophyseninsuffizienz von Grad 2 und 3 wurde bei 0,4% (2/448) bzw. 0,7% (3/448) der Patienten berichtet. Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz) von Grad 2, Grad 3 und Grad 4 wurde bei 1,6% (7/448) bzw. 1,3% (6/448) bzw. 0,2% (1/448) der Patienten berichtet. Diabetes mellitus vom Schweregrad 1, 2, 3 und 4 sowie diabetische Ketoazidose vom Schweregrad 4 traten jeweils bei 0,2% (1/448) der Patienten auf. Es wurden keine Endokrinopathien vom Grad 5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,9 Monate (Spanne: 0,0-28,1). Bei 64 Patienten (45,4%) kam es zu einer Rückbildung. Die Zeit bis zum Auftreten der Rückbildung betrug 0,4 - 155,4⁺ Wochen.

Infusionsreaktionen

Die Häufigkeit von Hypersensibilität/Infusionsbedingte Reaktion bei Patienten, welche mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg behandelt wurden, betrug 3,8% (17/448), wobei alle Fälle vom Schweregrad 1 oder 2 waren. Fälle vom Schweregrad 2 wurden in 2,2% (10/448) der Patienten beobachtet. Es wurden keine Fälle von Grad 3-5 berichtet.

Immunogenität

Weniger als 3% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die in klinischen Studien der Phasen-II und III Ipilimumab erhielten, entwickelten Antikörper gegen Ipilimumab. Keiner zeigte infusionsbedingte Überempfindlichkeiten, Reaktionen an der Applikationsstelle oder anaphylaktische Reaktionen. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Ipilimumab entdeckt. Insgesamt

wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Antikörperentwicklung und Nebenwirkungen beobachtet.

Von denjenigen Patienten welche mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab behandelt wurden und bei welchen das Vorhandensein von Anti-Ipilimumab-Antikörpern auswertbar war, wurden 8,4% positiv auf bei der Behandlung neu auftretende Anti-Ipilimumab-Antikörper getestet wovon 0,3% der Tests positiv für neutralisierende Antikörper ausfielen.

Die Clearance von Ipilimumab veränderte sich nicht wenn nach der Therapie mit Ipilimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab Anti-Ipilimumab-Antikörper auftraten. In der Kombinationstherapie gab es in Gegenwart von Ipilimumab-Antikörpern keine Anzeichen für einen Wirksamkeitsverlust oder ein verändertes Toxizitätsprofil.

Laborwertanomalien unter Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Der Anteil der Patienten, bei denen es unter der Kombinationstherapie von Nivolumab 1 mg/kg mit Ipilimumab 3 mg/kg beim Melanom zu einer Verschlechterung der Laborwertanomalien auf Grad 3 oder 4 gegenüber dem Ausgangswert kam, war 2,8% für Anämie (alle Grad 3), 1,2% für Thrombozytopenie, 0,5% für Leukopenie, 6,7% für Lymphozytopenie, 0,7% für Neutropenie, 4,3% für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 12,4% für AST-Anstieg, 15,3% für ALT-Anstieg, 1,2% für Anstieg des Gesamtbilirubins, 2,4% für Kreatininanstieg, 5,3% für Hyperglykämie, 8,7% für Amylase-Anstieg, 19,5% für Lipase-Anstieg, 1,2% für Hypokalziämie 0,2% für jeweils Hypernatriämie und Hyperkalziämie, 0,5% für Hyperkaliämie, 0,3% für Hypermagnesiämie, 4,8% für Hypokaliämie und 9,5% für Hyponatriämie.

d. Kinder und Jugendliche

Es wurden keine neuen Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter berichtet.

In der Studie CA184-070 wurden keine immunvermittelten Nebenwirkungen (irAR) von \geq Grad 3 für den einen Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter berichtet, der mit Ipilimumab 3 mg/kg behandelt wurde. Bei 2 (25,0%) der 8 Patienten, die mit 5 mg/kg behandelt wurden und bei 1 (11,1%) der 9 Patienten, die mit 10 mg/kg behandelt wurden, wurden Grad 3–4 Ereignisse berichtet. Keines der Ereignisse verlief tödlich. Die Art der immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) waren konsistent mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Am häufigsten wurden Ereignisse von irARs über alle Gruppen verteilt in den Kategorien gastrointestinal (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] und 44,4% [10 mg/kg]), Leberfunktion (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) und Haut (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) berichtet. Es wurden keine neuen oder unerwarteten irARs in dieser Studie beobachtet. Es gab offenkundig keine Unterschiede im Spektrum der irARs bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen.

In der Studie CA184-178 wurden keine neuen oder unerwarteten irARs beobachtet und die berichteten irARs waren in der Häufigkeit, Intensität und dem betroffenen Organ dem ähnlich, was in Studien mit erwachsenen Patienten berichtet wurde. 2 Patienten in der 10 mg/kg Gruppe erlitten Hyperglykämie, eine endokrine irAR, von Grad 1 und Grad 3, während der Studie. Weitere endokrine Abweichungen wurden nicht berichtet.

Eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter sowie bei erwachsenen Patienten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6:**Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach bis zu 4 Dosen von 3, 5 und 10 mg/kg, alle behandelten Patienten**

	Anzahl der Patienten (%)						
	Alter ≥12 bis 21 Jahre			Alter 12 bis <18 Jahre		Erwachsene	
	Fortgeschrittenes Melanom und Nicht-Melanom solide Tumore			Fortgeschrittenes Melanom		Fortgeschrittenes Melanom	
CA184-070			CA184-178		CA184-004/-007/-022 gepoolt		CA184-008/-022 gepoolt
	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
Alle Todesfälle, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Behandlungsbezogene Todesfälle, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Schwere Nebenwirkungen (SAEs), n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Schwere Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Nebenwirkungen, die zum Abbrechen der Studienmedikation geführt haben, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen, die zum Abbrechen der Studienmedikation geführt haben, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs), n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Nebenwirkung, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen, 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 für CA184070, v.19.0 für CA184-178 und V.12.1 für den Sicherheitspool für Erwachsene (Adult Safety Pool). NA = nicht bewertet (not assessed)

Die berichteten Todesfälle bei Erwachsenen in dieser Tabelle ereigneten sich innerhalb von 70 Tagen nach der letzten Dosis, unabhängig von der Beziehung. Todesfälle bei pädiatrischen Patienten sind solche, bei denen Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis beobachtet wurden, mit Ausnahme von "Alle Todesfälle", die >30 Tage nach der letzten Dosis eingetreten sind. In der Studie CA184-178 wurden Todesfälle mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis gemeldet.

Die Zuordnung zu Ipilimumab wurde für CA184-178 und dem Adult Safety Pool als möglich, wahrscheinlich, eindeutig oder fehlend gemeldet und steht für CA184-070 in Zusammenhang oder fehlt.

Abkürzungen: SAEs = schwere Nebenwirkungen (serious adverse events); AEs = Nebenwirkungen (adverse events); irAEs = immunvermittelte Nebenwirkungen (immune-related adverse events)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuseigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Ipilimumab wurde nicht bestimmt. In klinischen Studien erhielten Patienten bis zu 20 mg/kg ohne erkennbare toxische Wirkung.

Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper ATC-Code: L01XC11

Wirkmechanismus

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Melanomen, die Ipilimumab erhielten, stieg die mittlere absolute periphere Lymphozytenzahl (ALC) im peripheren Blut während der gesamten Induktionsphase an. In Phase-II-Studien erfolgte dieser Anstieg dosisabhängig. In der Studie MDX010-20 (siehe Abschnitt 5.1) ließ Ipilimumab 3 mg/kg mit oder ohne gp100 die ALC während der gesamten Induktionsphase ansteigen, während in der Kontrollgruppe mit Patienten, die nur gp100-Peptid-Vakzine allein erhielten, keine signifikante Veränderung der ALC zu beobachten war.

Im peripheren Blut der Patienten mit Melanom wurde nach der Behandlung mit Ipilimumab, gemäß dem Wirkungsmechanismus, ein mittlerer Anstieg im Prozentsatz der aktivierten HLA-DR+, CD4+ und CD8+ T-Zellen beobachtet. Außerdem wurde nach der Behandlung mit Ipilimumab ein mittlerer Anstieg des Prozentsatzes der zentralen Gedächtnis- (CCR7+ CD45RA-) CD4+ und CD8+ T-Zellen und ein geringerer, aber dennoch signifikanter mittlerer Anstieg im Prozentsatz der Effektor-Gedächtnis- (CCR7- CD45RA-) CD8+ T-Zellen beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab

Weitere Informationen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit im Zusammenhang mit den Dosierungsempfehlungen von Nivolumab als Monotherapie nach der Kombinationstherapie mit Ipilimumab, finden Sie in der Fachinformation zu Nivolumab.

