

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu.

Jedna 10ml lahvička obsahuje 50 mg ipilimumabu.

Jedna 40ml lahvička obsahuje 200 mg ipilimumabu.

Ipilimumab je plně lidská monoklonální protilátka anti-CTLA-4 (IgG1 κ) produkovaná ovariálními buňkami čínského křečírka rekombinantní DNA technologií.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden mililitr koncentrátu obsahuje 0,1 mmol sodíku, což je 2,30 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až lehce zkalená, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat lehké částice (několik) a má pH 7,0 a osmolalitu 260-300 mosm/kg.

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Přípravek YERVOY je v monoterapii nebo v kombinaci s nivolumabem indikován při léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (viz bod 4.4).

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u kombinace nivolumabu s ipilimumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1 (viz body 4.4 a 5.1).

Renální karcinom (RCC)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů se středním nebo vysokým rizikem (viz bod 5.1).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Přípravek YERVOY je v kombinaci s nivolumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny indikován k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

Maligní mezoteliom pleury (MPM)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného maligního mezoteliomu pleury u nepředléčených dospělých pacientů.

Kolorektální karcinom (CRC) s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě dospělých pacientů s kolorektálním karcinomem s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou v následujících případech:

- první linie léčby neresekovatelného nebo metastazujícího kolorektálního karcinomu;
- léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu (viz bod 5.1).

Skvamózní karcinom jícnu (ESCC)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinomem jícnu s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %.

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Přípravek YERVOY je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo pokročilým hepatocelulárním karcinomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a kontrolovat lékař se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

Testování na PD-L1

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem YERVOY vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Vyšetření MSI/MMR

Pokud je to v indikaci stanoveno, mají být pacienti k léčbě přípravkem YERVOY vybíráni na základě stavu MSI-H/dMMR nádoru hodnoceného pomocí in-vitro diagnostika (IVD) s označením CE pro odpovídající zamýšlený účel. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, má se použít alternativní validovaný test (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkování

YERVOY v monoterapii

Melanom

Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší

Doporučený indukční režim podávání přípravku YERVOY je 3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti mají dostat celý indukční režim (4 dávky) dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Hodnocení odpovědi nádoru se má provést pouze po dokončení indukční terapie.

YERVOY v kombinaci s nivolumabem

Melanom

U dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je doporučená dávka 3 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 1 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je podáván nivolumab v monoterapii intravenózně buď 240 mg každé 2 týdny **nebo** 480 mg každé 4 týdny (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 1. Ve fázi monoterapie se má první dávka nivolumabu podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

U dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučená dávka 3 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 1 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je podáván nivolumab v monoterapii intravenózně buď v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny, **nebo** v dávce 6 mg/kg každé 4 týdny (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 1. Ve fázi monoterapie se má první dávka nivolumabu podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používají 3 mg/kg každé 2 týdny, **nebo**
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 6 mg/kg každé 4 týdny.

Tabulka 1: Doporučené dávky a délka infuze u intravenózního podání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem

	Fáze kombinace, každé 3 týdny po 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: 1 mg/kg po dobu 30 minut	Dospělí a dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 50 kg): 240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut Dospívající (ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností nižší než 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 6 mg/kg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Ipilimumab	Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: 3 mg/kg po dobu 30 minut	-

Renální karcinom

Doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 3 mg/kg nivolumabu podávaná intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek. Dále následuje druhá fáze, kdy je podáván nivolumab v monoterapii intravenózně buď 240 mg každé 2 týdny, **nebo** 480 mg každé 4 týdny, jak je uvedeno v tabulce 2. Ve fázi monoterapie se má první dávka nivolumabu podat:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace ipilimumabu a nivolumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo
- za 6 týdnů po poslední dávce kombinace ipilimumabu a nivolumabu, pokud se používá 480 mg každé 4 týdny.

Tabulka 2: Doporučené dávky a délka infuze u intravenózního podání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u RCC

	Fáze kombinace, každé 3 týdny po 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg po dobu 30 minut	240 mg každé 2 týdny po dobu 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny po dobu 60 minut
Ipilimumab	1 mg/kg po dobu 30 minut	-

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Doporučená dávka pro první linii léčby u CRC s dMMR nebo MSI-H je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 240 mg nivolumabu podávaného intravenózně každé 3 týdny v maximálně 4 dávkách, následovaná monoterapií nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny **nebo** 480 mg každé 4 týdny, jak je uvedeno v tabulce 3. Ve fázi monoterapie má být první dávka nivolumabu podána 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu. Léčba nivolumabem se doporučuje do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo maximálně 24 měsíců u pacientů bez progresu onemocnění.

Doporučená dávka u pacientů, kteří dříve dostávali kombinovanou chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu k léčbě CRC s dMMR nebo MSI-H, je 1 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s 3 mg/kg nivolumabu podávaného intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek, následovaná monoterapií nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny, jak je uvedeno v tabulce 3. Ve fázi monoterapie

má být první dávka nivolumabu podána 3 týdny po poslední dávce kombinace ipilimumabu a nivolumabu.

Tabulka 3: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u CRC s dMMR nebo MSI-H

		Fáze kombinace, každé 3 týdny, 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	První linie	240 mg během 30 minut	240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 30 minut
	Po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu	3 mg/kg během 30 minut	240 mg každé 2 týdny během 30 minut
Ipilimumab		1 mg/kg během 30 minut	-

Maligní mezoteliom pleury

Doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. U pacientů bez progresse onemocnění pokračuje léčba po dobu až 24 měsíců.

Skvamózní karcinom jícnu

Doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem podávaným intravenózně po dobu 30 minut buď v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo v dávce 360 mg každé 3 týdny. Léčba se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse onemocnění.

Hepatocelulární karcinom

Doporučená dávka je 3 mg/kg ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg podávaného intravenózně každé 3 týdny v maximálně 4 dávkách. Dále následuje druhá fáze, kdy je nivolumab podáván v monoterapii intravenózně buď v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo v dávce 480 mg každé 4 týdny (viz body 5.1 a 5.2), jak je uvedeno v tabulce 4. Léčba se doporučuje do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců. Ve fázi monoterapie má být první dávka nivolumabu podána:

- za 3 týdny po poslední dávce kombinace nivolumabu a ipilimumabu, pokud se používá 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny.

Tabulka 4: Doporučené dávky a doba trvání intravenózní infuze ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u HCC

	Fáze kombinace, každé 3 týdny, 4 dávkovací cykly	Fáze monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg během 30 minut	240 mg každé 2 týdny během 30 minut nebo 480 mg každé 4 týdny během 30 minut
Ipilimumab	3 mg/kg během 30 minut	–

YERVOY v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií

Nemalobuněčný karcinom plic

Doporučená dávka je 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny a

chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny. Po dokončení 2 cyklů chemoterapie pokračuje léčba dávkou 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg intravenózně každé 3 týdny. Léčba se doporučuje do progresse onemocnění, rozvoje nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů bez progresse choroby.

Délka léčby

Léčba přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší (a až do maximální doby léčby, pokud je pro danou indikaci uvedena).

Byly pozorovány atypické odpovědi (t.j. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo výskyt nových malých lézí během prvních měsíců léčby s následným zmenšením nádorové masy). U klinicky stabilních pacientů s počáteční progresí onemocnění se doporučuje v léčbě přípravkem YERVOY pokračovat, dokud není progresse potvrzena.

Jaterní testy a testy funkce štítné žlázy musí být vyhodnoceny před zahájením podávání a před každou dávkou přípravku YERVOY. Během léčby přípravkem YERVOY je třeba vyhodnocovat jakékoliv známky a příznaky imunitně podmíněných nežádoucích účinků, včetně průjmu a kolitidy (viz tabulky 5A, 5B a bod 4.4).

Děti mladší 12 let

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

Trvalé přerušení léčby nebo vysazení dávek

Léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků může vyžadovat vysazení dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem YERVOY a zahájení vysokých dávek systémových kortikosteroidů. V některých případech lze zvážit přidání jiné imunosupresivní terapie (viz bod 4.4).

Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Z důvodu individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení dávky nebo přerušení podávání.

Pokyny pro permanentní ukončení nebo vysazení dávek jsou popsány v tabulkách 5A a 5B pro YERVOY v monoterapii a v tabulce 5C pro YERVOY v kombinaci s nivolumabem nebo pro podání v druhé fázi léčby (monoterapie nivolumabem) následující po kombinované léčbě. Podrobné pokyny pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 5A Kdy má být podávání přípravku YERVOY v monoterapii trvale ukončeno

Trvale ukončete podávání přípravku YERVOY u pacientů s následujícími nežádoucími účinky. Léčba těchto nežádoucích účinků, pokud je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, může také vyžadovat vysoké dávky systémových kortikosteroidů (viz bod 4.4, kde jsou uvedeny podrobné pokyny pro léčbu).	
<u>Nežádoucí účinky</u>	NCI-CTCAE v4 stupeň ^a
Gastrointestinální: Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna v počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace).	Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
Jaterní: Výrazné zvýšení hladiny aspartát aminotransferázy (AST), alanin aminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity.	Vzestup hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4
Kůže: Život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci.	Vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
Neurologické: Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie.	Motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
Jiné orgánové soustavy^b: (např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida, diabetes)	≥ stupeň 3 imunitně podmíněné reakce^c ≥ stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které NEREAGUJÍ na lokální imunosupresivní terapii - Diabetes stupně 4

- ^a Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).
- ^b Jakékoliv nežádoucí účinky, u nichž je prokázána imunitní souvislost nebo existuje na takovou souvislost podezření, mají být hodnoceny podle CTCAE. Rozhodnutí o ukončení podávání přípravku YERVOY je třeba provést podle závažnosti příhody.
- ^c Pacienti s těžkou endokrinopatií (stupeň 3 nebo 4) kontrolovanou hormonální substituční léčbou mohou na této léčbě zůstat.

Tabulka 5B Kdy je třeba vysadit dávku přípravku YERVOY v monoterapii

Vysaďte dávku přípravku YERVOY ^a u pacientů s následujícími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Viz bod 4.4, kde jsou podrobné pokyny pro léčbu.	
<u>Nežádoucí účinky</u>	Účinek
Gastrointestinální: Středně těžký průjem nebo kolitida, která buď není kontrolována medikamentózně, nebo která persistuje (5-7 dnů) nebo se vyskytuje opakovaně.	1. Vysaďte dávku, dokud nežádoucí účinek neustoupí na stupeň 1 nebo stupeň 0

Vysaďte dávku přípravku YERVOY^a u pacientů s následujícími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Viz bod 4.4, kde jsou podrobné pokyny pro léčbu.

Nežádoucí účinky	Účinek
Jaterní: Zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2	(nebo se nevrátí na výchozí úroveň). 2. Pokud dojde k ústupu potíží, zahajte znovu léčbu. ^d 3. Pokud nedošlo k ústupu potíží, pokračujte ve vysazení dávek až do ústupu potíží a pak léčbu obnovte. ^d 4. Ukončete podávání přípravku YERVOY, pokud nedojde k ústupu na stupeň 1 nebo 0 nebo se nevrátí na výchozí úroveň.
Kůže: Středně těžká až těžká (stupeň 3) ^b kožní vyrážka nebo rozšířený/intenzivní pruritus (stupeň 2) bez ohledu na etiologii	
Endokrinní: Závažné nežádoucí účinky na endokrinní žlázy, jako jsou hypofyzitida a tyreoiditida, které nejsou adekvátně kontrolovány hormonální substituční terapií nebo vysokými dávkami imunosupresivní terapie. Diabetes stupně 3	
Neurologické: Střední (stupeň 2) ^b nevysvětlená motorická neuropatie, svalová slabost nebo senzorická neuropatie (trvající více než 4 dny)	
Další středně těžké nežádoucí účinky^c	

^a Snížení dávky přípravku YERVOY se nedoporučuje.

^b Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Jakékoliv jiné nežádoucí účinky na orgánové soustavy, které jsou považovány za imunitně podmíněné, mají být hodnoceny podle CTCAE. Rozhodnutí o vysazení dávky je třeba podmínit závažností příhody.

^d Dokud nejsou podány všechny 4 dávky nebo neuplyne 16 týdnů od první dávky, podle toho co nastane dříve.

Tabulka 5C: Doporučená úprava léčby přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem nebo podávání v druhé fázi léčby (monoterapie nivolumabem) následující po kombinační léčbě

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná hepatitida bez HCC	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) nebo celkového bilirubinu stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí úroveň a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Vzestup hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná hepatitida s HCC	Pokud je výchozí hodnota AST/ALT v normálních mezích a zvýší se na > 3 a ≤ 10násobek ULN nebo Výchozí hodnota AST/ALT je > 1 a ≤ 3násobek ULN a zvýší se na > 5 a ≤ 10násobek ULN nebo Výchozí hodnota AST/ALT je > 3 a ≤ 5násobek ULN a zvýší se na > 8 a ≤ 10násobek ULN AST/ALT se zvýší na > 10násobek ULN nebo Celkový bilirubin se zvýší na > 3násobek ULN	Vysaďte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná. Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce	Zvýšení kreatininu stupně 2 nebo 3 Zvýšení kreatininu stupně 4	Vysaďte dávku(y), dokud se hladina kreatininu nevrátí na výchozí úroveň a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná. Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza stupně 2 nebo 3, hypertyreóza, hypofýzitida, nedostatečnost nadledvin stupně 2 diabetes stupně 3 Hypotyreóza stupně 4 Hypertyreóza stupně 4 Hypofýzitida stupně 4 Nedostatečnost nadledvin stupně 3 nebo 4 Diabetes stupně 4	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy (je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu). Léčba má pokračovat v případě hormonální substituční léčby^a do doby, kdy nejsou přítomny žádné symptomy. Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Vyrážka stupně 3 Vyrážka stupně 4 Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná. Trvale ukončete léčbu. Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Imunitně podmíněná myokarditida	Myokarditida stupně 2	Vysaďte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy. ^b
	Myokarditida stupně 3 nebo 4	Trvale ukončete léčbu.
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3 (první výskyt) Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3; přetrvávající stupeň 2 nebo 3 i přes úpravu léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně	Vysaďte dávku. Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events verze 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

^b Bezpečnost opětovného zahájení terapie ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem u pacientů, kteří již prodělali imunitně podmíněnou myokarditidu, není známa.

Léčba přípravkem YERVOY v kombinaci s nivolumabem má být trvale ukončena v případě výskytu:

- nežádoucích účinků stupně 4 nebo recidivujících nežádoucích účinků stupně 3;
- nežádoucích účinků stupně 2 nebo 3 přetrvávajících navzdory léčbě.

Je-li přípravek YERVOY podáván v kombinaci s ipilimumabem a je-li vysazen jeden z těchto přípravků, má se vysadit i druhý přípravek. Pokud se podávání přípravku po určité prodlevě obnoví, má se obnovit podle individuálního zhodnocení pacienta buď léčba v kombinaci nebo monoterapie nivolumabem.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY v monoterapii u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. Jsou dostupné jen velmi omezené údaje. Přípravek YERVOY se nemá používat u dětí mladších 12 let.

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY v kombinaci s nivolumabem u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena, kromě dospívajících ve věku od 12 let s melanomem. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2.

Starší pacienti

Mezi osobami vyššího věku (≥ 65 let) a mladšími pacienty (< 65 let) nebyly pozorovány celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti. Data získaná sledováním pacientů s RCC v první linii ve věku 75 let a více jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace (viz bod 5.1). V této populaci není nutná žádná specifická úprava dávky (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY nebyla u pacientů s poruchou ledvin hodnocena. Na základě výsledků populační farmakokinetiky není nutná žádná specifická úprava dávky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku YERVOY nebyla u pacientů s poruchou jater hodnocena. Na základě výsledků populační farmakokinetiky není nutná žádná specifická úprava dávky u pacientů s mírnou

poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Přípravek YERVOY je nutné podávat s opatrností u pacientů s hladinami transaminázy $\geq 5 \times \text{HHN}$ nebo hladinami bilirubinu $> 3 \times \text{HHN}$ na začátku (viz bod 5.1).

Způsob podání

YERVOY je určen k intravenóznímu použití. Doporučené trvání infuze je 30 minut.

Přípravek YERVOY je možné používat pro intravenózní podání bez naředění nebo je možné ho naředit v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v injekčním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %) tak, aby se dosáhla koncentrace mezi 1 a 4 mg/ml.

Infuze přípravku YERVOY se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Pokud je podáván v kombinaci s nivolumabem nebo v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií, má být nivolumab podán jako první, poté má následovat podání přípravku YERVOY a nakonec tentýž den chemoterapie (pokud je podávána). Pro každou z infuzí použijte samostatný infuzní vak a filtr.