Klinische Studien

Der Gesamtüberlebensvorteil von Ipilimumab in der empfohlenen Dosis von 3 mg/kg bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom wurde in einer Phase-III-Studie (MDX010-20) gezeigt. Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom, aktiven Gehirnmetastasen, humanem Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis B und Hepatitis C waren nicht in die klinische Studie MDX010-20 eingeschlossen. Von klinischen Studien ausgeschlossen waren auch Patienten mit einem ECOG Performance-Status > 1 und Mukosamelanom. Ausgeschlossen aus den klinischen Studien waren auch Patienten ohne Lebermetastasen, die eine Ausgangs-AST > 2,5 x ULN aufwiesen, Patienten mit Lebermetastasen, die eine Ausgangs-AST > 5 x ULN aufwiesen und Patienten mit einem Gesamtbilirubin \geq 3 x ULN als Ausgangswert.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte: siehe auch Abschnitt 4.4.

MDX010-20

Für diese doppelblinde Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom rekrutiert, die zuvor bereits nach Schemata behandelt worden waren, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthielten: IL-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin oder Carboplatin. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1:1 randomisiert und mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit einer experimentellen gp100-Peptid-Vakzine (gp100), mit Ipilimumab 3 mg/kg als Monotherapie oder mit gp100 allein behandelt. Alle Patienten in dieser Studie waren vom Typ HLA-A2*0201; dieser HLA-Typ unterstützt die Immunpräsentation von gp100.

Patienten wurden unabhängig von ihrem B-RAF-Mutationsstatus zu Therapiebeginn eingeschlossen.

Die Patienten erhielten Ipilimumab je nach Verträglichkeit alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionstherapie). Patienten mit erkennbarem Anstieg der Tumorlast vor Abschluss der Induktionsphase blieben bei gegebener Verträglichkeit weiter in der Induktionstherapie, sofern ihr Performance-Status gut war. Die Untersuchung des Tumoransprechens auf Ipilimumab wurde ungefähr in Woche 12, nach Abschluss der Induktionstherapie, durchgeführt.

Eine weitere zusätzliche Behandlung mit Ipilimumab (erneute Behandlung) wurde Patienten angeboten, bei denen es nach anfänglichem klinischem Ansprechen (PR oder CR) oder nach einer Stabilisierung der Erkrankung (SD, gemäß modifizierten WHO-Kriterien) zu einem Fortschreiten der Erkrankung mehr als 3 Monate nach der ersten Untersuchung des Tumors kam. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) in der Ipilimumab+ gp100-Gruppe im Vergleich zur gp100-Gruppe. Wichtige sekundäre Endpunkte waren OS in der Ipilimumab+ gp100-Gruppe im Vergleich zur Ipilimumab Monotherapie-Gruppe und in der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe im Vergleich zur gp100-Gruppe.

Insgesamt wurden 676 Patienten randomisiert: 137 für die Ipilimumab-Monotherapie, 403 für die Behandlung mit Ipilimumab + gp100 und 136 für die Behandlung mit gp100 allein. Die Mehrzahl der Patienten erhielt während der Induktionsphase alle 4 Dosen. 32 Patienten wurden erneut behandelt: 8 Patienten in der Ipilimumab-Monotherapie-Gruppe, 23 Patienten in der Ipilimumab + gp100-Gruppe und 1 Patient in der gp100-Gruppe. Die Beobachtungszeit betrug bis zu 55 Monate. Die klinischen Ausgangsmerkmale waren in allen Behandlungsgruppen gut ausgewogen. Das Medianalter lag bei 57 Jahren. Die Mehrzahl (71-73%) der Patienten befand sich im Krankheitsstadium M1c, und 37-40% der Patienten wiesen zu Beginn einen erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert auf. Insgesamt waren 77 Patienten früher bereits wegen Gehirnmetastasen behandelt worden.

Die Ipilimumab-Studiengruppen zeigten gegenüber der gp100-Kontrollgruppe in Bezug auf das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil. Die Hazard Ratio (HR) für den Vergleich des

Gesamtüberlebens zwischen der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe und der gp100-Gruppe lag bei 0,66 (95% CI: 0,51-0,87; $p = 0,0026$).

In einer Subgruppenanalyse war der Gesamtüberlebensvorteil in den meisten Subgruppen (Status der Metastasierung, Interleukin-2-Vortherapie, LDH zu Therapiebeginn, Alter, Geschlecht und Art und Häufigkeit der Vorbehandlung) konsistent. Jedoch sind die Daten für Frauen über 50 Jahre, die einen Vorteil von Ipilimumab für das Gesamtüberleben zeigen, limitiert. Da Subgruppenanalysen immer nur eine sehr kleine Anzahl von Patienten einschließen, lassen sich keine endgültigen Schlüsse aus diesen Daten ziehen.

Die medianen und geschätzten Überlebensraten nach 1 und 2 Jahren sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Gesamtüberleben in MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Median Monate (95% CI)	10 Monate (8,0-13,8)	6 Monate (5,5-8,7)
Überlebensrate nach 1 Jahr % (95% CI)	46% (37,0-54,1)	25% (18,1-32,9)
Überlebensrate nach 2 Jahren % (95% CI)	24% (16,0-31,5)	14% (8,0-20,0)

^a gp100-Peptid-Vakzine ist eine experimentelle Kontrolle.

In der Ipilimumab 3 mg/kg Monotherapie-Gruppe lag das Gesamtüberleben für Patienten mit SD (stable disease) bzw. PD (progressive disease) im Median bei 22 Monaten bzw. 8 Monaten. Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Mediane für die Patienten mit CR (complete response) bzw. PR (partial response) noch nicht erreicht.

Bei Patienten mit erneuter Behandlung lag die Best Overall Response Rate (BORR) bei 38% (3/8 Patienten) in der Ipilimumab Monotherapie-Gruppe und 0% in der gp100-Gruppe. Die Disease Control Rate (DCR, definiert als CR + PR + SD) lag bei 75% (6/8 Patienten) und 0%. Da diese Analysen auf der Basis einer sehr kleinen Patientenzahl gemacht wurden, lassen sich hieraus keine endgültigen Schlüsse für die Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Ipilimumab ziehen.

Das Einsetzen oder die Aufrechterhaltung der klinischen Aktivität nach Behandlung mit Ipilimumab war mit oder ohne Einsatz systemischer Corticosteroide ähnlich.

CA184-169

Eine doppelblinde Phase-III-Studie, in welcher Patienten mit vorbehandeltem oder nicht-vorbehandeltem Stadium-III oder Stadium-IV-Melanom eingeschlossen waren. Insgesamt wurden 727 Patienten randomisiert, 362 um Ipilimumab 3 mg/kg zu erhalten und 365 um Ipilimumab 10 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Dosen zu erhalten. In der Ipilimumab 10 mg/kg Gruppe betrug das mediane OS (95% CI) 16 Monate (11,63; 17,84) und in der Ipilimumab 3 mg/kg Gruppe betrug das mediane OS (95% CI) 12 Monate (9,86; 13,27). Das Gesamtüberleben verglichen zwischen der Ipilimumab 10 mg/kg und 3 mg/kg Gruppe zeigte ein HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; P-Wert = 0,04). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) zwischen der 10 mg/kg und der 3 mg/kg Gruppe gesehen. (HR 0,89 mit einem 95% CI von 0,76; 1,04 und Log-Rank-Test P-Wert = 0,1548). BORR war ähnlich in der 10 mg/kg und 3 mg/kg Gruppe. BORR betrug in der 10 mg/kg Gruppe 15,3% (95% CI: 11,8; 19,5) und in der 3 mg/kg Gruppe 12,2% (95% CI: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg war mit höheren Nebenwirkungsraten verbunden als die 3-mg/kg-Dosis. Die Häufigkeiten von schwerwiegenden Nebenwirkungen betragen in der 10 mg/kg Gruppe 37% und in der 3 mg/kg Gruppe 18%. Die 3 häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (10,7% vs. 5,5%), Kolitis (8,0% vs 3,0%) und Hypophysitis (4,4% vs 1,9%). Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch haben, traten mit 31% in der 10 mg/kg

und mit 19% in der 3 mg/kg Gruppe auf. Nebenwirkungen, die zum Tod führten, traten bei 4 beziehungsweise 2 Patienten auf.