Návod k přípravě a zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hodnocení stavu PD-L1

Při hodnocení stavu PD-L1 nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

Hodnocení stavu MSI/MMR

Při hodnocení stavu MSI-H a dMMR nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Pokud je ipilimumab podáván v kombinaci, je nutné se před zahájením léčby seznámit se souhrnem údajů o přípravku ostatních složek kombinované léčby. Další informace o zvláštních upozorněních a opatřeních viz SmPC nivolumabu. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se zlepšila či zcela ustoupila po použití vhodných léčebných opatření, jako je zahájení léčby kortikosteroidy či úpravy léčby (viz bod 4.2). Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se vyskytly s vyšší frekvencí, pokud byl nivolumab podáván v kombinaci s ipilimumabem než u nivolumabu v monoterapii.

Během kombinované léčby byly také hlášeny kardiální a pulmonální nežádoucí účinky, včetně plicní embolie. Pacienti mají být nepřetržitě monitorováni vzhledem ke kardiálním a pulmonálním nežádoucím účinkům, a také s ohledem na klinické známky, příznaky a laboratorní odchylky ukazující na poruchy elektrolytů a dehydrataci, a to před léčbou a pravidelně v jejím průběhu. V případě život ohrožujících

nebo recidivujících závažných kardiálních nebo pulmonálních nežádoucích účinků se má ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysadit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně do 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

Imunitně podmíněné reakce

Podávání ipilimumabu je spojeno se zánětlivými nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity (imunitně podmíněné nežádoucí účinky) a které pravděpodobně souvisejí s jeho mechanismem účinku. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Zatímco většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se objevila během indukčního období, uvádí se také vznik několik měsíců po poslední dávce ipilimumabu. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. Časná diagnóza a odpovídající léčba jsou nutné pro minimalizaci život ohrožujících komplikací.

Vysoké dávky systémových kortikosteroidů s nebo bez přídavné imunosupresivní terapie mohou být vyžadovány pro léčbu závažných imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

Pokyny ke zvládnutí imunitně podmíněných nežádoucích účinků specifických pro ipilimumab při použití v monoterapii a v kombinaci s nivolumabem jsou popsány níže.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být ipilimumab nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem nemá být znovu nasazován, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K zabránění oportunních infekcí u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se má použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem trvale vysazen.

Imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spojen se závažnými imunitně podmíněnými gastrointestinálními účinky. V klinických studiích byly hlášeny případy úmrtí v důsledku gastrointestinální perforace (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří dostávali ipilimumab v dávce 3 mg/kg v monoterapii ve fázi 3 studie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu (MDX010-20, viz bod 5.1), byl medián času vzniku závažných nebo fatálních (stupeň 3-5) imunitně podmíněných gastrointestinálních účinků 8 týdnů (rozmezí 5 až 13 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu (definovanému jako zlepšení na mírný [stupeň 1] nebo nižší stupeň závažnosti nebo na

stupeň na začátku studie) u většiny případů (90 %), s mediánem času od vzniku do ústupu 4 týdny (rozmezí 0,6 až 22 týdnů).

Pacienti musí být monitorováni s ohledem na gastrointestinální známky a příznaky, které mohou naznačovat imunitně podmíněnou koliditu nebo gastrointestinální perforaci. Klinický obraz může zahrnovat průjem, zvýšenou frekvenci stolic, bolest břicha nebo hematochezi s teplotami či bez nich. V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice s ulcerací nebo bez ní a s lymfocytární a neutrofilní infiltrací. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy cytomegalovirové (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru u pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy. V případě průjmu či kolitidy se má okamžitě provést vyšetření stolice, aby se vyloučila infekce nebo jiné alternativní etiologie.

Léčebná doporučení pro průjem nebo koliditu jsou založena na závažnosti příznaků (dle klasifikace stupně závažnosti NCI-CTCAE v4). Pacienti s mírným až středně těžkým průjmem (stupeň 1 nebo 2) (zvýšení až na 6 stolic denně) nebo s podezřením na mírnou až středně těžkou koliditu (např. bolesti břicha nebo krev ve stolici) mohou pokračovat v používání ipilimumabu. Doporučuje se symptomatická léčba (např. loperamid, náhrada tekutin) a důkladné monitorování. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké příznaky nebo příznaky přetrvávající 5-7 dnů, je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vysadit a má se zahájit terapie kortikosteroidy (např. prednison 1 mg/kg perorálně jednou denně nebo ekvivalent). Pokud dojde k ústupu potíží na stupeň 0-1 nebo návratu k výchozímu stavu, je možné podávání ipilimumabu obnovit (viz bod 4.2).

Podávání ipilimumabu musí být trvale ukončeno u pacientů s těžkým průjmem nebo kolitidou (stupeň 3 nebo 4) (viz bod 4.2) a má se okamžitě zahájit terapie vysokými dávkami nitrožilních systémových kortikosteroidů. (V klinických studiích byl používán methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den). Jakmile jsou průjem a jiné příznaky pod kontrolou, zahájení snižování dávky kortikosteroidů má být založeno na klinickém úsudku. V klinických studiích vedlo u některých pacientů rychlé snížení dávek kortikosteroidů (během < 1 měsíce) k recidivě průjmu nebo kolitidy. Pacienty je nutné vyšetřit na známky gastrointestinální perforace nebo peritonitidy.

Zkušenosti z klinických studií léčby průjmu nebo kolitidy refrakterní na kortikosteroidy jsou omezené. U imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na kortikosteroidy se má zvážit doplnění léčby kortikosteroidy o jiné imunosupresivní látky, pokud byly vyloučeny ostatní příčiny (včetně cytomegalovirové infekce/reaktivace cytomegaloviru hodnocené PCR vyšetřením biotického vzorku tkáně a dalších virových, bakteriálních a parazitických etiologií). V klinických studiích byla přidána jedna dávka infliximabu v dávce 5 mg/kg, pokud nebyly přítomné kontraindikace. Infliximab se nesmí používat, pokud existuje podezření na perforaci nebo sepsi (viz souhrn údajů o přípravku pro infliximab).

Imunitně podmíněná kolitida

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly pozorovány závažné průjmy nebo kolitida (viz bod 4.8). Pacienti s průjmem a dalšími symptomy kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici, mají být monitorováni. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen. Přetrvávající průjem nebo kolitida se má řešit kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální onemocnění plic, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. fokální opacity mléčného skla, ložiskové filtráty), dušnost a hypoxie. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně.

U pneumonitidy (symptomatické) 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2-4 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spojen se závažnou imunitně podmíněnou hepatotoxicitou. V klinických studiích byly hlášeny případy fatálního jaterního selhání (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří dostávali monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20 byl čas do vzniku střední až těžké nebo fatální (stupeň 2 až 5) imunitně podmíněné hepatotoxicity od 3 do 9 týdnů od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu byl čas do ústupu od 0,7 do 2 týdnů.

Jaterní transaminázy a bilirubin je třeba hodnotit před každou dávkou ipilimumabu, protože časné laboratorní změny mohou ukazovat na vznik imunitně podmíněné hepatitidy (viz bod 4.2). Zvýšení jaterních testů se může objevit i bez klinických příznaků. Zvýšení AST a ALT nebo celkového bilirubinu je třeba vyšetřit, aby se vyloučily další příčiny jaterního poškození zahrnující infekce, progresi tumoru nebo vliv konkomitanti léčby; hodnoty mají být monitorovány až do ústupu. Biopsie jater u pacientů, kteří měli imunitně podmíněnou hepatotoxicitu, ukázaly známky akutního zánětu (neutrofily, lymfocyty a makrofágy).

U pacientů se zvýšenou hladinou AST, ALT nebo celkového bilirubinu stupně 2 je třeba vysadit plánovanou dávku ipilimumabu a hodnoty jaterních testů sledovat až do ústupu. Po zlepšení je možné podávání ipilimumabu obnovit (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenými hladinami transamináz nebo celkového bilirubinu stupně 3 nebo 4 musí být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2) a má být okamžitě zahájena terapie vysokými dávkami systémových intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon 2 mg/kg denně nebo ekvivalent). U takových pacientů je nutné monitorovat jaterní testy až do normalizace. Jakmile příznaky ustoupily a jaterní testy ukazují postupné zlepšení nebo se vrátily na výchozí hodnotu, je třeba na základě klinického zhodnocení zahájit snižování kortikosteroidů. Snižování má probíhat minimálně po dobu 1 měsíce. Zvýšení jaterních testů během snižování dávky je možné řešit zvýšením dávky kortikosteroidu a pomalejším vysazováním kortikosteroidů.

U pacientů s významným zvýšením jaterních testů, kteří nereagují na kortikosteroidy, je možné zvážit přidání alternativního imunosupresivního léku k režimu s kortikosteroidy. V klinických studiích byl používán mykofenolát mofetil u pacientů bez odpovědi na kortikosteroidní léčbu nebo u nichž došlo ke zvýšení jaterních testů během snižování dávky kortikosteroidů, které nereagovalo na zvýšení dávky kortikosteroidů (viz souhrn údajů o přípravku pro mykofenolát mofetil).

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná hepatitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky hepatitidy, jako je zvýšení transamináz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 3. a 4. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení transamináz nebo celkového bilirubinu 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen. Jestliže potíže přetrvávají, mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů, je-li třeba. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacientů, u kterých se dříve vyskytla závažná nebo život ohrožující nežádoucí kožní reakce na předchozí imunostimulační protinádorovou léčbu.

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab je spojen se závažnými kožními nežádoucími účinky, které mohou být imunitně podmíněné. Byly pozorovány vzácné případy toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu), některé z nich byly fatální. V klinických studiích a během postmarketinkového použití byly hlášeny vzácné případy lékové reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (viz bod 4.8).

DRESS se projevuje jako vyrážka s eosinofilií spojená s jedním nebo více následujícími příznaky: s horečkou, lymfadenopatií, otokem obličeje a příznaky zasažení vnitřních orgánů (jater, ledvin, plic).

DRESS může být charakterizována dlouhou latencí (dva až osm týdnů) mezi expozicí léčivého přípravku a nástupem onemocnění.

Vyrážka a pruritus indukované ipilimumabem byly převážně lehké nebo středně těžké (stupeň 1 nebo 2) a reagovaly na symptomatickou terapii. U pacientů, kteří dostávali monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20, byl medián času do vzniku středních až těžkých nebo fatálních (stupeň 2 až 5) kožních nežádoucích účinků 3 týdny (rozmezí 0,9-16 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu u většiny případů (87 %) s mediánem času od vzniku do ústupu 5 týdnů (rozmezí 0,6 až 29 týdnů).

Vyrážku a pruritus vyvolané ipilimumabem je třeba léčit na základě závažnosti. Pacienti s lehkou až středně těžkou vyrážkou (stupeň 1 nebo 2) mohou zůstat na terapii ipilimumabem se symptomatickou léčbou (např. antihistaminika). Kvůli lehké až středně těžké vyrážce nebo mírnému pruritu, který trvá 1 až 2 týdny a nezlepšuje se při podávání lokálních kortikosteroidů, je třeba zahájit podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednison v dávce 1 mg/kg jednou denně nebo ekvivalent).

U pacientů s těžkou (stupeň 3) vyrážkou je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vysadit. Pokud se úvodní příznaky zlepší na lehké (stupeň 1) nebo ustoupí, je možné léčbu ipilimumabem obnovit (viz bod 4.2).

Podávání ipilimumabu je třeba trvale ukončit u pacientů s velmi těžkou (stupeň 4) vyrážkou nebo těžkým (stupeň 3) pruritem (viz bod 4.2) a okamžitě se má zahájit terapie vysokými dávkami systémových intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den). Jakmile jsou vyrážka nebo pruritus kontrolovány, zahájení snižování dávky kortikosteroidů má být založeno na klinickém úsudku. Snižování má probíhat minimálně po dobu 1 měsíce.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná vyrážka (viz bod 4.8). Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem se má vysadit u vyrážky 3. stupně a podávání ukončit u vyrážky 4. stupně. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávkou 1 až 2 mg/kg/den methylprednisolonu.

Vzácně byly pozorovány případy SJS a TEN, některé z nich s fatálními následky. Pokud se objeví příznaky SJS nebo TEN, má být léčba ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem přerušena a pacient má být vyšetřen a léčen na specializovaném oddělení. Pokud se během užívání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacienta SJS nebo TEN vyvine, doporučuje se trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné neurologické reakce

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab souvisí se závažnými imunitně podmíněnými neurologickými nežádoucími účinky. V klinických studiích byl hlášen fatální případ Guillainova-Barrého syndromu. Také byly hlášeny příznaky podobné myasthenia gravis (viz bod 4.8). Pacienti mohou přicházet k vyšetření pro svalovou slabost. Také se může objevit senzorická neuropatie.

Nevysvětlenou motorickou neuropatii, svalovou slabost nebo senzorickou neuropatii trvající > 4 dny je nutné vyšetřit a nezánětlivé příčiny, jako je progresivní choroba, infekce, metabolické syndromy a konkomitanti medikace, je třeba vyloučit. U pacientů se středně těžkou neuropatií (stupeň 2) (motorickou se senzorickou, nebo bez ní) pravděpodobně související s ipilimumabem je třeba plánovanou dávku vysadit. Pokud neurologické příznaky ustoupí do původního stavu, pacient může obnovit užívání podávání ipilimumabu (viz bod 4.2).

Ipilimumab je nutné trvale ukončit u pacientů s těžkou (stupeň 3 nebo 4) senzoricou neuropatií, kdy existuje podezření na souvislost s ipilimumabem (viz bod 4.2). Pacienty je nutné léčit podle místních pokynů pro léčbu sensorické neuropatie a okamžitě je třeba zahájit podávání intravenózních kortikosteroidů (například methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den).

Progresivní příznaky motorické neuropatie je nutné považovat za imunitně podmíněné a měly by být odpovídajícím způsobem léčeny. Podávání ipilimumabu je nutné trvale ukončit u pacientů s těžkou (stupeň 3 nebo 4) motorickou neuropatií bez ohledu na příčinu (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byla pozorována závažná nefritida a renální dysfunkce (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky nefritidy nebo renální dysfunkce. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5-1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Ipilimumab v monoterapii

Ipilimumab může způsobovat zánět endokrinních orgánů, projevující se jako hypofyzitida, hypopituitarismus, nedostatečnost nadledvin, hypotyreóza, diabetes mellitus 1. typu a diabetická ketoacidóza (viz body 4.2 a 4.8) a pacienti se mohou dostavit s nespecifickými příznaky, které mohou naznačovat jiné příčiny jako jsou mozkové metastázy nebo základní onemocnění. Nejčastější klinické příznaky zahrnují bolest hlavy a únavu. Příznaky mohou také zahrnovat poruchy zrakového pole, změny chování, poruchy elektrolytů a hypotenzi. Je třeba vyloučit adrenální krizi jako příčinu vyvolávající příznaky pacienta. Klinické příznaky endokrinopatie související s ipilimumabem jsou omezené.

U pacientů, kteří dostávali monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20 byl čas do vzniku střední až těžké (stupeň 2 až 4) imunitně podmíněné endokrinní poruchy 7 až téměř 20 týdnů od začátku léčby. Imunitně podmíněná endokrinopatie pozorovaná v klinických studiích byla obecně kontrolována imunosupresivní terapií a hormonální substituční terapií.

Pokud nejsou žádné příznaky adrenální krize, jako je těžká dehydratace, hypotenze nebo šok, doporučuje se okamžité podávání nitrožilních kortikosteroidů s mineralokortikoidní aktivitou a pacienta je třeba vyšetřit na přítomnost sepse nebo infekcí. Pokud se vyskytnou příznaky adrenální insuficience, ale pacient není v adrenální krizi, je třeba zvážit další vyšetření zahrnující laboratorní a zobrazovací vyšetření. Zhodnocení laboratorních výsledků endokrinní funkce je možné provést před zahájením terapie kortikosteroidy. Pokud jsou laboratorní testy endokrinní funkce nebo zobrazení hypofýzy abnormální, doporučuje se krátká terapie vysokými dávkami kortikosteroidů (např. dexamethason 4 mg každých

6 hodin nebo ekvivalent) pro léčbu zánětu postižené žlázy a plánovaná dávka ipilimumabu by měla být vysazena (viz bod 4.2). V současnosti není známo, zda léčba kortikosteroidy odvrací dysfunkci žlázy. Také je třeba zahájit odpovídající hormonální substituční terapii. Může být nezbytná dlouhodobá hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být ipilimumab vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování cukru v krvi má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem. U život ohrožujícího diabetu musí být léčba ipilimumabem trvale ukončena.