In der empfohlenen Dosierung von 3 mg/kg war das mediane OS in der Subgruppe von Frauen ≥ 50 Jahre ähnlich verglichen mit dem der Gesamtpopulation: (11,40 vs. 11,53 Monate). Das mediane OS in der Subgruppe mit Gehirnmetastasen betrug zu Beginn 5,67 Monate bei der empfohlenen Dosis von 3 mg/kg.

Andere Studien

Das Gesamtüberleben bei Ipilimumab 3 mg/kg Monotherapie bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen-II und III (N = 78; randomisiert), und bei behandlungsnaiven Patienten in zwei retrospektiven Beobachtungsstudien (N = 273 und N = 157) war weitgehend konsistent. 12,1% und 33,1% der Patienten, die in die beiden Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, hatten bei der Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms Hirnmetastasen. Medianes OS und geschätzte 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 4-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 8 dargestellt. Die bezifferten 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten bei chemotherapienaiven Patienten aus klinischen Studien der Phasen-II und III waren 54,1% (95% CI: 42,5-65,6), 31,6% (95% CI: 20,7-42,9) und 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4).

Tabelle 8: Gesamtüberleben in Beobachtungsstudien

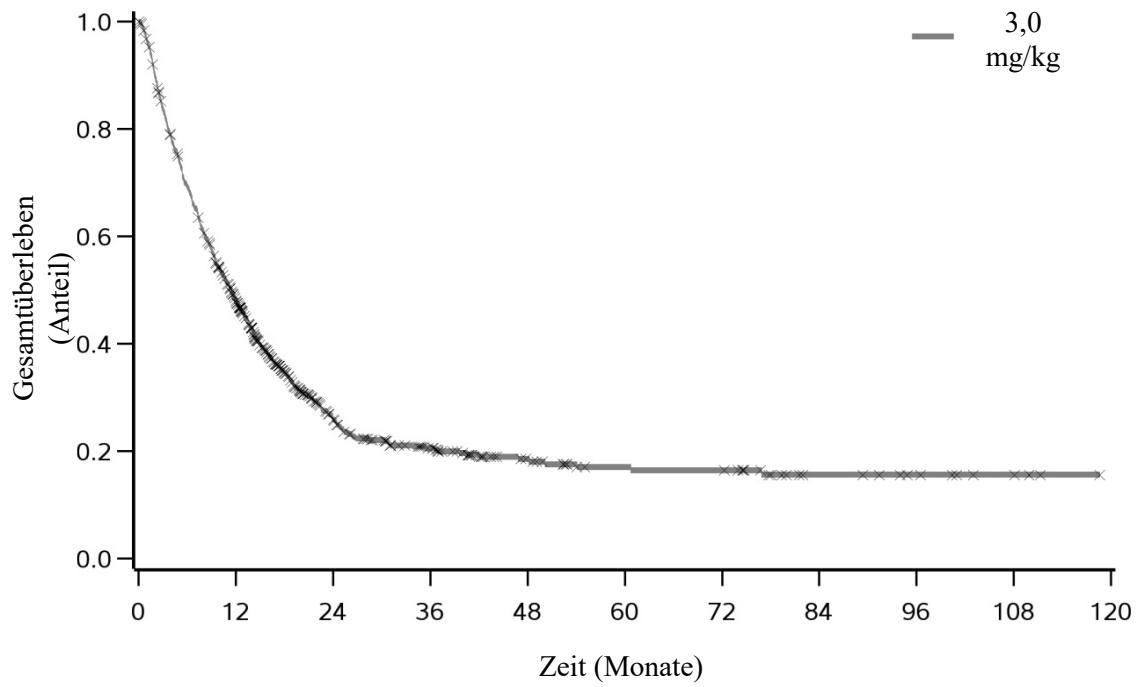
	CA184-338 n= 273	CA184-332 n= 157
Medianes OS (95% CI)	14 Monate (12,8; 18,7)	10 Monate 7,0 (12,8)
Überlebensrate nach 1 Jahr % (95% CI)	59% (52,5; 64,3)	44% (35,5; 51,4)
Überlebensrate nach 2 Jahren % (95% CI)	39% (33,1; 44,8)	26% (18,9; 33,3)
Überlebensrate nach 3 Jahren % (95% CI)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
Überlebensrate nach 4 Jahren % (95% CI)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

Patienten mit Hirnmetastasen in der Studie CA184-332 hatten ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 7 Monaten (95% CI: 5,06 - 12,81) und Patienten ohne Hirnmetastasen hatten ein medianes OS von 14,1 Monaten (95% CI: 9,96-Nicht geschätzt).

Patienten mit Hirnmetastasen in der Studie CA184-338 hatten ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 6,3 Monaten (95% CI: 3,2 - 12,0) und Patienten ohne Hirnmetastasen hatten ein medianes OS von 17,7 Monaten (95% CI: 13,6 – 12,1).

Der Langzeitüberlebensvorteil der Behandlung mit Ipilimumab (bei 3mg/kg) wurde in einer gepoolten Analyse von Gesamtüberlebensdaten aus klinischen Studien bei behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nachgewiesen (N = 965). Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zeigte ein Plateau ab etwa dem Jahr 3 (OS-Rate = 21% [95% CI: 17-24]), das sich bei einigen Patienten bis in das Jahr 10 erstreckte (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Gesamtüberleben unter Ipilimumab 3 mg/kg - gepoolte Analyse



Anzahl unter Risiko											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Randomisierte Phase-III-Studie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab oder Nivolumab als Monotherapie im Vergleich gegen Ipilimumab als Monotherapie (CA209-067)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg, Nivolumab 3 mg/kg vs. Ipilimumab-Monotherapie 3 mg/kg zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms wurden in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CA209-067) untersucht. Die Unterschiede zwischen den beiden Nivolumab-enthaltenden Gruppen wurden deskriptiv untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit bestätigtem nicht resezierbaren Melanom im Stadium III oder IV eingeschlossen. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance-Status 0 oder 1 haben. Es wurden Patienten eingeschlossen die bisher keine systemischen Vortherapien zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms erhalten haben. Adjuvante oder neoadjuvante Vortherapie war erlaubt, wenn diese mindestens 6 Wochen vor Einschluss in die Studie abgeschlossen worden war. Patienten mit akuter Autoimmunerkrankung, okulärem/uvealem Melanom, aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

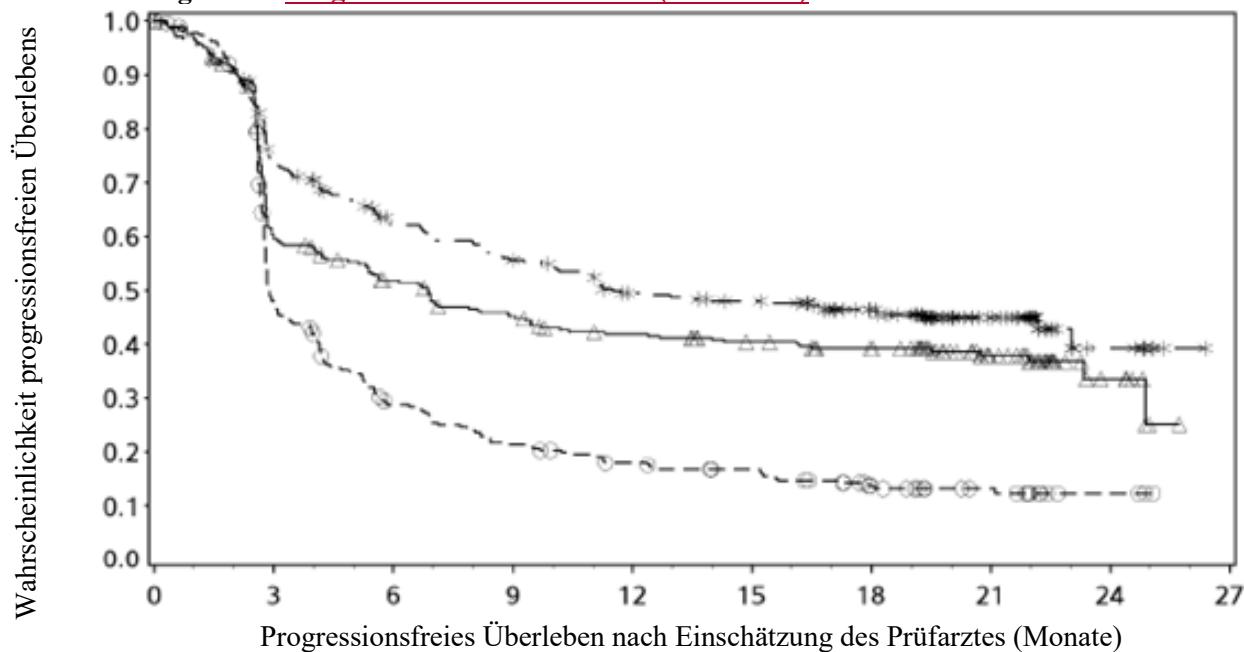
Insgesamt wurden 945 Patienten entweder für Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (n = 314), Nivolumab als Monotherapie (n = 316) oder Ipilimumab als Monotherapie (n = 315) randomisiert. Patienten im Kombinationsarm erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht über 60 Minuten und Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht über 90 Minuten jeweils als intravenös verabreichte Infusion alle 3 Wochen für die ersten vier Gaben, gefolgt von Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als Monotherapie alle 2 Wochen. Patienten im Nivolumab-Monotherapie-Arm erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Patienten im Vergleichsarm erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht und Placebo für Nivolumab als intravenöse Infusion alle 3 Wochen für 4 Gaben und anschließend Placebo alle 2 Wochen. Die Randomisierung wurde mittels PD-L1-Expressionsstatus stratifiziert ($\geq 5\%$ gegenüber $\leq 5\%$ Expression auf der Tumorzellmembran), BRAF-Status und M-Stadium gemäß der Einstufung des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr vertragen wurde. Tumorbeurteilungen wurden zum ersten Mal 12 Wochen nach Randomisierung und dann im ersten Jahr alle 6 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Die

koprimären Wirksamkeitskriterien waren das progressionsfreie Überleben (progression free survival = PFS) sowie Gesamtüberleben (Overall Survival = OS). Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren die objektive Ansprechraten (objective response rate = ORR) und die Dauer des Ansprechens.

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren ähnlich verteilt. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Spanne: 18-90), 65% waren Männer und 97% waren weiß. Der ECOG-Performance-Status war 0 bei 73% der Patienten und 1 bei 27% der Patienten. 93% der Patienten hatten einen Krankheitsstatus von IV gemäß AJCC, 58% hatten einen Krankheitsstatus von M1c bei Studienbeginn. 22% der Patienten hatten eine adjuvante Vortherapie erhalten. 32% der Patienten hatten ein BRAF-Mutations-positives Melanom und 26,5% der Patienten hatten eine PD-L1-Expression in der Tumorzellmembran von $\geq 5\%$. 4% der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und 36% der Patienten hatten zu Studienbeginn einen LDH-Ausgangsspiegel über dem oberen Normbereich (ULN). Bei den Patienten mit quantifizierbarer Tumor-PD-L1-Expression war die Verteilung der Patienten zwischen den 3 Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Tumor-PD-L1-Expression wurde mittels PD-L1-IHC-28-8-PharmDx-Assay ermittelt.

Die PFS-Ergebnisse (mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten) sind in Abbildung 2 dargestellt (gesamte randomisierte Population), Abbildung 3 zeigt einen Tumor-PD-L1-5%-Cut-off und Abbildung 4 einen Tumor-PD-L1-1%-Cut-off.

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (CA209067)



Anzahl Patienten unter Risiko

Nivolumab + Ipilimumab

Monat	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
0	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
12	161	111	87	74	63	54	43	22	4	0
24	111	74	54	43	34	27	19	9	2	0
36	74	43	34	27	19	14	10	5	1	0
48	43	27	14	10	7	5	3	1	0	0
60	27	14	7	5	3	2	1	0	0	0

Nivolumab

Monat	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
0	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
12	161	111	87	74	63	54	43	22	4	0
24	111	74	54	43	34	27	19	9	2	0
36	74	43	34	27	19	14	10	5	1	0
48	43	27	14	10	7	5	3	1	0	0
60	27	14	7	5	3	2	1	0	0	0

Ipilimumab

Monat	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0
0	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0
12	161	111	87	74	63	54	43	22	4	0
24	111	74	54	43	34	27	19	9	2	0
36	74	43	34	27	19	14	10	5	1	0
48	43	27	14	10	7	5	3	1	0	0
60	27	14	7	5	3	2	1	0	0	0

-----*----- Nivolumab + Ipilimumab (Ereignisse: 161/314), Median und 95% CI: 11,50 (8,90; 22,18).

-----Δ----- Nivolumab (Ereignisse: 183/316), Median und 95% CI: 6,87 (4,34; 9,46).

-----○----- Ipilimumab (Ereignisse: 245/315), Median und 95% CI: 2,89 (2,79; 3,42).

PFS Rate nach 12 Monaten und 95% CI: 49% (44; 55)

PFS Rate nach 12 Monaten und 95% CI: 42% (36; 47)

PFS Rate nach 12 Monaten und 95% CI: 18% (14; 23)

Nivolumab + Ipilimumab vs. Ipilimumab (primäre Analyse) - HR (99,5% CI): 0,42 (0,32; 0,56); p-Wert: < 0,0001

Nivolumab vs. Ipilimumab (primäre Analyse) - HR (99,5% CI): 0,55 (0,42; 0,73); p-Wert: < 0,0001

Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab (deskriptive Analyse) - HR (95% CI): 0,76 (0,62 ; 0,95)

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben bei PD-L1-Expression: 5% Cut off (CA209067)