Jakmile budou příznaky nebo laboratorní abnormality kontrolovány a celkové zlepšení pacienta je zřejmé, je možné léčbu ipilimumabem obnovit a zahájit snižování dávky kortikosteroidů na základě klinického úsudku. Snižování má probíhat minimálně po dobu 1 měsíce.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Při léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly pozorovány závažné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu), diabetes mellitus a diabetická ketoacidóza (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykémie a kvůli změnám funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). Pacienti mohou trpět únavou, bolestmi hlavy, změnami duševního stavu, bolestmi břicha, neobvyklými střevními projevy a hypotenzí, nebo nespecifickými symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozgovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

U symptomatické hypotyreózy má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba štítné žlázy. U symptomatické hypertyreózy má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena antityreoidální léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba. U život ohrožující hypertyreózy nebo hypotyreózy musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno.

U symptomatické nedostatečnosti nadledvin 2. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena léčba kortikosteroidy. U závažné (3. stupeň) nebo život ohrožující (4. stupeň) nedostatečnosti nadledvin musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce nadledvin a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající léčba kortikosteroidy.

U symptomatické hypofyzitidy 2. nebo 3. stupně má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1-2 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. U život ohrožující hypofyzitidy (stupeň 4) musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno. Monitorování funkce hypofýzy a hormonální hladiny má i nadále pokračovat, aby byla případně zajištěna hormonální substituční léčba.

U symptomatického diabetu má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a dle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla

zajištěna odpovídající substituční léčba inzulinem. U život ohrožujícího diabetu musí být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem trvale ukončeno.

Reakce související s infuzí

Ipilimumab v monoterapii nebo v kombinaci s nivolumabem

V klinických studiích s ipilimumabem nebo ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě těžké nebo život ohrožující infuzní reakce musí být podání ipilimumabu nebo ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ukončeno a zahájena odpovídající léčba. Pacienti s mírnou nebo středně těžkou infuzní reakcí mohou dostávat ipilimumab nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem za současného důkladného sledování a používání premedikace podle lokálních terapeutických postupů pro profylaxi reakcí na infuzi.

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii

Následující nežádoucí účinky s podezřením na imunitní podmíněnost byly hlášeny u pacientů léčených v monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20: uveitida, eosinofilie, zvýšení hladiny lipázy a glomerulonefritida. Dále byly u pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s peptidovou vakcínou gp100 ve studii MDX010-20 hlášeny případy iritidy, hemolytické anemie, zvýšení amylázy, multiorgánové selhání a pneumonitida. Z postmarketinkového použití byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu, serózního odchlípení sítnice a neinfekční cystitidy (viz body 4.2 a 4.8).

Pokud jsou tyto reakce závažné (stupeň 3 nebo 4), mohou si vyžádat okamžité vysoké dávky systémové kortikosteroidní terapie a ukončení podávání ipilimumabu (viz bod 4.2). Pokud je to medicínsky indikováno, je třeba pro případy uveitidy, iritidy, serózního odchlípení sítnice nebo episkleritidy související s ipilimumabem zvážit podávání očních kapek s lokálními kortikoidy. U pacientů s očními záněty souvisejícími s ipilimumabem byla hlášena přechodná ztráta zraku.

U pacientů léčených ipilimumabem byla po uvedení přípravku na trh hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba ipilimumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby ipilimumabem oproti riziku možné orgánové rejekce.

Ipilimumab v monoterapii nebo v kombinaci s PD-1 nebo PD-L1 inhibitory

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH) byla pozorována při použití ipilimumabu v monoterapii i v kombinaci s PD-1 nebo PD-L1 inhibitory (včetně nivolumabu). Pokud je ipilimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s PD-1 nebo PD-L1 inhibitory, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud je HLH potvrzena, má být podávání ipilimumabu nebo ipilimumabu v kombinaci s PD-1 nebo PD-L1 inhibitory ukončeno a zahájena léčba HLH.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem v klinických studiích napříč různým dávkováním a typy nádorů: pankreatitida, uveitida, demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), Guillainův-Barrého syndrom, *myasthenia gravis*, myastenický syndrom, aseptická meningitida, encefalitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, myozitida, myokarditida, rabdomyolýza a myelitida. Po uvedení na trh byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu, serózního odchlípení sítnice a neinfekční cystitidy (viz body 4.2 a 4.8). U pacientů s očními záněty souvisejícími s ipilimumabem byla hlášena přechodná ztráta zraku.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní hodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení lze znovu nasadit ipilimumab v kombinaci s nivolumabem po postupném vysazení kortikosteroidů. V případě závažných a opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem trvale vysazen.

Během léčby ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byly hlášeny případy myotoxicity (myozitida, myokarditida a rabdomyolýza), některé z nich s fatálními následky. Pokud se u pacienta objeví známky nebo příznaky myotoxicity, má být prováděno pečlivé sledování a pacient má být neodkladně poslán na vyšetření ke specialistovi k posouzení závažnosti onemocnění a na to navazující léčby. Dle závažnosti dané myotoxicity má být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem přerušeno či trvale ukončeno (viz bod 4.2) a zahájena vhodná léčba.

Diagnóza myokarditidy vyžaduje vysokou míru obezřetnosti. Pacienti s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky mají být posouzeni s ohledem na potenciální myokarditidu. Pokud podezření na myokarditidu existuje, má být zahájeno podávání vysokých dávek kortikosteroidů (prednison 1-2 mg/kg/den nebo methylprednisolon 1-2 mg/kg/den) a urychleně konzultován kardiolog spolu se zahájením diagnostického vyšetření podle aktuálně platných standardních postupů. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, má být podávání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2).

Opatření vzhledem k onemocnění

Melanom

Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS a aktivními mozgovými metastázami nebyli do klinické studie MDX010-20 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem nebyli do klinické studie CA184-169 zařazeni. Nicméně pacienti s mozgovými metastázami byly do studie zařazeni, pokud neměli žádné neurologické příznaky spojené s metastatickými mozgovými lézemi a pokud nevyžadovali nebo nedostávali systémovou léčbu kortikosteroidy v posledních 10 dnech před zahájením terapie ipilimumabem (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem, aktivními mozgovými metastázami a předchozí léčbou ipilimumabem nebyli do pediatrické studie CA184070 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s okulárním melanomem, aktivními mozgovými metastázami a předchozí léčbou látkami cílenými na CTLA-4, PD-1, PD-L1 nebo CD137 nebyli do pediatrické studie CA184178 zařazeni (viz bod 5.1).

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním a pacienti, kteří již užívali systémová imunosupresiva před vstupem do studie, byli z klinického hodnocení s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem vyloučeni. Pacienti s okulárním/uveálním melanomem byli vyloučeni z klinických studií s melanomem. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Zlepšení přežití bez progresu (PFS) u kombinace ipilimumabu s nivolumabem ve srovnání s monoterapií nivolumabem je potvrzeno jen u pacientů s nízkou úrovní nádorové exprese PD-L1. Zlepšení celkového

přežití (OS) bylo u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a nivolumabu v monoterapii u pacientů s vysokou úrovní nádorové exprese PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %) podobné. Před zahájením kombinované léčby je nutné provést pečlivé posouzení individuálních charakteristik pacienta a nádoru a vzít v úvahu zjištěný přínos a toxicitu kombinované léčby ve srovnání s monoterapií nivolumabem (viz body 4.8 a 5.1).

Použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem u pacientů s melanomem, u kterých onemocnění rychle progreduje

Lékaři mají zvážit před zahájením léčby pacientů s rychle progredujícím onemocněním opožděný nástup účinku ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (viz bod 5.1).

Renální karcinom

Pacienti s anamnézou aktuálního výskytu metastáz v mozku, s aktivním autoimunitním onemocněním či se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinických studií s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u těchto pacientů s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním, stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, pacienti s aktivními (neléčenými) mozkovými metastázami po předchozí systémové terapii pokročilého onemocnění nebo ti, kteří měli senzitivizující EGFR mutace nebo ALK translokace, byli z pivotních klinických hodnocení NSCLC v první linii vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). U starších pacientů (≥ 75 let) jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1). U těchto pacientů má být ipilimumab v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií používán s opatrností po pečlivém individuálním zvážení možného přínosu a rizika.

Maligní mezoteliom pleury

Pacienti s primitivním mezoteliomem peritonea, perikardu nebo obalu varlete (tunica vaginalis), pacienti s intersticiálním plicním onemocněním, aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi a mozkovými metastázami (pokud nejsou po chirurgické resekci nebo léčeny stereotaxickou radioterapií a do 3 měsíců před zařazením do studie nedošlo k jejich dalšímu vývoji) byli vyloučeni z pivotní studie léčby MPM v první linii (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního přínosu a rizika.

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity dle ECOG ≥ 2 , aktivními mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli z klinické studie s metastazujícím CRC s dMMR nebo MSI-H vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

Skvamózní karcinom jícnu

Pacienti s výchozím skóre fyzické výkonnosti ≥ 2 , pacienti s anamnézou aktuálního výskytu mozkových metastáz, aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi nebo s vysokým rizikem krvácení nebo píštěle v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí karcinomu jícnu byli z klinické studie u ESCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). Vzhledem k absenci údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu a rizika.

V klinické studii s ESCC v první linii byl u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s chemoterapií zjištěn vyšší počet úmrtí během prvních 4 měsíců. Před zahájením léčby pacientů s horší prognózou a/nebo agresivním onemocněním mají vzít lékaři v úvahu opožděný nástup účinku ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (viz bod 5.1).

Hepatocelulární karcinom

Pacienti s výchozím skóre fyzické aktivity dle ECOG ≥ 2 , po předchozí transplantaci jater, s onemocněním jater třídy C dle Childa a Pugh, s anamnézou souběžných metastáz mozku, s anamnézou hepatální encefalopatie (během 12 měsíců před randomizací), s klinicky významným ascitem, infekcí HIV nebo aktivní koinfekcí virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV) nebo HBV a virem hepatitidy D (HDV), s aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli z klinické studie s HCC vyloučeni (viz body 4.5 a 5.1). U pacientů s HCC s třídou B dle Childa a Pugh jsou k dispozici omezená data. Vzhledem k absenci údajů je třeba používat ipilimumab v kombinaci s nivolumabem následovaným nivolumabem u těchto pacientů s opatrností a po pečlivém individuálním zvážení potenciálního poměru přínosů a rizik.

U ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem byl ve srovnání s lenvatinibem nebo sorafenibem v léčbě HCC pozorován během prvních 6 měsíců vyšší počet úmrtí. Vyšší riziko úmrtí může souviset se špatnou prognózou. Lékaři mají vzít v úvahu toto riziko před zahájením léčby ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem u pacientů se špatnou prognózou

Pacienti s autoimunitním onemocněním

Pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze (jiné než vitiligo a adekvátně kontrolované endokrinní deficity, jako je hypotyreóza) včetně těch, kteří vyžadují systémovou imunosupresivní terapii pro preexistující aktivní autoimunitní onemocnění nebo pro udržení orgánového transplantátu, nebyli v klinických studiích hodnoceni. Ipilimumab je T-buněčný potenciátor, který umožňuje imunitní odpověď (viz bod 5.1) a může interferovat s imunosupresivní terapií s následnou exacerbací základní choroby nebo zvýšeným rizikem rejekce štěpu. Podávání ipilimumabu je třeba se vyhnout u pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující. U ostatních pacientů s autoimunitním onemocněním v anamnéze se ipilimumab musí podávat s opatrností po pečlivém zhodnocení potenciálního poměru rizika a přínosu pro jednotlivce.

Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku v 10ml injekční lahvičce, resp. 92 mg sodíku ve 40ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,15 % a 4,60 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

Současné podávání s vemurafenibem

Ve fázi 1 klinického hodnocení došlo k asymptomatickému zvýšení transamináz stupně 3 (ALT/AST $> 5 \times \text{HHN}$) a bilirubinu (celkový bilirubin $> 3 \times \text{HHN}$) při současném podání ipilimumabu (3 mg/kg) a vemurafenibu (960 mg nebo 720 mg 2x denně). Na základě předběžných dat se proto nedoporučuje současné podávání ipilimumabu a vemurafenibu.

Sekvenční podávání s vemurafenibem

Ve studii 2. fáze vykazovala sekvenční léčba vemurafenibem následovaným ipilimumabem v dávce 10 mg/kg u pacientů s metastazujícím melanomem s BRAF pozitivní mutací vyšší incidenci kožních

nežádoucích účinků stupně 3+ než při podávání samotného ipilimumabu. Při podávání ipilimumabu po předchozím podání vemurafenibu je třeba postupovat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnostní údaje o použití ipilimumabu u dospívajících ve věku 12 let a starších jsou omezené a nejsou dlouhodobé.

Pro děti mladší 12 let jsou k dispozici jen velmi omezené údaje. Ipilimumab se tedy nemá používat u dětí mladších 12 let.

Před zahájením léčby ipilimumabem v monoterapii u dospívajících ve věku 12 let a starších se lékařům doporučuje pečlivě každého pacienta posoudit a vzít v úvahu omezené dostupné údaje, pozorovaný přínos a toxicitu monoterapie ipilimumabem u pediatrické populace (viz body 4.8 a 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky.

Klinická studie s dospělými pacienty zaměřená na lékové interakce ipilimumabu podávaného samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií (dakarbazin nebo paklitaxel/karboplatina) byla provedena se zaměřením na hodnocení interakcí s izoenzymy CYP (zejména CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 a CYP3A4) u pacientů s dosud neléčeným pokročilým melanomem. Žádné klinicky významné farmakokinetické lékové interakce nebyly mezi ipilimumabem a paklitaxelem/karboplatinou, dakarbazinem nebo jeho metabolitem 5-aminoimidazol-4-karboxamidem (AIC) pozorovány.

Další formy interakce

Kortikosteroidy

Použití systémových kortikosteroidů na začátku před zahájením podávání ipilimumabu je třeba se vyhybat kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností ipilimumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva je však možné používat po zahájení podávání ipilimumabu za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Nezdá se, že by použití systémových kortikosteroidů po zahájení léčby ipilimumabem narušovalo účinnost ipilimumabu.

Antikoagulancia

Je známo, že použití antikoagulancií zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení. Protože gastrointestinální krvácení je nežádoucí účinek ipilimumabu (viz bod 4.8), musejí být pacienti, kteří vyžadují souběžnou léčbu antikoagulancii, pečlivě monitorováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku ipilimumab těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Lidský IgG1 prochází placentární bariérou. Potenciální riziko léčby pro vyvíjející se plod není známo. Podávání přípravku Yervoy se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje potenciální riziko.

Kojení

Bylo prokázáno, že ipilimumab se ve velmi nízkých hladinách vyskytuje v mateřském mléce opic cynomolgus, které byly léčeny po dobu březosti. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování IgG1 do lidského mateřského mléka je obecně omezeno a IgGs mají nízkou biodostupnost po perorálním podání. Významné systémové vystavení kojence se neočekává a při kojení se nepředpokládají žádné účinky na novorozence/kojence. Kvůli možným nežádoucím účinkům na kojené dítě se však musí učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Yervoy, s ohledem na přínos kojení pro dítě a na přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Nebyly provedeny studie hodnotící vliv ipilimumabu na fertilitu. Proto není účinek ipilimumabu na fertilitu mužů a žen znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek YERVOY má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Kvůli potenciálním nežádoucím účinkům, jako je únava (viz bod 4.8), je třeba pacientům doporučit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů, dokud si nebudou jisti, že je ipilimumab nežádoucím způsobem neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Ipilimumab v monoterapii (viz bod 4.2)

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Ipilimumab byl podáván přibližně 10 000 pacientům v klinickém programu, který hodnotil jeho použití v různých dávkách a u různých typů nádorů. Pokud není jinak specifikováno, ukazují níže uvedené údaje expozici ipilimumabu v dávce 3 mg/kg v klinických studiích melanomu. Ve fázi 3 studie MDX010-20 (viz bod 5.1) obdrželi pacienti medián 4 dávek (rozmezí od 1 do 4).

Ipilimumab je nejčastěji spojen s nežádoucími účinky, které jsou důsledkem zvýšené nebo nadměrné imunitní aktivity. Většina z nich, včetně těžkých reakcí, ustoupila po zahájení odpovídající léčby nebo vysazení ipilimumabu (viz bod 4.4 pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků).