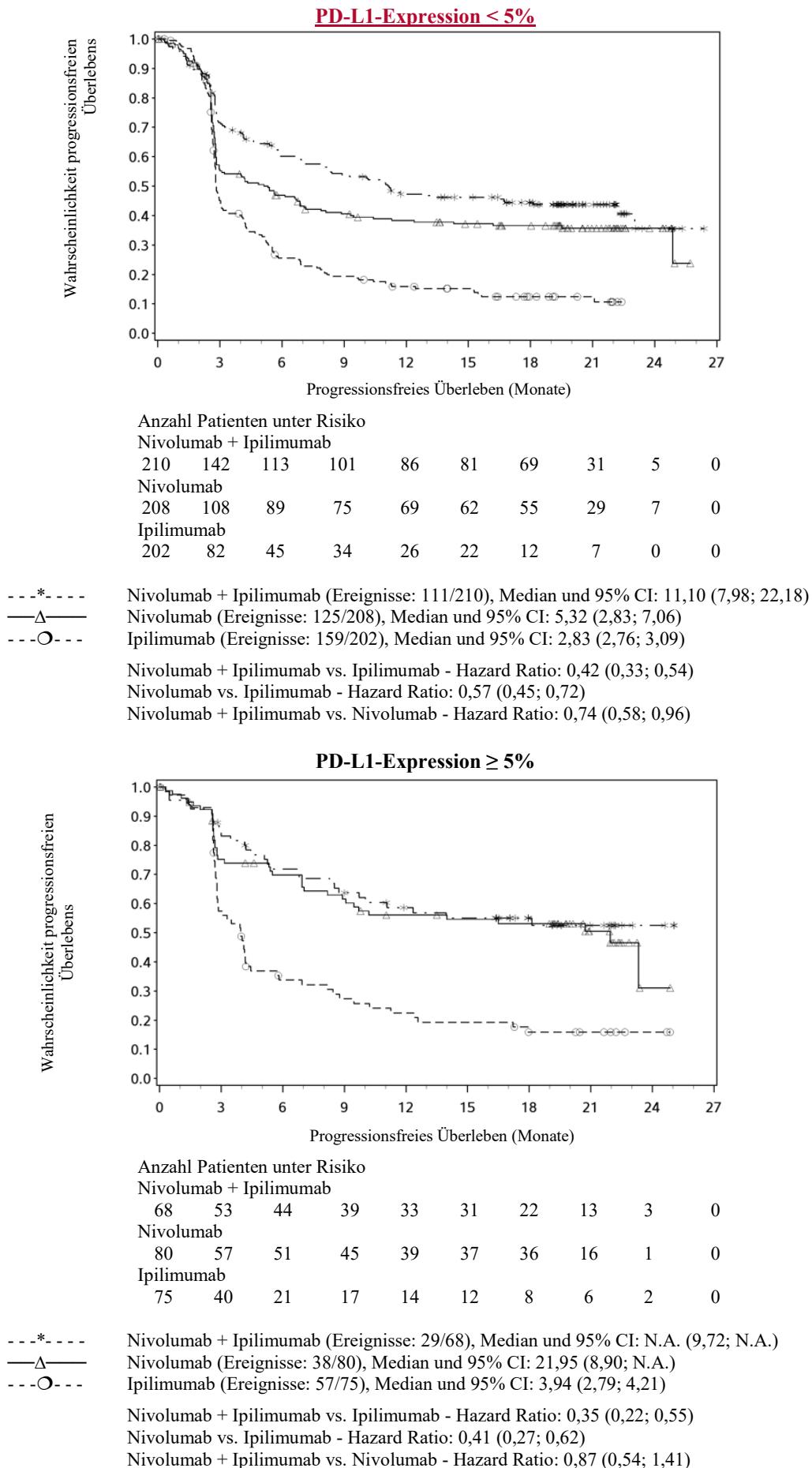
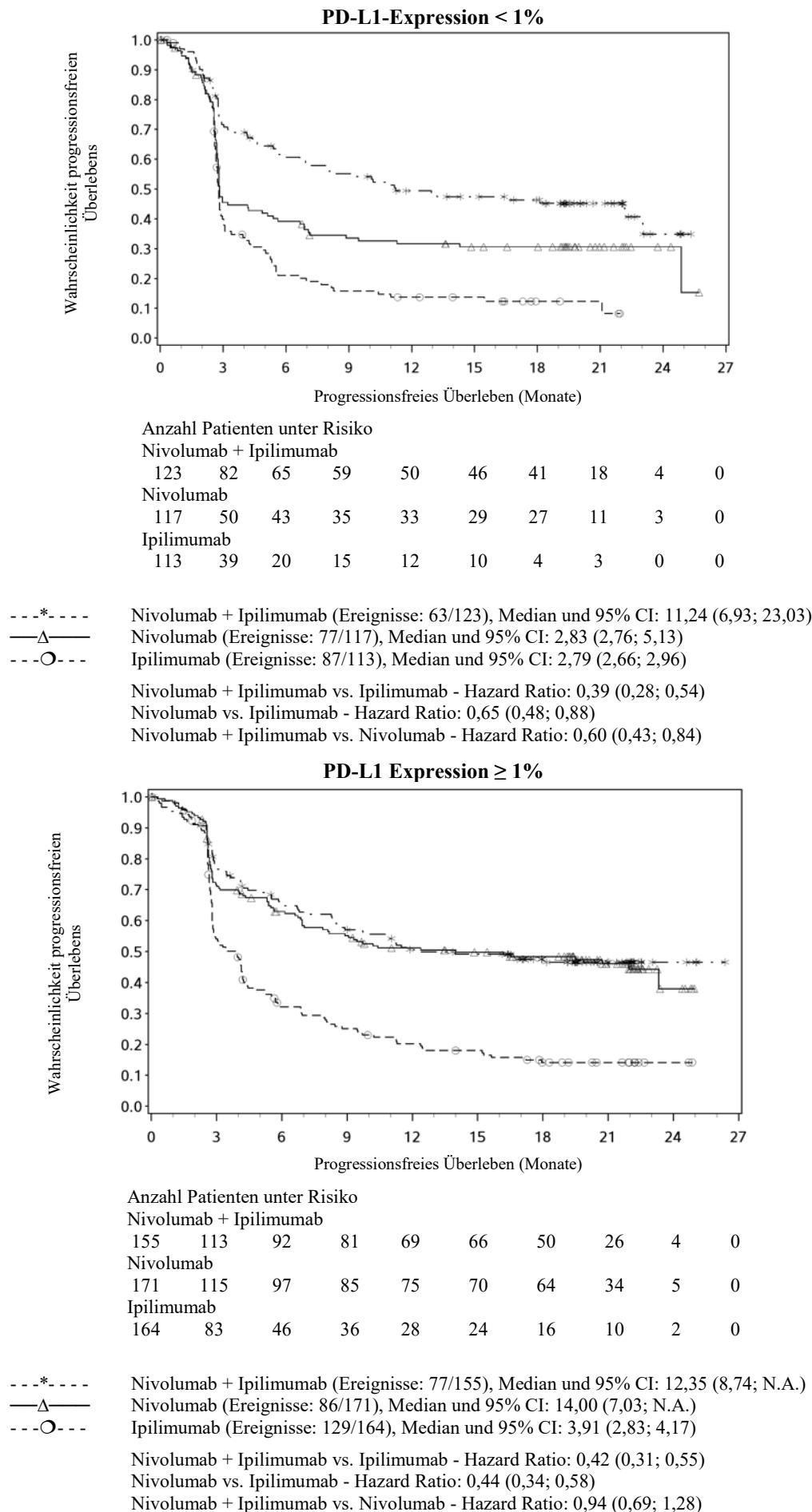


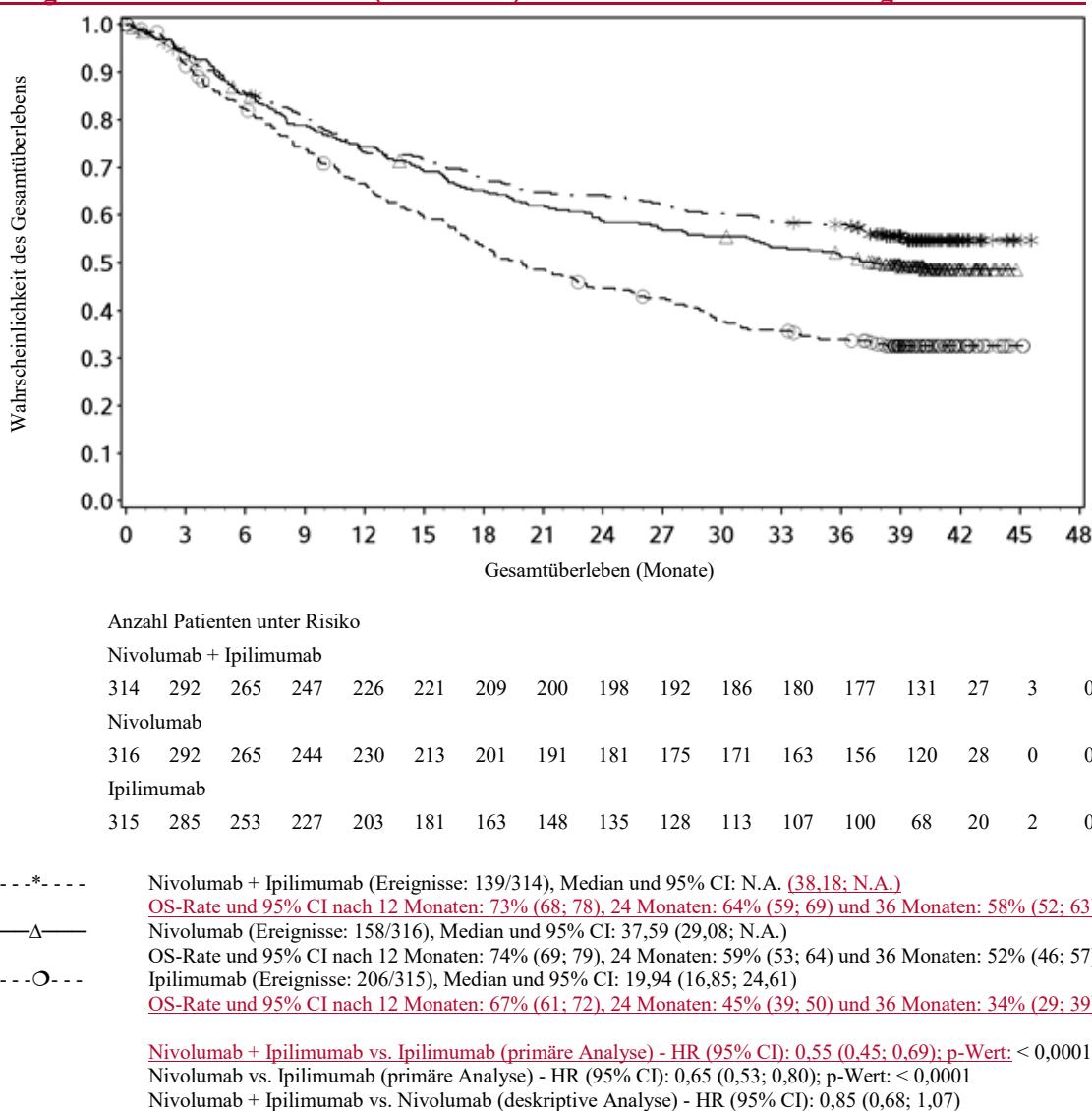
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben bei PD-L1-Expression: 1% Cut off (CA209-067)



Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten eine minimale Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten erreicht hatten. Die OS-Ergebnisse einer zusätzlichen Analyse nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten waren konsistent mit den Ergebnissen der ursprünglichen Analyse. Die OS-Ergebnisse dieser Nachbeobachtungsanalyse sind in Abbildung 5 (alle randomisierten Populationen), Abbildung 6 (Tumor-PD-L1 1% Cut off) und Tabelle 9 (Tumor-PD-L1 5% Cut off) dargestellt.

Die OS-Analyse war nicht darauf ausgerichtet, die nachfolgend erhaltenen Therapien zu erfassen. Anschließende systemische Therapien erhielten 31,8% der Patienten, die die Kombination erhalten hatten, 44,3% der Nivolumab-Monotherapie-Patienten und 62,2% der Ipilimumab-Patienten. Anschließende Immuntherapien (einschließlich Anti-PD1-Therapie, Anti-CTLA-4-Antikörper oder andere Immuntherapien) erhielten 14,6% der Patienten, die die Kombination erhalten hatten, 29,1% der Nivolumab-Monotherapie-Patienten und 44,1% der Ipilimumab-Patienten.

Abbildung 5 Gesamtüberleben (CA209067) - Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate



**Abbildung 6: Gesamtüberleben nach PD-L1-Expression: 1% Cut off (CA209067) -
Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate**

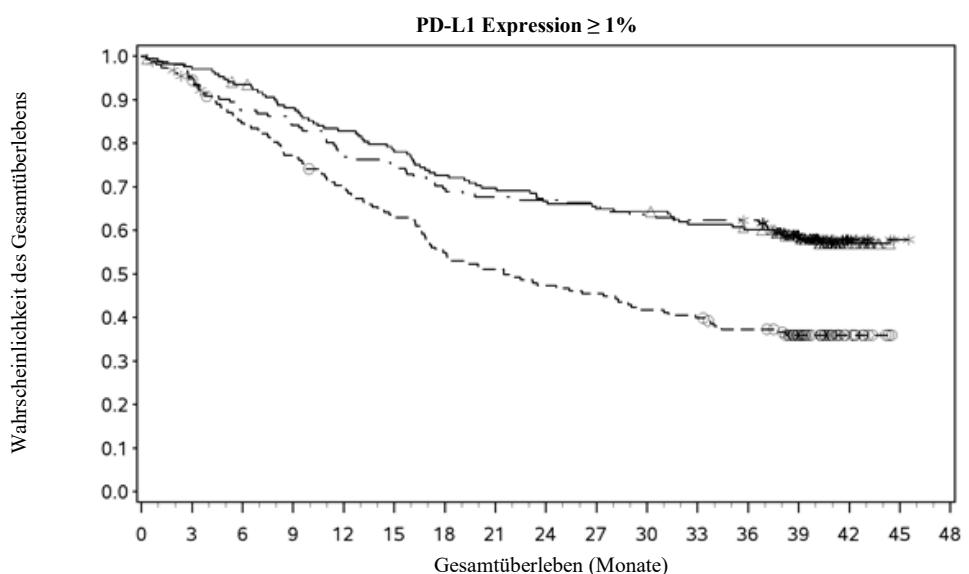
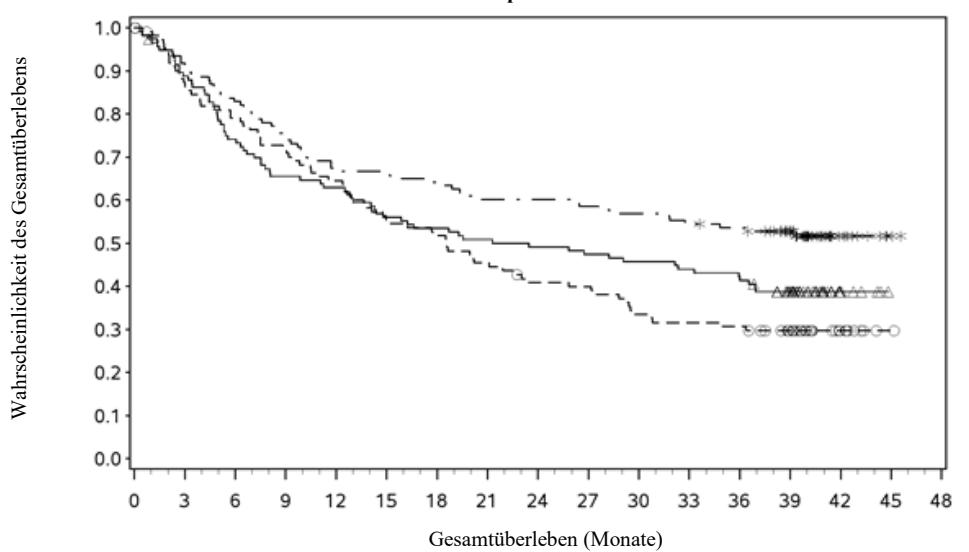


Tabelle 9: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens nach PD-L1-Expression: 5% Cut off - CA209067 - Minimale Nachbeobachtungszeit 36 Monate

<u>Tumor PD-L1- Expression</u>	<u>N</u>	<u>Nivolumab + Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>	<u>N</u>	<u>Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>	<u>Hazard Ratio (95% CI)</u>
<5%	<u>210</u>	<u>NR (32,72; NR)</u>	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	<u>68</u>	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		<u>Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>		<u>Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>	<u>Hazard Ratio (95% CI)</u>
<5%	<u>208</u>	NR (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		<u>Nivolumab + Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>		<u>Ipilimumab Medianes OS (95% CI)</u>	<u>Hazard Ratio (95% CI)</u>
<5%	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = nicht erreicht

Minimale Nachbeobachtungszeit für die ORR-Analyse waren 28 Monate. Das Ansprechen ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Objektives Ansprechen (CA209067)

	<u>Nivolumab + Ipilimumab (n = 314)</u>	<u>Nivolumab (n = 316)</u>	<u>Ipilimumab (n = 315)</u>
Objektives Ansprechen			
(95% CI)	185 (59%) 53,3 (64,4)	141 (45%) 39,1 (50,3)	60 (19%) 14,9 (23,8)
Odds Ratio (vs. Ipilimumab) (99,5% CI)	6,50 3,81 (11,08)	3,54 2,10 (5,95)	
Vollständiges Ansprechen (Complete Response = CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Teilweises Ansprechen (Partial Response = PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Stabile Krankheit (Stable Disease = SD)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Ansprechdauer			
Median (Zeitspanne), Monate	<u>Nicht erreicht</u> (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	<u>18,2 (0⁺ - 31,5⁺)</u>
Anteil ≥12 Monate Ansprechdauer	64%	70%	53%
Anteil ≥24 Monate Ansprechdauer	50%	49%	32%
ORR (95% CI) bei Tumor-PD-L1-Expression			
<5%	<u>56% (49,2; 63,0)</u> <u>n = 210</u>	42% (35,5; 49,3) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥5%	74% (61,4; 83,5) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
<1%	55% (45,2; 63,5) n = 123	35% (26,5; 44,4) n = 117	19% (11,9; 27,0) n = 113
≥1%	65% (57,1; 72,6) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	19% (13,2; 25,7) n = 164

“+” kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.

Patienten in beiden Nivolumab-enthaltenden-Armen zeigten einen signifikanten Nutzen bzgl. PFS und OS und ein größeres ORR verglichen mit Ipilimumab Monotherapie. Die Resultate bezüglich des progressionsfreien Überlebens nach 18 Monaten, Nachbeobachtung und ORR- und OS-Ergebnisse nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit waren in den verschiedenen Patienten-Subgruppen konstant, so bei Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Status, BRAF-Mutationsstatus, M-Stadium, Alter, Hirnmetastasen in der Anamnese und LDH-Ausgangsspiegel. Diese Beobachtungen wurden auch mit den OS-Ergebnissen nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten beibehalten.