U pacientů, kteří dostávali monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg ve studii MDX010-20, byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 10\%$ pacientů) průjem, vyrážka, pruritus, únava, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu nebo bolesti břicha. Většina z nich byla lehká až středně těžká (stupeň 1 nebo 2). *Ipilimumab* byl ukončen z důvodu nežádoucích účinků u 10 % pacientů.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s pokročilým melanomem, kteří byli léčeni ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v klinických studiích ($n = 767$), a z postmarketingového sledování, jsou uvedeny v tabulce 6.

Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných

postmarketingových údajů nelze určit). V každé kategorii jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků u pacientů pozitivních na HLA-A2*0201, kteří dostávali ipilimumab ve studii MDX010-20, byl podobný výskytu pozorovanému v celém klinickém programu.

Bezpečnostní profil ipilimumabu 3 mg/kg u pacientů bez předchozí chemoterapie, kteří byli sdruženi z klinických studií fáze 2 a 3 (n = 75; léčených), dosud neléčených pacientů ze dvou retrospektivních observačních studií (n = 273 a n = 157) a z CA184-169 (n = 362) byl podobný jako u již léčených pacientů s pokročilým melanomem.

Bezpečnostní údaje u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem léčeným ipilimumabem (v dávce 3 mg/kg, s následným sledováním po dobu minimálně 3 let) zařazených do mezinárodní prospektivní observační studie CA184143 (n = 1151) byly podobné těm, které byly hlášeny pro ipilimumab v klinických studiích u pokročilého melanomu.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů s pokročilým melanomem léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg^a

Infekce a infestace	
Časté	sepse ^b , infekce močových cest, infekce dýchacích cest
Méně časté	septický šok ^b , pneumonie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté	nádorová bolest
Méně časté	paraneoplastický syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	anémie, lymfopenie, trombocytopenie, neutropenie
Méně časté	hemolytická anémie ^b , eosinofilie
Není známo	hemofagocytyjící lymfohistiocytóza ^e
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	hypersenzitivita
Velmi vzácné	anafylaktická reakce
Není známo	reakce transplantovaného solidního orgánu ^e
Endokrinní poruchy	
Časté	hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy) ^c , hypotyreóza ^c
Méně časté	adrenální insuficience ^c , sekundární adrenokortikální insuficience ^d , hypertyreóza ^c , hypogonadismus
Vzácné	autoimunitní tyreoiditida ^d , tyreoiditida ^d
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace, hypokalemie, snížení tělesné hmotnosti, hyponatremie
Méně časté	alkalóza, hypofosfatemie, syndrom nádorového rozpadu, hypokalcemie ^d
Vzácné	diabetes mellitus 1. typu (včetně diabetické ketoacidózy) ^h
Psychiatrické poruchy	
Časté	zmatenost, deprese
Méně časté	změny duševního stavu, snížení libida

Poruchy nervového systému	
Časté	periferní senzorická neuropatie, závrat', bolest hlavy, letargie, kraniální neuropatie, otok mozku, periferní neuropatie
Méně časté	Guillainův-Barrého syndrom ^{b,c} , meningitida (aseptická), autoimunitní centrální neuropatie (encefalitida) ^d , synkopa, ataxie, třes, myoklonus, dysartrie
Vzácné	myasthenia gravis ^d
Není známo	myelitida
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, bolest oka
Méně časté	uveitida ^c , krvácení do sklivce, iritida ^c , otok oka ^d , blefaritida ^d , snížená zraková ostrost, pocit cizího tělesa v očích, zánět spojivek
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom ^e , serózní odchlípení sítnice
Srdeční poruchy	
Časté	arytmie, fibrilace síní
Cévní poruchy	
Časté	hypotenze, zčervenání, návaly horka
Méně časté	vaskulitida, angiopatie ^b , periferní ischemie, ortostatická hypotenze
Vzácné	temporální arteritida ^d
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	dušnost, kašel, alergická rhinitida
Méně časté	respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně ^b , infiltrace plic, plicní otok, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem ^c , zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha
Časté	gastrointestinální krvácení, kolitida ^{b,c} , gastroezofageální refluxní choroba, slizniční záněty ^d , gastroenteritida, stomatitida
Méně časté	gastrointestinální perforace ^{b,c} , perforace tlustého střeva ^{b,c} , perforace střeva ^{b,c} , peritonitida ^b , divertikulitida, pankreatitida, enterokolitida, žaludeční vřed, vřed tlustého střeva, esofagitida, ileus ^d , proktitida ^d
Vzácné	exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	abnormální jaterní funkce
Méně časté	selhání jater ^{b,c} , hepatitida, hepatomegalie, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^c , pruritus ^c
Časté	dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, ekzém ^d , alopecie, noční pocení, suchá kůže
Méně časté	toxická epidermální nekrolýza ^{b,c} , leukocytoklastická vaskulitida, kožní exfoliace, změna barvy vlasů ^d
Vzácné	erythema multiforme ^d , psoriáza ^d , léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^d
Není známo	pemfigoid
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest ^f
Časté	artralgie, myalgie, svalové spasmy, artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica, myositida ^d , svalová slabost ^d
Vzácné	polymyositida ^d

Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	renální selhání ^b
Méně časté	glomerulonefritida ^c , autoimunitní nefritida ^d , renální tubulární acidóza, hematurie ^d , neinfekční cystitida ^g , proteinurie ^d
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, reakce v místě injekce, pyrexie, edém, bolest
Časté	třesavka, asténie, chřipce podobná onemocnění ^d
Méně časté	multiorgánové selhání ^{b,c} , syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu ^d , reakce související s infuzí
Vyšetření	
Časté	zvýšená hladina alanin aminotransferázy ^c , zvýšená hladina aspartát aminotransferázy ^c , zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^d , zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina lipázy ^c
Méně časté	zvýšená hladina gamma-glutamyltransferázy ^d , zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi, snížená hladina kortisolu v krvi, snížená hladina kortikotropinu v krvi, zvýšená hladina krevní amylázy ^c , pozitivní antinukleární protilátka ^d , snížená hladina testosteronu v krvi
Vzácné	snížená hladina tyreostimulačního hormonu v krvi ^d , snížená hladina tyroxinu ^d , abnormální hladina prolaktinu v krvi ^d

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 6 nelze zcela připsat ipilimumabu, ale může se na nich podílet i základní onemocnění.

^a Frekvence jsou založeny na datech shromážděných z 9 klinických studií hodnotících účinek dávky 3 mg/kg ipilimumabu u melanomu.

^b Včetně smrtelných následků.

^c Další informace o těchto potenciálních nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a v bodě 4.4. Údaje uvedené v těchto bodech primárně odrážejí zkušenosti ze studie fáze 3, MDX010-20.

^d Údaje nepocházející z 9 dokončených klinických studií s melanomem jsou uvedeny podle zjištěných frekvencí výskytu.

^e Případ z postmarketinkového použití (viz také bod 4.4).

^f Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.

^g Hlášeno v klinických studiích a během postmarketinkového použití.

^h Diabetes mellitus 1. typu, který může být spojený s diabetickou ketoacidózou

Další nežádoucí účinky neuvedené v tabulce 6 byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali jiné dávky (buď <, nebo > 3 mg/kg) ipilimumabu v klinických studiích s melanomem. Tyto další nežádoucí účinky se objevily s frekvencí < 1%, pokud nebylo uvedeno jinak: meningismus, myokarditida, perikardiální výpotek, kardiomyopatie, autoimunitní hepatitida, erythema nodosum, autoimunitní pankreatitida, hyperpituitarismus, hypoparatyreóza, infekční peritonitida, episkleritida, skleritida, Raynaudův fenomén, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, syndrom uvolnění cytokinů, sarkoidóza, snížená hladina gonadotropinu v krvi, leukopénie, polycytémie, lymfocytóza, oční myositida a neurosenzorická hypakusie.

Celkový bezpečnostní profil ipilimumabu v dávce 3 mg/kg byl v klinické studii CA184-169 (n = 362) v souladu s profilem ipilimumabu u pacientů léčených kvůli pokročilému melanomu.

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) (viz bod 4.2)

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Pokud je ipilimumab podáván v kombinaci, je nutné se seznámit před zahájením léčby s SmPC léčivých přípravků. Další informace o bezpečnosti ostatních léčivých látek použitých v kombinaci s ipilimumabem naleznete v příslušném SmPC.

Ve sloučeném datovém souboru ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) napříč typy nádorů (n = 2 626) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 47 měsíců byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) únava (47 %), průjem (35 %), vyrážka (37 %), nauzea (27 %), pruritus (29 %), muskuloskeletální bolest (26 %), pyrexie (23 %), snížená chuť k jídlu (22 %), kašel (21 %), bolest břicha (18 %), zvracení (18 %), zácpa (18 %), artralgie (18 %), dyspnoe (17 %), hypotyreóza (16 %), bolest hlavy (15 %), infekce horních cest dýchacích (13 %), edém (13 %) a závratě (10 %). Výskyt nežádoucích účinků stupně 3-5 byl 66 % pro ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní), z toho 1,0 % fatálních nežádoucích účinků bylo přisouzeno studovanému léku. Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro melanom byly únava (62 %), vyrážka (57 %), průjem (52 %), nauzea (42 %), pruritus (40 %), pyrexie (36 %) a bolest hlavy (26 %) hlášeny s incidencí o $\geq 10\%$ vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní). Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg a chemoterapií pro NSCLC byly anemie (32 %) a neutropenie (15 %) hlášeny s incidencí o $\geq 10\%$ vyšší, než byla četnost výskytu ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní).

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve sloučeném datovém souboru pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) (n = 2 626) a z postmarketingového použití jsou prezentovány v tabulce 7. Tyto nežádoucí účinky jsou prezentovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných postmarketingových údajů nelze určit). V každé kategorii jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u ipilimumabu v kombinaci s jinými léčivými látkami

	Kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní)
Infekce a infestace	
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie, bronchitida, konjunktivitida
Vzácné	aseptická meningitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anemie ^{b,i} , trombocytopenie ^b , leukopenie ^b , lymfopenie ^b , neutropenie ^b
Časté	eozinofilie
Méně časté	febrilní neutropenie
Není známo	hemofagocytující lymfohistiocytóza

	Kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní)
Poruchy imunitního systému	
Časté	reakce související s infuzí (včetně syndromu z uvolnění cytokinů), hypersenzitivita
Vzácné	sarkoidóza
Není známo	rejekce transplantovaného solidního orgánu ^e
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza
Časté	hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypofyzitida, hypopituitarismus, diabetes mellitus
Méně časté	diabetická ketoacidóza
Vzácné	hypoparatyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hyperglykemie ^b , hypoglykemie ^b
Časté	dehydratace, hypoalbuminemie, hypofosfatemie, snížení tělesné hmotnosti
Méně časté	metabolická acidóza
Není známo	syndrom nádorového rozpadu ^g
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	závratě, periferní neuropatie
Méně časté	polyneuropatie, obrna nervus peroneus, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), encefalitida, myasthenia gravis
Vzácné	Guillainův-Barrého syndrom, neuritida, myelitida (včetně transverzální myelitidy)
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění, suché oko
Méně časté	uveitida, episkleritida
Vzácné	Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, serózní odchlípení sítnice
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie, fibrilace síní
Méně časté	myokarditida ^a , arytmie (včetně ventrikulární arytmie) ^a , bradykardie
Není známo	perikardiální poruchy ^h
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	kašel, dyspnoe
Časté	pneumonitida ^a , plicní embolie ^a , pleurální výpotek
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa
Časté	kolitida ^a , pankreatitida, stomatitida, gastritida, sucho v ústech
Méně časté	duodenitida
Vzácné	perforace střeva ^a , exokrinní pankreatická insuficience, celiakie
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	hepatitida

	Kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka ^c , svědění
Časté	alopecie, vitiligo, kopřivka, suchá kůže, erytém
Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, psoriáza, jiná lichenoidní onemocnění ^j
Vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^{a,d} , lichen sclerosus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest ^e , artralgie
Časté	svalové spasmy, svalová slabost, artritida
Méně časté	polymyalgia rheumatica, myopatie, myozitida (včetně polymyozitidy) ^a
Vzácné	spondyloartrópatie, Sjogrenův syndrom, rabdomyolýza ^a
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	selhání ledvin (včetně akutní poruchy funkce ledvin) ^a
Méně časté	tubulointersticiální nefritida, nefritida
Vzácné	neinfekční cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únavy, pyrexie, edém (včetně periferního otoku)
Časté	bolest na hrudi, bolest, zimnice
Vyšetření	
Velmi časté	zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšená hladina AST ^b , zvýšená hladina ALT ^b , zvýšený celkový bilirubin ^b , zvýšený kreatinin ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hyponatremie ^b , hyperkalemie ^b , hypokalemie ^b , hyperkalcemie ^b , hypokalcemie ^b
Časté	hypernatremie ^b , hypermagnezemie ^b , zvýšený tyreostimulační hormon, zvýšená gamaglutamyltransferáza

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 7 nelze zcela připsat ipilimumabu samotnému nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, ale může se na nich podílet i základní onemocnění nebo léčivé přípravky používané v kombinaci.

^a Fatální případy byly hlášeny v dokončených nebo pokračujících klinických studiích.

^b Frekvence laboratorních údajů odrážejí podíl pacientů, kteří měli zhoršení z výchozí hodnoty v laboratorních měřeních. Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků; laboratorní abnormality“ níže.

^c Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje makulopapulární vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku, folikulární vyrážku, makulární vyrážku, morbiliformní vyrážku, papulární vyrážku, pustulární vyrážku, papuloskvamózní vyrážku, vezikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, exfoliativní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, psoriatické dermatitidu, polékové kožní výsev, nodulární vyrážku a pemfigoid.

^d Zaznamenáno také ve studiích mimo sloučená data. Frekvence je založena na expozici v rámci celého programu.

^e Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, interkostální myalgie, bolest krku, bolest končetin a bolest páteře.

^f Případ z postmarketingového použití (viz také bod 4.4).

^g Hlášeno v klinických studiích a během postmarketingového použití.

^h Onemocnění perikardu je souhrnný pojem zahrnující perikarditidu, perikardiální výpotek, srdeční tamponádu a Dresslerův syndrom.

ⁱ Anémie je souhrnný pojem, který zahrnuje kromě dalších příčin anémie anémii hemolytickou a autoimunní, snížení hemoglobinu, anémii z nedostatku železa a snížení počtu erytrocytů.

^j Lichenoidní onemocnění je souhrnný pojem zahrnující lichenoidní keratózu a lichen planus.

Popis vybraných nežádoucích účinků

S výjimkou, kde je uvedeno jinak, pocházejí data vztahující se k monoterapii ipilimumabem od pacientů, kteří dostávali buď monoterapii ipilimumabem v dávce 3 mg/kg (n = 131) nebo ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s gp100 (n = 380) ve studii fáze 3 u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu (MDX010-20-20, viz bod 5.1).

Podání ipilimumabu v kombinaci je spojeno s výskytem imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky po nasazení vhodné léčby obvykle vymizí. Trvalé ukončení léčby bylo obecně nutné u vyššího počtu pacientů užívajících ipilimumab v kombinaci s nivolumabem než u nivolumabu v monoterapii. V tabulce 8 je uvedeno procento pacientů s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, u kterých byla léčba ukončena. Tabulka 8 dále u pacientů, u kterých se nežádoucí účinek vyskytl, uvádí procento pacientů, u nichž byla nutná léčba vysokými dávkami kortikosteroidů (odpovídajícími alespoň 40 mg prednisonu denně). Pokyny ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 8: Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby nebo vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů

	Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) %
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby	
Pneumonitida	2,1
Kolitida	6
Hepatitida	5
Nefritida a renální dysfunkce	1,1
Endokrinopatie	2,2
Kožní	1,0
Hypersenzitivita / reakce na infuzi	0,3
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující vysoké dávky kortikosteroidů^{a,b}	
Pneumonitida	59
Kolitida	32
Hepatitida	39
Nefritida a renální dysfunkce	27
Endokrinopatie	18
Kožní	8
Hypersenzitivita / reakce na infuzi	18

^a odpovídajícími alespoň 40 mg prednisonu denně

^b frekvence vychází z počtu pacientů, u kterých se vyskytl imunitně podmíněný nežádoucí účinek

Imunitně podmíněné gastrointestinální nežádoucí účinky

Ipilimumab je spojen se závažnými imunitně podmíněnými gastrointestinálními nežádoucími účinky. Úmrtnost v důsledku gastrointestinální perforace byla udávána u <1% pacientů, kteří dostávali ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s gp100.