Bei den 128 Patienten, die die Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab aufgrund von Nebenwirkungen nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit abgebrochen haben, war das mediane progressionsfreie Überleben 16,7 Monate (95% CI: 10,2; NA). Bei den 131 Patienten, die die Kombinationstherapie aufgrund von Nebenwirkungen nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit abgebrochen haben, war die Ansprechrate 71% (93/131). Von diesen 71% erreichten 20% (26/131) der Patienten ein vollständiges Ansprechen. Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht.

Patienten in beiden Nivolumab-enthaltenden-Armen hatten ein größeres objektives Ansprechen als Patienten im Ipilimumab-Arm, unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war das objektive Ansprechen für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab über alle Tumor-PD-L1-Expressionsgruppen größer als für die Nivolumab-Monotherapie (siehe Tabelle 9), wobei die beste Gesamtansprechrate für das vollständige Ansprechen mit einer verbesserten Überlebensrate korrelierte.

Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war die mediane Ansprechdauer bei Patienten mit Tumor-PD-L1-Expressionsstatus ≥ 5% sowohl im Kombinations-Arm (Spanne: 0⁺-31,6⁺), im Nivolumab-

Monotherapie-Arm (Spanne: 2,8-30,6⁺) als auch im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (Spanne: 1,4-30,6⁺) nicht erreicht. Bei einer Tumor-PD-L1-Expression < 5% wurde die mediane Ansprechdauer sowohl im Kombinations-Arm (Spanne: 0⁺-33,3⁺) als auch im Nivolumab-Monotherapie-Arm nicht erreicht (Spanne: 0⁺-32,3⁺). Im Ipilimumab-Monotherapie-Arm betrug sie 18,2 Monate (Spanne: 0,0⁺-31,5⁺).

Bezüglich der relevanten Endpunkte Tumoransprechen, PFS und OS konnte kein klarer Grenzwert zur PD-L1-Expression verlässlich definiert werden. Ergebnisse von exploratorischen multivarianten Analysen zeigten, dass auch andere Patienten- und Tumorcharakteristika (z.B. ECOG-Status, M-Stadium, Ausgangs-LDH, BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Status und Geschlecht) zum Überlebensresultat beitragen könnten.

Wirksamkeit bei BRAF Status: BRAF[V600]-Mutation-positive und BRAF-Wildtyp-Patienten, welche zu Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab randomisiert wurden, hatten nach 18 Monaten Nachbeobachtungszeit ein medianes PFS von 15,5 Monaten (95% CI: 8,0; NA) bzw. 11,3 Monaten (95% CI: 8,3; 22,2) während die in den Nivolumab-Monotherapie-Arm randomisierten Patienten ein medianes PFS von 5,6 Monaten (95% CI: 2,8; 9,3) bzw. 7,1 Monaten (95% CI: 4,9; 14,3) hatten. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit hatten BRAF[V600]-Mutations-positive und BRAF-Wildtyp-Patienten, welche zu Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab randomisiert wurden, ein ORR von 67,6% (95% CI: 57,7; 76,6; n = 102) bzw. 54,7% (95% CI: 47,8; 61,5; n = 212) während die in den Nivolumab-Monotherapie-Arm randomisierten Patienten ein ORR von 36,7% (95% CI: 27,2; 47,1; n = 98) bzw. 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218) hatten. Nach 28 Monaten Nachbeobachtungszeit war das mediane OS unabhängig vom BRAF-Status in keinem der Nivolumab-enthaltenden Armen erreicht. Die Hazard Ratios des Gesamtüberlebens waren im Ipilimumab-in-Kombination-mit-Nivolumab-Arm versus Nivolumab-Monotherapie-Arm für BRAF[V600]-Mutations-positive Patienten 0,71 (95% CI: 0,45; 1,13) und für BRAF-Wildtyp-Patienten 0,97 (95% CI: 0,74; 1,28).

Randomisierte Phase-II-Studie mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab (CA209-069)

Die Studie CA209-069 war eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie, in der Nivolumab mit Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab allein bei 142 Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastasiertem) Melanom evaluiert wurde. Die Einschlusskriterien dieser Studie waren denen der Studie CA209067 ähnlich und der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die vom Prüfarzt bewertete Ansprechraten bei Patienten mit BRAF-Wildtyp-Melanom (77% der Patienten). Die vom Prüfarzt bewertete Ansprechraten betrug 61% (95% CI: 48,9; 72,4) im Kombinations-Arm (n = 72) versus 11% (95% CI: 3,0; 25,4) im Ipilimumab-Monotherapie-Arm (n = 37). Die geschätzten OS-Raten nach 2 bzw. 3 Jahren betrugen 68% (95% CI: 56; 78) bzw. 61 % (95% CI: 49; 71) für die Kombination (n = 73) und 53% (95% CI: 36; 68) bzw. 44% (95% CI: 28; 60) für Ipilimumab-Monotherapie (n = 37).

Kinder und Jugendliche

Die Studie CA184-070 war eine multizentrische, open-label Phase-I-Dosisescalierungsstudie, bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 bis ≤ 21 Jahren mit messbaren/evaluierbaren, nicht behandelbaren, rezidivierenden oder refraktären festen malignen Tumoren ohne Aussicht auf kurative Behandlung durch eine Standardtherapie. In die Studie waren 13 Patienten < 12 Jahre und 20 Patienten ≥ 12 Jahre eingeschlossen. Ipilimumab wurde alle 3 Wochen für 4 Dosen verabreicht und danach alle 12 Wochen sofern keine dosislimitierende Toxizität (DLT) oder Progression vorlagen. Die primären Endpunkte waren Sicherheit und Pharmakokinetik (PK). Von den Patienten, die 12 Jahre oder älter waren mit fortgeschrittenem Melanom wurde Ipilimumab 5 mg/kg bei 3 Patienten und Ipilimumab 10 mg/kg bei 2 Patienten angewendet. Eine stabile Erkrankung wurde bei 2 Patienten mit der Ipilimumab-Dosis von 5 mg/kg erreicht, eine mit einer Dauer von > 22 Monaten.

Die Studie CA184-178 war eine nicht-randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Studie bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit zuvor behandeltem oder unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Melanom im Stadium III oder IV. Ipilimumab wurde alle 3 Wochen für 4 Dosen verabreicht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die 1-Jahres-Überlebensrate. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte der besten Gesamtansprechraten (BORG), der stabilen Krankheit

(SD), der Krankheitskontrollrate (DCR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) basierten auf mWHO-Kriterien und wurden durch die Bewertung des Prüfarztes bestimmt. Das Gesamtüberleben (OS) wurde ebenfalls bewertet. Die Tumorbeurteilung wurde in Woche 12 durchgeführt. Alle Patienten wurden mindestens 1 Jahr lang beobachtet. Ipilimumab 3 mg/kg wurde 4 Patienten und Ipilimumab 10 mg/kg wurde 8 Patienten verabreicht. Die meisten Patienten waren männlich (58%) und kaukasisch (92%). Das mediane Alter lag bei 15 Jahren. Eine stabile Erkrankung wurde unter Ipilimumab 3 mg/kg bei einem Patienten für 260 Tage und unter Ipilimumab 10 mg/kg bei einem Patienten für etwa 14 Monate erreicht. 2 Patienten, die mit 10 mg/kg Ipilimumab behandelt wurden, zeigten eine partielle Remission, von denen eine länger als 1 Jahr eine dauerhafte Remission zeigte. Zusätzliche Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse aus CA184-178

	Ipilimumab 3 mg/kg N=4	Ipilimumab 10 mg/kg N=8
1-Jahres-OS (%) (95% CI)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
BORR (%) (95% CI)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
SD (n/N) ^a	1/4	1/8
DCR (%) (95% CI)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Medianes PFS (Monate) (95% CI)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Medianes OS (Monate) (95% CI)	18,2 (8,9; 18,2)	Nicht erreicht (5,2; NE)

^a NE= nicht abschätzbar (not estimable)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ipilimumab wurde bei 785 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom untersucht, die Induktionsdosen zwischen 0,3 und 10 mg/kg erhielten (alle 3 Wochen für 4 Dosen). C_{max} , C_{min} und AUC verhielten sich bei Ipilimumab innerhalb des untersuchten Dosisbereichs proportional zur Dosis. Bei wiederholter Ipilimumab-Dosis alle 3 Wochen war die Clearance zeitinvariant, und es wurde nur eine minimale systemische Akkumulation beobachtet, ersichtlich aus einem höchstens 1,5-fachen Akkumulationsindex. Der Steady-State-Level von Ipilimumab wurde mit der dritten Dosis erreicht. Bei einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse wurden folgende mittlere Parameter (Variationskoeffizient in Prozent) von Ipilimumab ermittelt: Terminale Halbwertszeit von 15,4 Tagen (34,4%); systemische Clearance von 16,8 ml/h (38,1%) und Verteilungsvolumen im Steady-State von 7,47 l (10,1%). Die mit dem Ipilimumab-Induktionsregime in der Dosierung 3 mg/kg im Steady-State erreichte mittlere Ipilimumab C_{min} (Variationskoeffizient in Prozent) war 19,4 µg/ml (74,6%).