Ve skupině s monoterapií ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl hlášen průjem a kolitida jakékoliv závažnosti u 27 %, resp. 8 %. Frekvence závažného průjmu (stupeň 3 nebo 4) a závažné kolitidy (stupeň 3 nebo 4) byla 5 %. Střední doba do vzniku závažných nebo fatálních (stupeň 3 až 5) imunitně podmíněných gastrointestinálních nežádoucích účinků byla 8 týdnů (rozmezí 5 až 13 týdnů) od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu (definovanému jako zlepšení na mírný [stupeň 1] nebo nižší stupeň závažnosti nebo na stupeň na začátku studie) u většiny případů (90 %), s mediánem času od vzniku do ústupu 4 týdny (rozmezí 0,6 až 22 týdnů). V klinických

studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice s ulceracemi nebo bez ulcerací a s lymfocytární a neutrofilní infiltrací.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt průjmu nebo kolitidy 26,0 % (682/2 626). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 8,1 % (212/2 626), 6,4 % (167/2 626), resp. 0,2 % (4/2 626) pacientů. Dva pacienti (< 0,1 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 1,4 měsíce (rozmezí: 0,0–48,9). K vyléčení došlo u 618 pacientů (91 %) se střední dobou do vyléčení 2,9 týdne (rozmezí: 0,1–170,0⁺). Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro melanom byl výskyt průjmu nebo kolitidy 46,7 %, včetně případů stupně 2 (13,6 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (0,4 %).

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt pneumonitidy včetně intersticiálního plicního onemocnění 6,0 % (157/2 626). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 3,0 % (78/2 626), 1,0 % (27/2 626) resp. 0,3 % (8/2 626) pacientů. Čtyři pacienti (< 0,2 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 2,7 měsíce (rozmezí: 0,1–56,8). K vyléčení došlo u 129 pacientů (82,2 %) se střední dobou do vyléčení 6,1 týdne (rozmezí: 0,1⁺–149,3⁺).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita

Ipilimumab je spojen se závažnou imunitně podmíněnou hepatotoxicitou. Fatální jaterní selhání bylo hlášené u <1% pacientů, kteří dostávali ipilimumab v dávce 3 mg/kg v monoterapii.

Zvýšení hladiny AST a ALT jakékoliv závažnosti bylo hlášené u 1 %, resp. 2 % pacientů. Nevyskytly se žádné zprávy o závažném zvýšení (stupeň 3 nebo 4) hladiny AST nebo ALT. Čas do vzniku střední až těžké nebo fatální (stupeň 2 až 5) imunitně podmíněné hepatotoxicity se pohyboval od 3 do 9 týdnů od začátku léčby. Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu byl čas do ústupu od 0,7 do 2 týdnů. V klinických studiích ukázaly biopsie jater u pacientů, kteří měli imunitně podmíněnou hepatotoxicitu, známky akutního zánětu (neutrofily, lymfocyty a makrofágy).

U pacientů léčených ipilimumabem v dávkách vyšších než doporučených v kombinaci s dakarbazinem se hepatotoxicita spojená s imunitním systémem vyskytovala častěji než u pacientů, kteří se léčili ipilimumabem 3 mg/kg v monoterapii.

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů hlášen u 21,2 % pacientů (556/2 626). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 5,0 % (132/2 626), 8,3 % (218/2 626), resp. 1,3 % (34/2 626) pacientů. Sedm pacientů (0,3 %) mělo fatální následky. Střední doba do nástupu byla 1,5 měsíce (rozmezí: 0,0–36,6). K vyléčení došlo u 482 pacientů (87,0 %) se střední dobou do vyléčení 5,9 týdne (rozmezí: 0,1–175,9⁺). Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro melanom byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 30,1 % včetně případů stupně 2 (6,9 %), stupně 3 (15,8 %) a stupně 4 (1,8 %). Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro HCC byl výskyt abnormálních výsledků jaterních testů 34,3 % včetně případů stupně 2 (8,4 %), stupně 3 (14,2 %) a stupně 4 (2,7 %).

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

Ipilimumab je spojen se závažnými kožními nežádoucími účinky, které mohou být imunitně podmíněné. Fatální toxická epidermální nekrolýza (včetně SJS) byla hlášena u < 1 % pacientů, kteří dostávali ipilimumab v kombinaci s gp100 (viz bod 5.1). V klinických studiích a během postmarketinkového

použití byla při podávání ipilimumabu vzácně hlášena léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Během postmarketingového použití byly hlášeny i případy pemfigoidu.

U monoterapie ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byla hlášena vyrážka a pruritus jakékoliv závažnosti u 26 % pacientů. Vyrážka způsobená ipilimumabem byla převážně mírná (stupeň 1) nebo středně těžká (stupeň 2) a odpovídala na symptomatickou terapii. Medián času do vzniku středně těžkých až těžkých nebo fatálních (stupeň 2 až 5) kožních nežádoucích účinků byl 3 týdny od začátku léčby (rozmezí 0,9 až 16 týdnů). Při postupu podle pokynů k léčbě definovaných v protokolu došlo k ústupu u většiny případů (87 %) s mediánem času od vzniku do ústupu 5 týdnů (rozmezí 0,6 až 29 týdnů).

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt vyrážky 46,1 % (1 210/2 626). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 14,3 % (375/2 626), 4,6 % (120/2 626), resp. 0,1 % (3/2 626) pacientů. Střední doba do nástupu byla 0,7 měsíce (rozmezí: 0,0–33,8). K vyléčení došlo u 843 pacientů (70 %) se střední dobou do vyléčení 12,1 týdne (rozmezí: 0,1–268,7⁺). Ve skupině pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro melanom byl výskyt vyrážky 65,2 %, včetně případů stupně 2 (20,3 %) a stupně 3 (7,8 %).

Imunitně podmíněné neurologické nežádoucí účinky

Ipilimumab je spojen se závažnými imunitně podmíněnými neurologickými nežádoucími účinky. Fatální syndrom Guillainův-Barrého byl hlášen u < 1 % pacientů, kteří dostávali ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s gp100. Příznaky podobné myasthenia gravis byly také hlášeny u < 1 % pacientů, kteří dostávali v klinických studiích vyšší dávky ipilimumabu.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt nefritidy nebo renální dysfunkce 5,4 % (141/2 626). Případy stupně 2, 3 a 4 byly hlášeny u 2,0 % (52/2 626), 0,8 % (21/2 626), resp. 0,4 % (11/2 626) pacientů. Dva pacienti (< 0,1 %) měli fatální následky. Střední doba do nástupu byla 2,6 měsíce (rozmezí: 0,0–34,8). K vyléčení došlo u 110 pacientů (78,0 %) se střední dobou do vyléčení 5,9 týdne (rozmezí: 0,1–172,1⁺).

Imunitně podmíněná endokrinopatie

Ve skupině monoterapie ipilimumabem v dávce 3 mg/kg byl hlášen hypopituitarismus jakékoliv závažnosti u 4 % pacientů. Nedostatečnost nadledvin, hypertyreóza a hypotyreóza jakékoliv závažnosti byly hlášeny u 2 % pacientů. Frekvence závažného hypopituitarismu (stupeň 3 nebo 4) byla hlášena u 3 % pacientů. Čas do vzniku střední až velmi těžké (stupeň 2 až 4) imunitně podmíněná endokrinopatie je v rozmezí od 7 do asi 20 týdnů od začátku léčby. Imunitně podmíněná endokrinopatie pozorovaná v klinických studiích byla obecně kontrolována hormonální substituční terapií.

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt poruch štítné žlázy 23,2 % (608/2 626). Poruchy štítné žlázy stupně 2 a 3 byly hlášeny u 12,7 % (333/2 626), resp. 1,0 % (27/2 626) pacientů. Hypofyzitida (včetně lymfocytické hypofyzitidy) stupně 2 a 3 se vyskytla u 1,9 % (49/2 626), resp. 1,5 % (40/2 626) pacientů. Hypopituitarismus stupně 2 a 3 se vyskytl u 0,6 % (16/2 626), resp. 0,5 % (13/2 626) pacientů. Nedostatečnost nadledvin (včetně sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin, akutní adrenokortikální insuficience, snížení hladiny kortikotropinu v krvi a imunitně zprostředkované adrenální insuficience) stupně 2, 3 nebo 4 se vyskytla u 2,7 % (72/2 626), 1,6 % (43/2 626), resp. 0,2 % (4/2 626) pacientů. Diabetes mellitus 1., 2., 3. a 4. stupně (včetně diabetu mellitu 1. typu a diabetické ketoacidózy) se vyskytl u < 0,1 % (1/2 626), 0,3 % (8/2 626), 0,3 % (7/2 626), resp. 0,2 % (6/2 626) pacientů. Střední doba do nástupu těchto endokrinopatií byla 2,1 měsíce (rozmezí: 0,0–28,1). K vyléčení došlo u 297 pacientů (40,0 %). Doba do vyléčení se pohybovala mezi 0,3 a 257,1⁺ týdne.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 4,5 % (118/2 626). Případy stupně 1, 2, 3 a 4 byly hlášeny u 1,9 % (49/2 626), 2,4 % (62/2 626), 0,2 % (6/2 626), resp. < 0,1 % (1/2 626) pacientů. Ve skupině pacientů s MPM léčených ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg byl výskyt hypersenzitivity / infuzních reakcí 12 %.

Imunogenita

Ke vzniku protilátek proti ipilimumabu došlo u méně než 2% pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali ipilimumab v klinických studiích fáze 2 a 3. U žádného nedošlo k hypersenzitivě v místě vpichu infuze nebo v souvislosti s infuzí, ani k anafylaktickým reakcím. Neutralizační protilátky proti ipilimumabu nebyly detekovány. Celkově nebylo pozorováno žádné spojení mezi vznikem protilátek a nežádoucích účinků.

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti ipilimumabu se výskyt protilátek proti ipilimumabu pohyboval od 6,3 do 13,7 %. Výskyt neutralizačních protilátek proti ipilimumabu se pohyboval od 0 do 0,4 %. U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií a hodnotitelných na přítomnost protilátek proti ipilimumabu nebo neutralizačních protilátek proti ipilimumabu byl výskyt protilátek proti ipilimumabu 7,5 % a výskyt neutralizačních protilátek proti ipilimumabu byl 1,6 %. Z pacientů, kteří byli hodnotitelní na přítomnost protilátek proti nivolumabu, byl výskyt protilátek proti nivolumabu 26 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 24,9 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů, 37,8 % při podání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny a 33,8 % při podání nivolumabu v dávce 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a chemoterapií. Výskyt neutralizačních protilátek proti nivolumabu byl 0,8 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, 1,5 % při podání nivolumabu v dávce 3 mg/kg a ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů, 4,6 % při podání nivolumabu v dávce 1 mg/kg a ipilimumabu v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny a 2,6 % při podání nivolumabu v dávce 360 mg každé 3 týdny v kombinaci s ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů a chemoterapií.

Při podávání kombinace s nivolumabem se za přítomnosti protilátek proti ipilimumabu CL ipilimumabu nezměnila a neobjevila se žádná známka změny profilu toxicity.

Laboratorní abnormality

U pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) byl podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorní abnormality, následující: 4,8 % mělo anémii, 1,8 % trombocytopenii, 2,2 % leukopenii, 6,9 % lymfopenii, 3,3 % neutropenii, 2,7 % mělo zvýšenou alkalickou fosfatázu, 9,8 % zvýšené AST, 9,3 % zvýšené ALT, 2,3 % zvýšený celkový bilirubin, 1,8 % zvýšený kreatinin, 1,4 % hypoalbuminemii, 7,1 % hyperglykemií, 0,7 % hypoglykemií, 7,8 % zvýšenou amylázu, 16,3 % zvýšenou lipázu, 0,8 % hypokalcemií, 0,2 % hypernatremií, 0,8 % hyperkalcemií, 2,0 % hyperkalemii, 0,8 % hypermagnezemií, 0,4 % hypomagnezemií, 3,0 % hypokalemii a 8,7 % hyponatremii.

U pacientů léčených ipilimumabem v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg pro melanom byl vyšší podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň z hlediska zvýšené hladiny ALT (15,3 %).

Pediatrická populace

Ipilimumab v monoterapii

U dospívajících ve věku 12 let a starších nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Ve studii CA184070 nebyly u jediného pacienta ve věku 12 let a více, který byl léčen ipilimumabem v dávce 3 mg/kg, hlášeny žádné imunitně podmíněné nežádoucí příhody (irAR) $\geq$ stupně 3. U 2 (25,0 %) z 8 pacientů léčených dávkou 5 mg/kg a 1 (11,1 %) z 9 pacientů léčených dávkou 10 mg/kg byly hlášeny nežádoucí příhody stupně 3-4. Žádná z příhod nebyla fatální. Typy irAR byly konzistentní se zkušeností u dospělých, přičemž nejčastěji byly napříč všemi skupinami hlášené irAR v následujících kategoriích příhod: gastrointestinální (0 [3 mg/kg], 62,5 % [5 mg/kg] a 44,4 % [10 mg/kg]), jaterní funkce (0 [3 mg/kg], 75,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]) a kožní (0 [3 mg/kg], 25,0 % [5 mg/kg], 33,3 % [10 mg/kg]). V této studii nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané irAR. Ve spektru irAR hlášených u dospělých a pediatrických pacientů nebyly zřejmé žádné rozdíly.

Ve studii CA184178 nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané irAR a pozorované irAR se vyskytovaly s podobnou frekvencí a intenzitou a u podobných orgánových systémů jako ve studiích s dospělými. Dva pacienti ve skupině s dávkou 10 mg/kg měli ve studii endokrinní irAR stupně 1 a stupně 3 - hyperglykémii. Nebyly hlášeny žádné další endokrinní abnormality.

Přehled nežádoucích příhod u dospívajících ve věku 12 let a starších a u dospělých je uveden v tabulce 9.

Tabulka 9: Souhrn nežádoucích příhod po až 4 dávkách ve výši 3, 5 a 10 mg/kg, všichni léčeni pacienti

	Počet pacientů (%)						
	Věk ≥ 12 až 21 let			Věk 12 až < 18 let		Dospělí	
	Pokročilý melanom a nemelanomové solidní nádory			Pokročilý melanom		Pokročilý melanom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 sloučené	CA184004/007/008/022 sloučené
	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
Všechna úmrtí, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Úmrtí související s léčbou, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
SAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
SAEs, související s léčbou, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AE vedoucí k vysazení studijního přípravku, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AE související s léčbou a vedoucí k vysazení studijního přípravku, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)

	Počet pacientů (%)						
	Věk ≥ 12 až 21 let			Věk 12 až < 18 let		Dospělí	
	Pokročilý melanom a nemelanomové solidní nádory			Pokročilý melanom		Pokročilý melanom	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 sloučené	CA184004/007/008/022 sloučené
	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
irAE, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AE související s léčbou, 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 u CA184070, v.19.0 u CA184178, a v.12.1 u sloučených bezpečnostních dat u dospělých

NA = nehodnoceno

U dospělých došlo k úmrtím uvedeným v této tabulce do 70 dnů od poslední dávky bez ohledu na souvislost. Úmrtí u pediatrických pacientů jsou případy ve studii během 30 dnů po poslední dávce kromě „všechna úmrtí“, ke kterým došlo >30 dní po poslední dávce. V CA184178 byla úmrtí hlášena přinejmenším 90 dní po poslední dávce.

Souvislost s ipilimumabem byla hlášena jako možná, pravděpodobná, jistá nebo chybějící ve studii CA184178 a ze sloučených bezpečnostních dat u dospělých a související nebo chybějící u studie CA184070.

Zkratky: SAEs = závažné nežádoucí příhody; AEs = nežádoucí příhody; irAEs = imunitně podmíněné nežádoucí příhody

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

V klinické studii CA209070 byla hodnocena bezpečnost ipilimumabu (1 mg/kg každé 3 týdny) v kombinaci s nivolumabem (1 mg/kg nebo 3 mg/kg u prvních 4 dávek, a dále 3 mg/kg v monoterapii každé 2 týdny) u 33 pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok až < 18 let (včetně 20 pacientů ve věku 12 až < 18 let) s recidivujícími nebo refrakterními solidními nebo hematologickými nádory, včetně pokročilého melanomu. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl obecně podobný jako u dospělých léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášenými nejméně u 20 % pediatrických pacientů) ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem byly únava (33,3 %) a makulopapulární vyrážka (21,2 %). Většina nežádoucích účinků hlášených u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Deset pacientů (30 %) mělo jeden nebo více nežádoucích účinků stupně 3 a 4.