Die Clearance von Ipilimumab stieg mit höherem Körpergewicht und höherer LDH vor Therapiebeginn an; bei einer Verabreichung auf mg/kg-Basis ist jedoch bei erhöhten LDH-Werten oder höherem Körpergewicht keine Anpassung der Dosis erforderlich. Die Clearance wurde nicht beeinflusst von Alter (Bereich 23-88 Jahre), Geschlecht, dem gleichzeitigen Einsatz von Budesonid oder Dacarbazin, Performance-Status, HLA-A2*0201-Status, leicht eingeschränkter Leberfunktion, eingeschränkter Nierenfunktion, Immunogenität und einer früheren Tumorthерапie. Die Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit wurde nicht untersucht, da nicht genug Daten von Patientengruppen nicht-kaukasischer Herkunft vorlagen. Es wurden keine kontrollierten Studien zur Pharmakokinetik von Ipilimumab bei Kindern oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Basierend auf einer Exposure-Response-Analyse von 497 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, war das Gesamtüberleben unabhängig von einer früheren systemischen Tumorthерапie und stieg mit höherer Ipilimumab C_{min} (Steady State)-Plasmakonzentration.

YERVOY in Kombination mit Nivolumab: Wenn Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit Nivolumab 1 mg/kg angewendet wurde, hatte Nivolumab keinen Einfluss auf die Clearance von Ipilimumab.

Bei Anwendung der Kombination gab es auch keinen Effekt von Anti-Ipilimumab-Antikörpern auf die Clearance von Ipilimumab.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Daten aus klinischen Studien von Patienten mit metastasiertem Melanom hatten vorbestehende leicht und mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Ipilimumab-Clearance. Es sind nur begrenzt klinische und pharmakokinetische Daten bei vorbestehender schwer eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar; es kann daher nicht bestimmt werden, inwieweit eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei der Analyse der Populations-Pharmakokinetik der Daten aus klinischen Studien von Patienten mit metastasiertem Melanom hatte eine vorbestehende leicht eingeschränkte Leberfunktion keinen Einfluss auf die Ipilimumab-Clearance. Es sind nur begrenzt klinische und pharmakokinetische Daten bei vorbestehender mäßig eingeschränkter Leberfunktion verfügbar; es kann daher nicht bestimmt werden, inwieweit eine Dosisanpassung erforderlich ist. Es gab keine Patienten mit vorbestehender schwer eingeschränkter Leberfunktion in klinischen Studien.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse unter Verwendung von verfügbaren gepoolten Daten von 565 Patienten aus 4 Phase-II-Erwachsenenstudien (N = 521) und 2 pädiatrischen Studien (N = 44) nahm die Clearance von Ipilimumab mit steigendem Ausgangskörpergewicht zu. Das Alter (2-87 Jahre) hatte keine klinisch wichtige Auswirkung auf die Clearance von Ipilimumab. Die geschätzte geometrische mittlere Clearance (CL) beträgt bei jugendlichen Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren 8,72 ml/h. Expositionen bei Jugendlichen sind vergleichbar mit denen bei Erwachsenen, die die gleiche mg/kg-Dosis erhalten. Basierend auf der Simulation in Erwachsenen und pädiatrischen Patienten wird eine vergleichbare Exposition bei Erwachsenen und Kindern in der empfohlenen Dosis von 3 mg/kg alle 3 Wochen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien an Affen mit wiederholter intravenöser Verabreichung wurde Ipilimumab im Allgemeinen gut vertragen. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden selten (ca. 3%) beobachtet und schlossen Kolitis (welche in einem Fall tödlich war), Dermatitis und infusionsbedingte Reaktionen (möglicherweise aufgrund einer akuten Zytokin-Freisetzung wegen einer schnellen Injektion) ein. In einer Studie wurde ein verringertes Gewicht von Schilddrüse und Hoden festgestellt ohne histologische Befunde. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Die Wirkungen von Ipilimumab auf die prä- und postnatale Entwicklung wurden in einer Studie an Cynomolgus-Affen untersucht. Trächtige Affen erhielten nach Einsetzen der Organogenese im ersten Trimester bis zur Geburt alle 3 Wochen Ipilimumab mit entweder gleichen oder höheren Expositionen (AUC) als diejenigen, die mit der klinischen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab assoziiert werden. In den ersten zwei Trimestern der Trächtigkeit wurden keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen gefunden. Mit Beginn des dritten Trimesters traten im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Ipilimumab-Gruppen höhere Abortraten, mehr Totgeburten und Frühgeburten (mit entsprechendem geringerem Geburtsgewicht) und Jungensterblichkeit auf; diese Ergebnisse waren dosisabhängig. Zusätzlich wurden externe oder viszerale Anomalien im Urogenitaltrakt zweier Jungtiere festgestellt, die Ipilimumab *in utero* ausgesetzt waren. Ein weibliches Jungtier wies eine einseitige Agenesie der linken Niere und des Harnleiters auf und ein männliches Jungtier hatte eine unperforierte Harnröhre mit damit verbundener Harnstauung und ein subkutanes Skrotumödem. Der Bezug dieser Missbildungen zur Behandlung ist nicht geklärt.

Studien zum mutagenen und karzinogenen Potenzial von Ipilimumab wurden nicht durchgeführt. Auch Fertilitätsstudien wurden für Ipilimumab nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamolhydrochlorid (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol-hydrochlorid)

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Pentetsäure (Diethylen-triaminpentaessigsäure)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden. Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (zwischen 1 und 4 mg/ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25°C und 2°C bis 8°C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch nachgewiesen werden. Wenn die Infusionslösung (unverdünnt oder verdünnt) nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2°C bis 8°C) oder bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.
40 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten klinischen Praxis durchgeführt werden.

Berechnung der Dosis:

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verschriebenen Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Jede 10 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 50 mg Ipilimumab; jede 40 ml-Durchstechflasche YERVOY-Konzentrat enthält 200 mg Ipilimumab.
- Die Gesamtdosis Ipilimumab in mg = das Körpergewicht des Patienten x die verordnete Dosis in mg/kg
- Das benötigte Volumen des Ipilimumab-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten, (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 5 (die Stärke des YERVOY-Konzentrats beträgt 5 mg/ml).

Zubereitung der Infusion:

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

YERVOY kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder

- ohne Verdünnung nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze;
oder
- nach der bis zu 5-fachen Verdünnung der Ausgangsmenge des Konzentrats (bis zu 4 Anteilen Verdünnungsmittel zu 1 Anteil Konzentrat). Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 4 mg/ml liegen. Um das YERVOY-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
 - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
 - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke

SCHRITT 1

- Lassen Sie die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen YERVOY für etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen.
- Untersuchen Sie das YERVOY-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Das YERVOY-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbe Flüssigkeit, die helle (wenige) Schwebstoffe enthalten kann. Verwenden Sie das Konzentrat nicht bei einer hohen Menge an Schwebstoffen oder Anzeichen einer Verfärbung.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge YERVOY-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Infusionsbeutel (PVC oder nicht-PVC).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden. Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen.

Anwendung:

Die YERVOY-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Verabreichen Sie die YERVOY-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten.

Die YERVOY-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die YERVOY-Infusion ist kompatibel mit:

- PVC-Infusionssets

- In-Line-Filtern aus Polyethersulfon (0,2 bis 1,2 µm) und Nylon (0,2 µm)

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

06/2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.