V klinické studii CA209908 se 74 pediatrickými pacienty s primárními nádory centrálního nervového systému (CNS) s vysokým stupněm malignity (viz bod 5.1) nebyly při srovnání s údaji dostupnými ze studií s dospělými napříč indikacemi pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Starší pacienti

U pacientů s MPM byl vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších (68 % resp. 35 %) ve srovnání se všemi pacienty, kteří dostávali ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (54 % resp. 28 %). Údaje od pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H ve věku 75 let a starších jsou omezené (viz bod 5.1). U pacientů s HCC byl vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších (67 %, resp. 35 %) ve srovnání se všemi pacienty, kteří dostávali ipilimumab s nivolumabem (53 %, resp. 27 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka ipilimumabu nebyla stanovena. V klinických studiích dostávali pacienti až 20 mg/kg bez zjevných toxických účinků.

V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX04.

Mechanismus účinku

Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab je inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce CTLA-4, blokuje inhibiční signály indukované signální drahou přes CTLA-4, zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk, které se mobilizují, aby se zvýšil přímý imunitní útok T-buněk proti nádorovým buňkám. Blokáda CTLA-4 může také snížit funkci regulačních T-buněk, což může také přispívat k protinádorové imunitní odpovědi. Ipilimumab může selektivně depletovat regulační T-buňky v nádorovém mikroprostředí, tím se zvýší poměr mezi intratumorálními efektorovými T-buňkami a regulačními T-buňkami, a to vede ke smrti nádorových buněk.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s melanomem, kteří dostávali ipilimumab, se střední absolutní počet lymfocytů v periferní krvi (ALC) zvýšil během indukčního dávkovacího období. Ve studiích fáze 2 bylo toto zvýšení závislé na dávce. Ve studii MDX010-20 (viz bod 5.1) zvýšil ipilimumab v dávce 3 mg/kg s gp100 nebo bez ní hodnotu ALC během indukčního dávkovacího období, ale žádná významná změna v ALC nebyla pozorována v kontrolní skupině pacientů, kteří dostávali hodnocenou peptidovou vakcínu gp100. V periferní krvi pacientů s melanomem bylo pozorováno průměrné zvýšení v procentu aktivovaných HLA-DR+ CD4+ a CD8+ T buněk po léčbě ipilimumabem, které je v souladu s mechanismem účinku. Průměrné zvýšení procenta centrálních paměťových (CCR7+ CD45RA-) CD4+ a CD8+ T buněk a menší, ale významné zvýšení procenta efektorových paměťových (CCR7-CD45RA-) CD8+ T buněk bylo také pozorováno po léčbě ipilimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Další informace o klinické účinnosti a bezpečnosti v souvislosti s doporučeným dávkováním nivolumabu podávaného v monoterapii následující po kombinované terapii s ipilimumabem naleznete v SmPC pro nivolumab.

Na základě modelování vlivu dávky/expozice na účinnost a bezpečnost nebyly nalezeny žádné klinicky signifikantní rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi dávkou nivolumabu ve výši 240 mg každé 2 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny. U pokročilého melanomu a RCC dále nebyly na základě tohoto modelování nalezeny klinicky signifikantní rozdíly mezi dávkou nivolumabu ve výši 480 mg každé 4 týdny a ve výši 3 mg/kg každé 2 týdny.

Klinické studie s ipilimumabem v monoterapii

Melanom

Výhoda celkového přežití (OS) ipilimumabu v doporučené dávce 3 mg/kg u pacientů s předléčeným pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla prokázána ve studii fáze 3 (MDX010-20). Pacienti s okulárním melanomem, primárním melanomem CNS, aktivními mozgovými metastázami, virem lidské imunodeficiency (HIV), hepatitidou B a hepatitidou C nebyli zařazeni do klinické studie MDX010-20. Klinické studie vyloučily pacienty s výkonnostním stavem ECOG > 1 a slizničním melanomem. Pacienti bez jaterních metastáz, kteří měli výchozí AST > 2,5x HHN, pacienti s jaterními metastázami, kteří měli výchozí AST > 5 x HHN, a pacienti s výchozím celkovým bilirubinem ≥ 3 x HHN byli také vyloučeni.

Pro bližší informace o pacientech s autoimunitním onemocněním v anamnéze viz bod 4.4.

MDX010-20

Dvojitě zaslepená studie fáze 3 zahrnovala pacienty s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, kteří byli dříve léčeni režimy obsahujícími jedno a více z následujících: IL-2, dakarbazin, temozolomid, fotemustin nebo karboplatina. Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 1 : 1 k podání ipilimumabu 3mg/kg + hodnocenou peptidovou vakcínu gp100 (gp100), monoterapii ipilimumabem, v dávce 3 mg/kg nebo pro samotný gp100. Všichni pacienti byli typu HLA-A2*0201. Tento HLA typ podporuje imunitní prezentaci gp100. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na jejich výchozí stav mutace genu BRAF. Pacienti dostávali ipilimumab každé 3 týdny celkem 4 dávky dle tolerance (indukční terapie). Pacienti se zjevnou nádorovou zátěží zvyšující se před dokončením indukčního období pokračovali v indukční terapii dle tolerance, pokud měli adekvátní výkonnostní status. Hodnocení odpovědi nádoru na ipilimumab bylo provedeno přibližně ve 12. týdnu, po dokončení indukční terapie.

Další léčba ipilimumabem (přeléčení) byla nabízena těm, u nichž došlo k vývoji PD po úvodní klinické odpovědi (PR nebo CR) nebo po SD (dle modifikovaných kritérií WHO) > 3měsíce od prvního hodnocení nádoru. Primární koncový parametr byl OS (celkové přežití) ve skupině s ipilimumabem + gp100 vs. skupina gp100. Klíčové sekundární koncové parametry byly OS ve skupině s ipilimumabem+ gp100 vs. skupina s monoterapií ipilimumabem a ve skupině s monoterapií ipilimumabem vs. skupina s gp100.

Celkem bylo randomizováno 676 pacientů: 137 do skupiny s monoterapií ipilimumabem, 403 do skupiny s ipilimumabem + gp100 a 136 do skupiny gp100 samostatně. Většina obdržela všechny 4 dávky během indukce. Třicet dva pacientů bylo přeléčeno: 8 ve skupině monoterapie ipilimumabem, 23 ve skupině ipilimumab + gp100 a 1 ze skupiny gp100. Trvání sledování bylo maximálně 55 měsíců. Výchozí charakteristiky byly mezi skupinami dobře vyvážené. Medián věku byl 57 let. Většina (71-73%) pacientů

měla M1c stádium choroby a 37-40% pacientů mělo zvýšenou hladinu laktát dehydrogenázy (LDH) na začátku. Celkem 77 pacientů mělo anamnézu dříve léčených mozkových metastáz.

Režimy obsahující ipilimumab ukázaly statisticky významnou výhodu nad kontrolní skupinou s gp100 v OS. Poměr rizika (HR) pro srovnání OS mezi monoterapií ipilimumabem a gp100 byl 0,66 (95 % IS:0,51, 0,87; p=0,0026).

V analýze podskupin byl sledovaný přínos terapie pro celkové přežití (OS) konzistentní ve většině podskupin pacientů (M [metastázy]-stadium, předchozí interleukin-2, výchozí hladina LDH, věk, pohlaví a typ a počet předchozích terapií). U žen starších 50 let však byla data podporující přínos terapie ipilimumabem pro celkové přežití omezena. Protože analýza podskupin zahrnovala pouze nízký počet pacientů, nemohou být z těchto dat vyvozeny žádné definitivní závěry.

Medián a odhadované hodnoty celkového přežití v 1 roce a ve 2 letech jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Celkové přežití v MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Medián měsíce (95% IS)	10 měsíců (8,0; 13,8)	6 měsíců (5,5; 8,7)
OS v 1 roce % (95% IS)	46 % (37,0; 54,1)	25 % (18,1; 32,9)
OS v 2. roce % (95% IS)	24 % (16,0; 31,5)	14 % (8,0; 20,0)

^a Peptidová vakcína gp100 je experimentální kontrola.

Ve skupině monoterapie ipilimumabem 3 mg/kg byl medián celkového přežití 22 měsíců a 8 měsíců pro pacienty s SD, resp. pacienty s PD. V době této analýzy nebyly mediány dosaženy u pacientů s CR nebo PR.

Pro pacienty, kteří vyžadovali přeléčení, byl BORR 38 % (3/8 pacientů) ve skupině s monoterapií ipilimumabem a 0 % ve skupině s gp100. Míra kontroly choroby (DCR, definovaná jako CR+PR+SD) byla 75 % (6/8 pacientů) a 0 %. Protože počet pacientů v těchto analýzách byl omezený, nelze vyvodit žádné definitivní závěry o účinnosti přeléčení ipilimumabem.

Rozvoj či udržení klinické aktivity při léčbě ipilimumabem byly podobné při použití systémových kortikosteroidů, nebo bez nich.

CA184-169

Do dvojité zaslepené studie fáze 3 byli zařazeni pacienti s neresekovatelným melanomem stadia III nebo IV (s předchozí léčbou melanomu nebo bez ní). Celkem bylo randomizováno 727 pacientů, z toho 362 k užívání ipilimumabu v dávce 3 mg/kg a 365 k užívání ipilimumabu 10 mg/kg každé 3 týdny, vždy ve 4 dávkách. Ve skupině s dávkou ipilimumabu 10 mg/kg byl medián OS (95% CI) 16 měsíců (11,63; 17,84) a ve skupině s dávkou ipilimumabu 3 mg/kg byl medián OS (95% CI) 12 měsíců (9,86; 13,27). Srovnání celkového přežití mezi ipilimumabem v dávkách 10 mg/kg a 3 mg/kg ukázalo HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; P-hodnota = 0,04). V přežití bez progresu (PFS) nebyl zjištěn mezi skupinami s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg statisticky významný rozdíl. (HR 0,89 při 95% CI 0,76; 1,04 a P-hodnota log-rank testu = 0,1548). BORR byla u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg podobná. BORR byla 15,3 % (95% CI: 11,8;19,5) u skupiny s 10 mg/kg a 12,2 % (95% CI: 9,0; 16,0) u skupiny s 3 mg/kg. Ipilimumab v dávce 10 mg/kg byl spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s dávkou 3 mg/kg. Výskyt závažných nežádoucích účinků činil u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg 37 % a

18 %, přičemž 3 nejčastější nežádoucí účinky byly průjem (10,7 % vs 5,5 %), kolitida (8,0 % vs 3,0 %) a hypofyzitida (4,4 % vs 1,9 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení se u skupin s dávkou 10 mg/kg a 3 mg/kg vyskytly u 31 % a 19 % pacientů, s nežádoucími účinky vedoucími k úmrtí 4, resp. 2 pacientů.

U doporučené dávky 3 mg/kg byl medián OS v podskupině žen ≥ 50 let ve srovnání s celkovou populací podobný: (11,40 vs 11,53 měsíců). Medián OS v podskupině s mozkovými metastázami na začátku léčby byl u doporučené dávky 3 mg/kg 5,67 měsíců.

Další studie s ipilimumabem v monoterapii

Melanom

CA184332 a CA184338

Ukazatele OS u ipilimumabu 3 mg/kg v monoterapii u pacientů bez předchozí chemoterapie sdružených z klinických studií fáze 2 a 3 (n = 78; randomizovaných) a u dosud neléčených pacientů ze dvou retrospektivních observačních studií (n = 273 a n = 157) byly celkově konzistentní. Ve dvou observačních studiích mělo v okamžiku diagnózy pokročilého melanomu 12,1 % a 33,1 % pacientů metastázy v mozku. Medián OS a odhadovaný výskyt přežití po 1, 2, 3 a 4 letech jsou uvedeny v tabulce 11. Odhadovaná četnost jednoletého, dvouletého a tříletého přežití byla u pacientů (n = 78), kteří dosud nepodstoupili chemoterapii a kteří byli sdruženi z klinických studií fáze 2 a 3, 54,1 % (95% CI: 42,5 - 65,6), 31,6 % (95% CI: 20,7 - 42,9) a 23,7 % (95% CI: 14,3 - 34,4).

Tabulka 11: Celkové přežití v observačních studiích

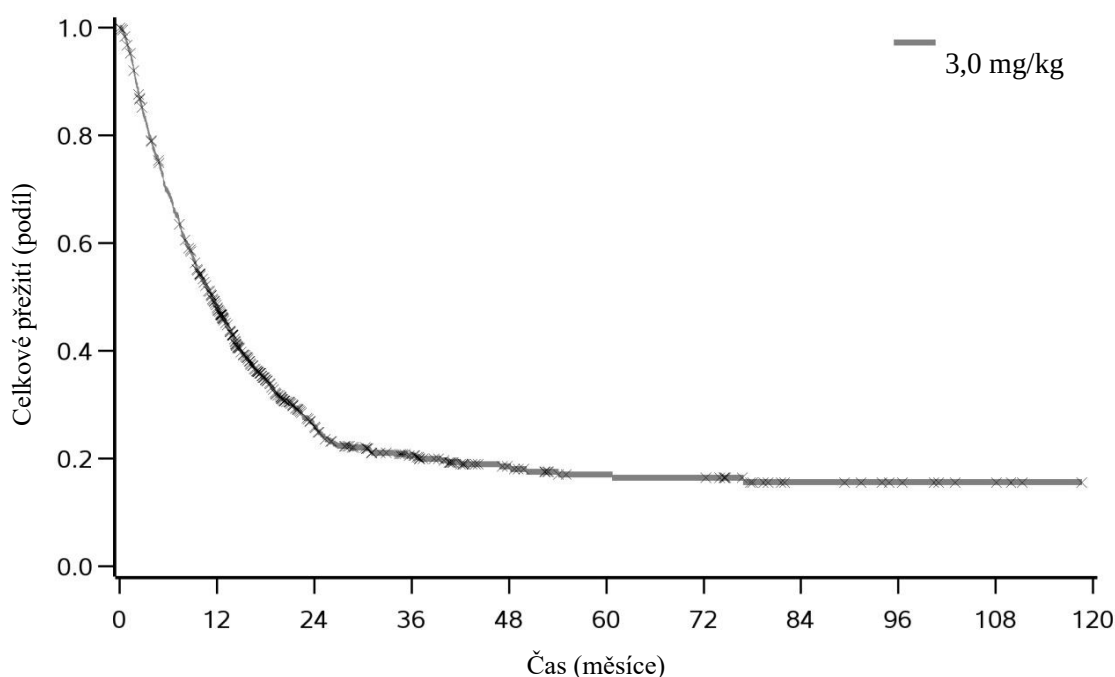
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Medián OS (95% CI)	14 měsíců (12,8-18,7)	10 měsíců (7,0-12,8)
OS v 1. roce % (95% CI)	59 % (52,5-64,3)	44 % (35,5; 51,4)
OS v 2. roce % (95% CI)	39 % (33,1-44,8)	26 % (18,9-33,3)
OS ve 3. roce % (95% CI)	31 % (25,5-36,7)	22 % (15,5-29,2)
OS ve 4. roce % (95% CI)	26 %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

Pacienti s mozkovými metastázami měli ve studii CA184332 medián OS 7 měsíců (95% CI: 5,06-12,81) a pacienti bez mozkových metastáz měli medián OS 14,1 měsíců (95% CI: 9,96-neurčeno).

Pacienti s mozkovými metastázami měli ve studii CA184338 medián OS 6,3 měsíců (95% CI: 3,2-12,0) a pacienti bez mozkových metastáz měli medián OS 17,7 měsíců (95% CI: 13,6-12,1).

Přínos léčby ipilimumabem (v dávce 3 mg/kg) pokud jde o dlouhodobé přežití je doložen sloučenou analýzou OS dat z klinických studií s pacienty s předléčeným i dosud neléčeným maligním melanomem (n = 965). Kaplanova-Meierova křivka OS ukazuje plateau, které začíná přibližně v roce 3 (míra OS = 21 % [95% CI: 17-24]) a trvá u některých pacientů až do roku 10 (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Celkové přežití u ipilimumabu 3 mg/ml ve sloučené analýze



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

Klinické studie s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem

Melanom

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící ipilimumab v kombinaci s nivolumabem nebo nivolumab v monoterapii ve srovnání s ipilimumabem v monoterapii (CA209067)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem, 1 mg/kg, nivolumabu 3 mg/kg ve srovnání s ipilimumabem 3 mg/kg v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu byly hodnoceny v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 (CA209067). Rozdíly mezi oběma skupinami obsahujícími nivolumab byly hodnoceny deskriptivně. Studie zahrnovala dospělé pacienty s potvrzeným neresekovatelným melanomem ve III. nebo IV. stádiu. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1. Byli zahrnuti pacienti, kteří neměli předchozí systémovou protinádorovou terapii neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu. Předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní terapie byla povolena, pokud byla ukončena alespoň 6 měsíců před randomizací. Pacienti s aktivní autoimunitní chorobou, okulárním/uveálním melanomem nebo aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni.

Celkem 945 pacientů bylo randomizováno k užívání ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (n = 314), nivolumabu v monoterapii (n = 316) nebo ipilimumabu v monoterapii (n = 315). Pacienti v rameni s kombinací dostávali 1 mg/kg nivolumabu v 60minutové a 3 mg/kg ipilimumabu v 90minutové intravenózní infuzi každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále 3 mg/kg nivolumabu v monoterapii každé 2 týdny. Pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem dostávali nivolumab 3 mg/kg každé 2 týdny. Pacienti ve srovnávacím rameni dostávali 3 mg/kg ipilimumabu a placebo nivolumabu intravenózně každé 3 týdny u prvních 4 dávek a dále placebo každé 2 týdny. Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ exprese na nádorových buňkách), BRAF statusu a M stádia podle

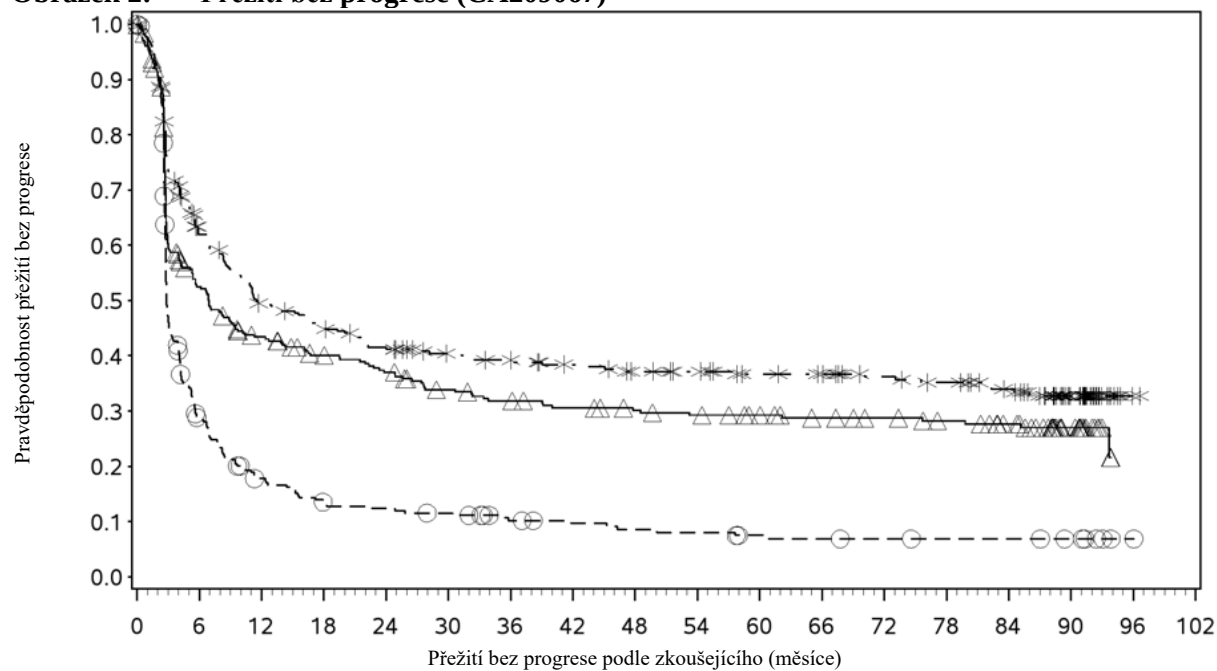
American Joint Committee on Cancer (AJCC) systému. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos a dokud byla léčba tolerována. Vyhodnocení účinků léčby na tumor bylo provedeno 12 týdnů po randomizaci a dále každých 6 týdnů během prvního roku a potom každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti bylo přežití bez progresu a OS. Byla rovněž hodnocena ORR a doba trvání odpovědi.

Základní charakteristiky na začátku studie byly ve všech třech léčebných skupinách vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozmezí: 18 až 90 let), 65 % pacientů byli muži a 97 % byli běloši. ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (73 %) nebo 1 (27 %). Většina pacientů měla chorobu stádia IV podle AJCC (93 %); 58 % mělo onemocnění stádia M1c při vstupu do studie. Dvacet dva procent pacientů mělo předchozí adjuvantní terapii. Třicet dva procent pacientů mělo melanom pozitivní na BRAF mutaci; 26,5 % pacientů mělo expresi PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 5 %. Čtyři procenta pacientů měla mozkové metastázy v anamnéze a 36 % mělo hladinu LDH při vstupu do studie vyšší než ULN. U pacientů s měřitelnou úrovní nádorové PD-L1 exprese byla jejich distribuce mezi léčebnými skupinami vyvážená. Úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu.

Při primární analýze (s minimální dobou následného sledování 9 měsíců) dosáhl medián PFS 6,9 měsíců ve skupině léčené nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Medián PFS dosáhl 11,5 měsíců ve skupině léčené ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s 2,9 měsíci ve skupině léčené ipilimumabem (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Výsledky PFS z deskriptivní analýzy (s minimální dobou následného sledování 90 měsíců) jsou uvedeny na obrázku 2 (veškerá randomizovaná populace), obrázku 3 (5% úroveň nádorové exprese PD-L1) a obrázku 4 (1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

Obrázek 2: Přežití bez progresce (CA209067)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

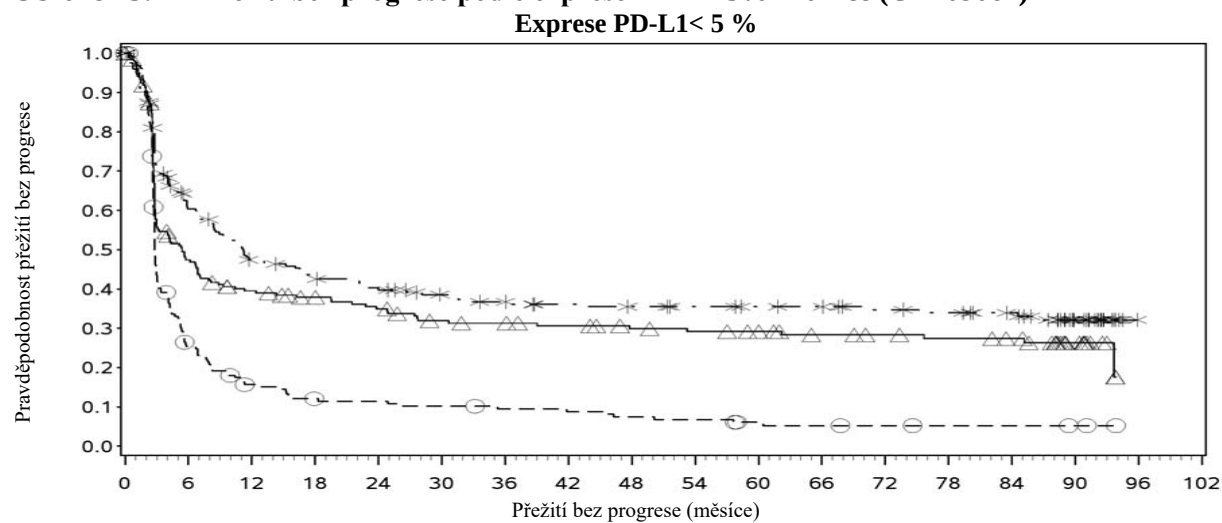
- *--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 189/314), medián a 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Výskyt PFS ve 12 měsících a 95% CI: 49 % (44; 55), výskyt PFS v 60 měsících a 95% CI: 36 % (32; 42), výskyt PFS v 90 měsících a 95% CI: 33 % (27, 39).
- △— Nivolumab (případy: 208/316), medián a 95% CI: 6,93 (5,13;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

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Obrázek 3: Přežití bez progresce podle exprese PD-L1 5% hranice (CA209067)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

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

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

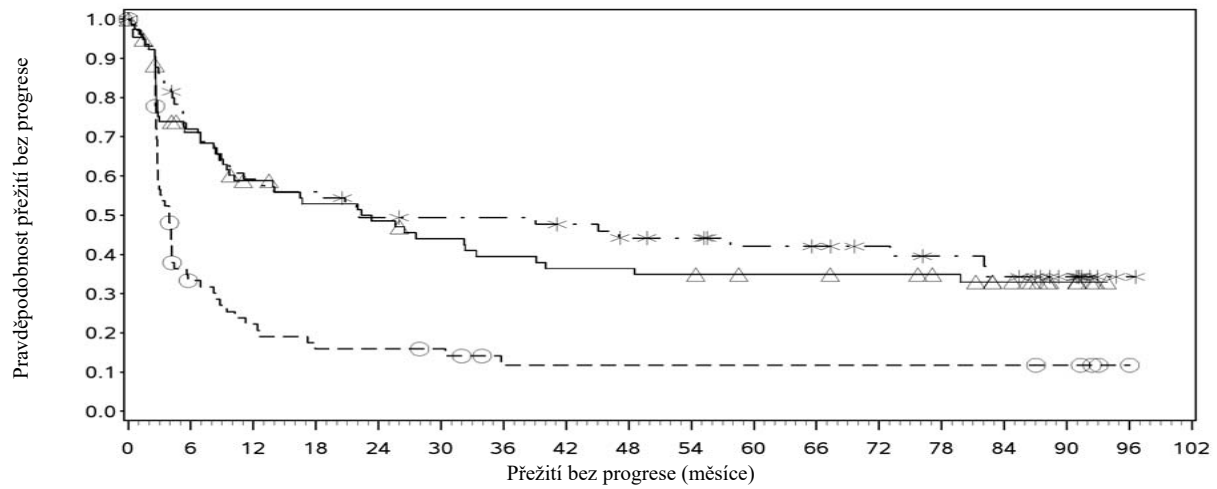
--○-- Ipilimumab (případy: 171/202), medián a 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

Expres PD-L1 $\geq 5\%$



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

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

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

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

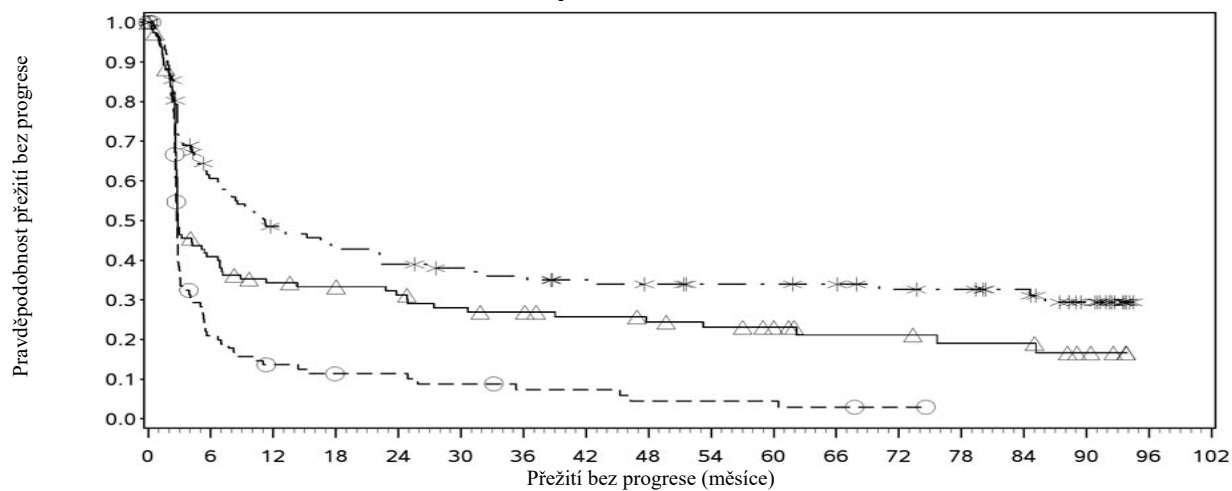
Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Obrázek 4: Přežití bez progresse podle exprese PD-L1 1% hranice (CA209067)

Expres PD-L1 < 1 %



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

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

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

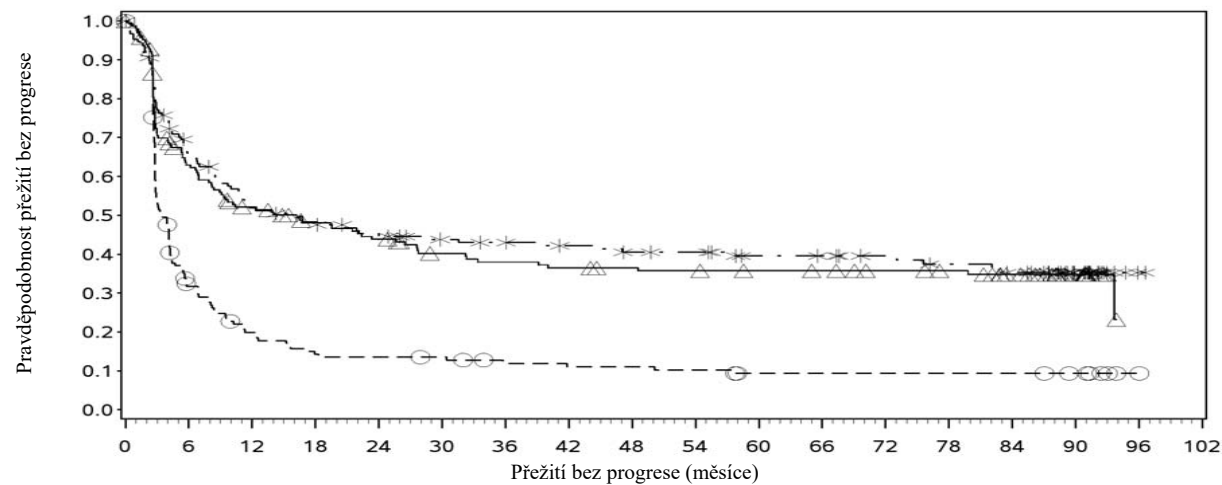
---○--- Ipilimumab (případy: 94/113), medián a 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

Expres PD-L1 ≥ 1 %



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (případy: 90/155), medián a 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)
 —△— Nivolumab (případy: 102/171), medián a 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)
 --○-- Ipilimumab (případy: 137/164), medián a 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

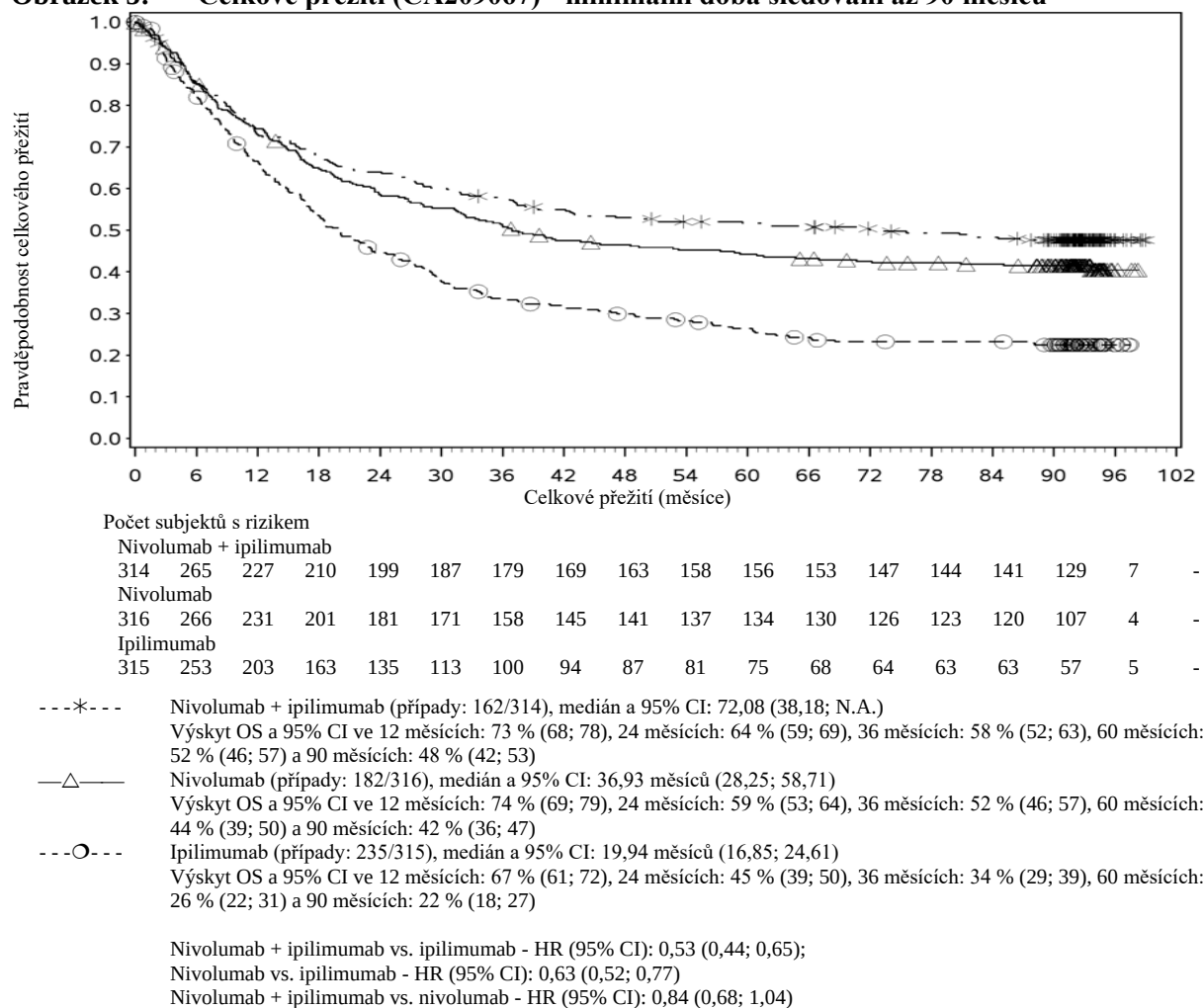
Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - poměr rizik a 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - poměr rizik a 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finální (primární) analýza OS se uskutečnila, když byli všichni pacienti sledováni alespoň 28 měsíců. Po 28 měsících nebyl medián OS u nivolumabu dosažen ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem, kde byl zjištěn medián OS 19,98 měsíců (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-hodnota: < 0,0001). U skupiny léčené ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem nebyl medián ve srovnání se skupinou léčenou ipilimumabem dosažen (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-hodnota: < 0,0001).

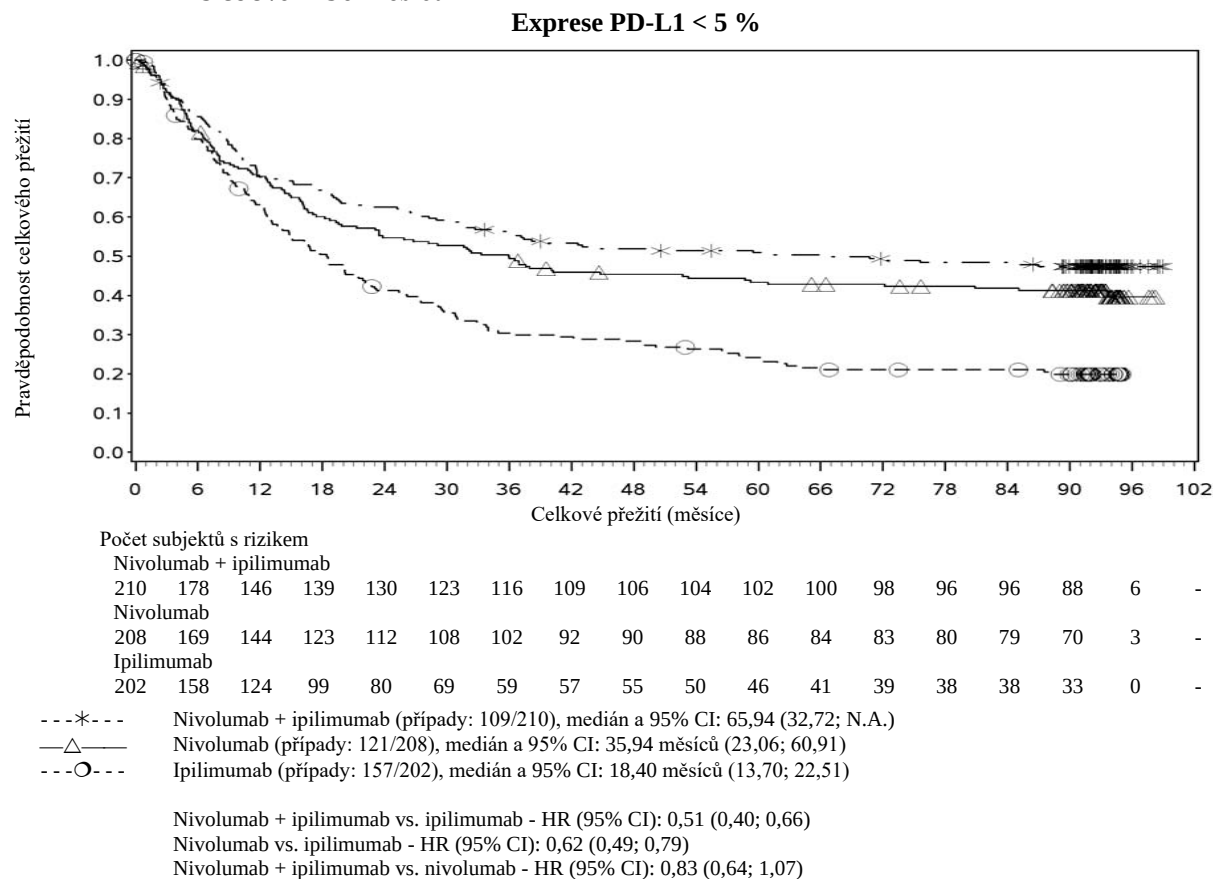
Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po sledování v délce minimálně 90 měsíců potvrzují závěry původní primární analýzy. Výsledky OS z této následné analýzy jsou uvedeny na obrázku 5 (všichni randomizovaní pacienti), obrázcích 6 a 7 (5% a 1% úroveň nádorové exprese PD-L1).

V analýze OS nebyly zohledněny následně podané terapie. Následná systémová terapie byla podávána u 36,0 %, 49,1 % a 66,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem. Následná imunoterapie (včetně anti-PD1 terapie, anti-CTLA-4 protilátky nebo jiné imunoterapie) byla podávána u 19,1 %, 34,2 % a 48,3 % pacientů v ramenech léčených kombinací, nivolumabem v monoterapii a ipilimumabem.

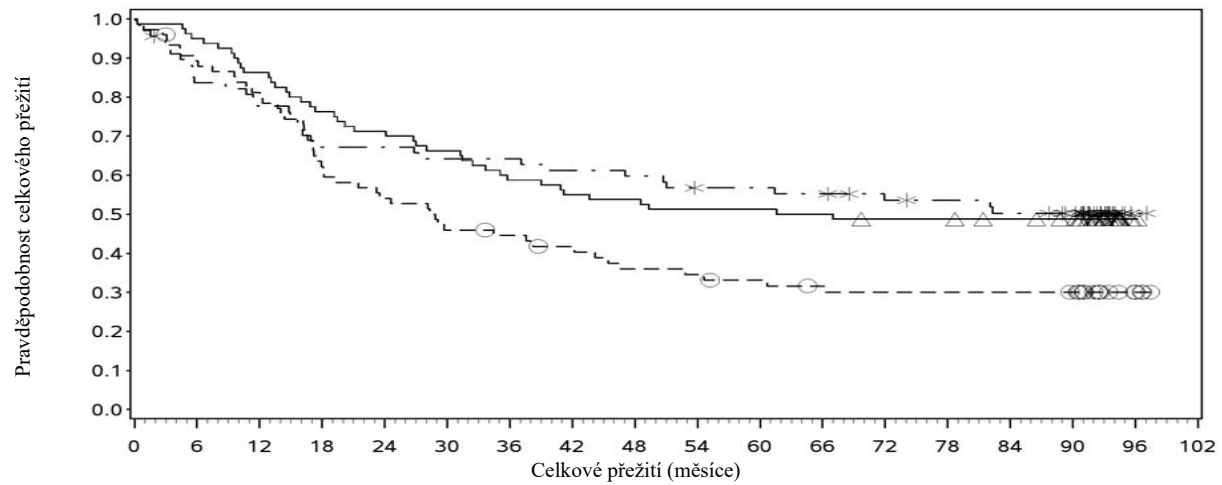
Obrázek 5: Celkové přežití (CA209067) - minimální doba sledování až 90 měsíců



Obrázek 6: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 5% hranice (CA209067) – minimální doba sledování 90 měsíců



Expres PD-L1 $\geq 5\%$



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (případy: 33/68), medián a 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

—△— Nivolumab (případy: 41/80), medián a 95% CI: 64,28 měsíců (33,64; N.A.)

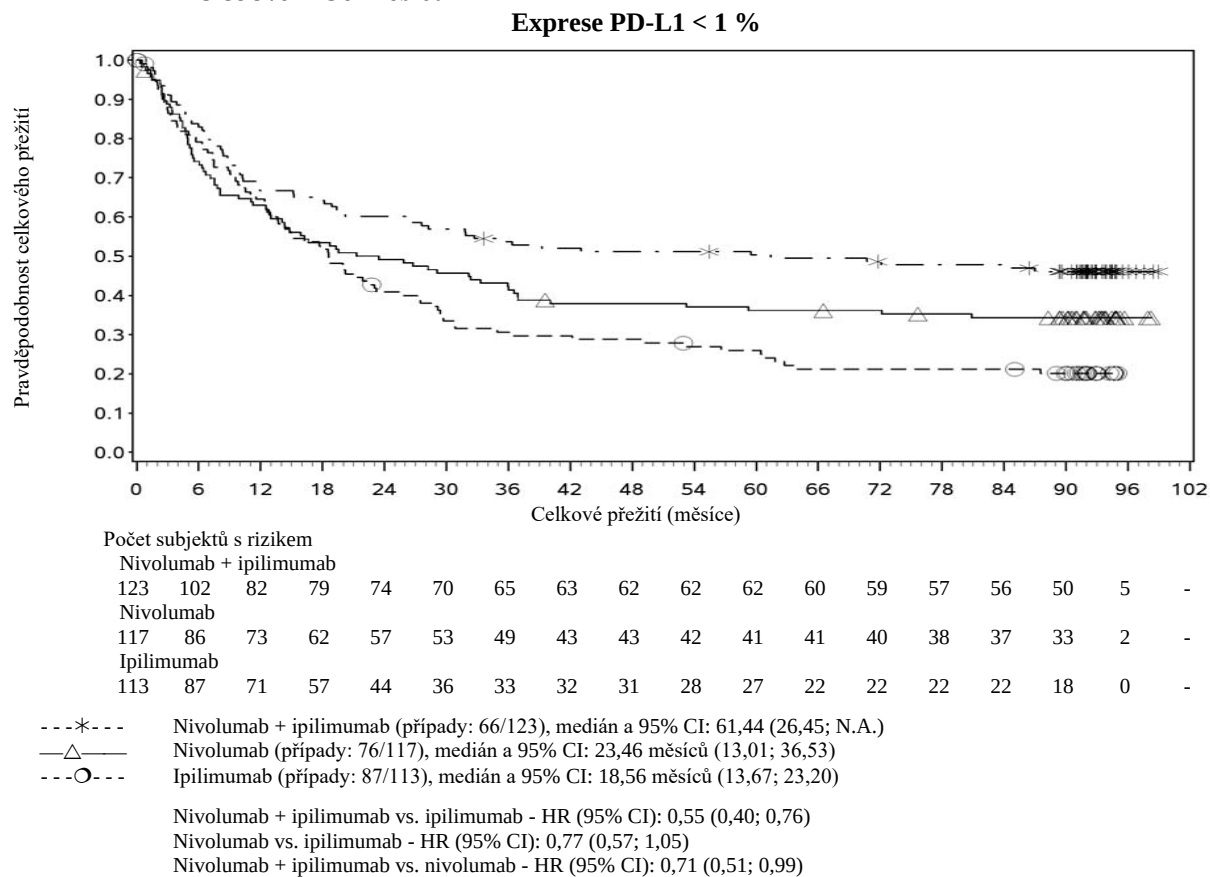
---○--- Ipilimumab (případy: 51/75), medián a 95% CI: 28,88 měsíců (18,10; 44,16)

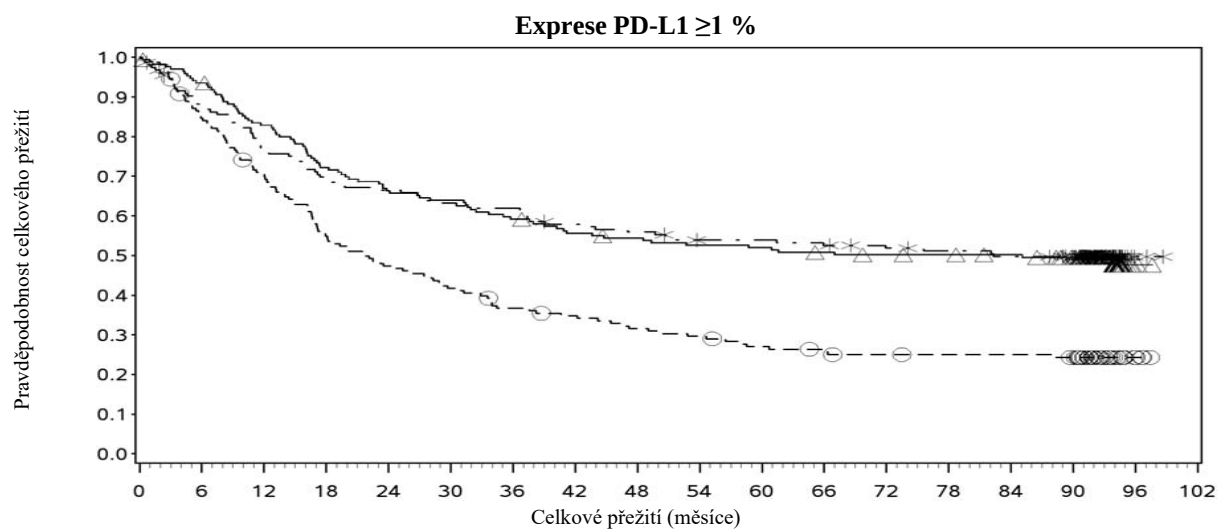
Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Obrázek 7: Celkové přežití podle exprese PD-L1: 1% hranice (CA209067) – minimální doba sledování 90 měsíců





Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--*-- Nivolumab + ipilimumab (případy: 76/155), medián a 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)

—△— Nivolumab (případy: 86/171), medián a 95% CI: 85,09 měsíců (39,00; N.A.)

--○-- Ipilimumab (případy: 121/164), medián a 95% CI: 21,49 měsíců (16,85; 29,08)

Nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimální doba sledování pro analýzu ORR byla 90 měsíců. Odpovědi jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12: Objektivní odpověď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivní odpověď	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	14,9 (23,8)
Míra relativního rizika (odds ratio) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Kompletní odpověď (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Částečná odpověď (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilní onemocnění (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trvání odpovědi			
Medián (rozmezí) v měsících	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Podíl trvání odpovědi ≥12 měsíců	68 %	73 %	44 %
Podíl trvání odpovědi ≥24 měsíců	58 %	63 %	30 %
ORR (95% CI) podle nádorové exprese PD-L1			
< 5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
<1%	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
≥1%	65 % (56,4; 72) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

V obou ramenech obsahujících nivolumab byl prokázán významný přínos v PFS a OS a vyšší ORR ve srovnání se samotným ipilimumabem. Zjištěné výsledky PFS v 18 měsících následného sledování a výsledky ORR a OS ve 28 měsících následného sledování byly konzistentně potvrzeny u všech podskupin pacientů včetně těch členěných podle ECOG skóre, BRAF statusu, M stádia, věku, mozkových metastáz v anamnéze a hladiny LDH na počátku léčby. Tento náález byl v souladu s výsledky OS s minimálním následným sledováním 90 měsíců.

U 131 pacientů, kteří přerušili užívání kombinace kvůli nežádoucím účinkům, dosahoval po následném sledování v délce 28 měsíců ORR 71 % (93/131), přičemž 20 % (26/131) pacientů dosáhlo kompletní odpovědi a medián OS nebyl dosažen.

U obou ramen obsahujících nivolumab byl prokázán vyšší výskyt objektivní odpovědi než u ipilimumabu bez ohledu na úroveň exprese PD-L1. ORR byl po 90 měsících následného sledování u kombinace nivolumabu s ipilimumabem vyšší než u monoterapie nivolumabem napříč úrovněmi exprese PD-L1 (tabulka 12), přičemž množství kompletních odpovědí se promítlo do zlepšení celkového OS s nejlepší celkovou odpovědí z kompletní odpovědi odpovídající zlepšené míře přežití.

Po 90 měsících následného sledování činil medián trvání odpovědi u pacientů s úrovní exprese PD-L1 ≥ 5 % celkem 78,19 měsíce v rameni s kombinací (rozmezí: 18,07-N.A.), 77,21 měsíce v rameni s monoterapií nivolumabem (rozmezí: 26,25-N.A.) a 31,28 měsíce (rozmezí: 6,08-N.A.) v rameni s ipilimumabem. U nádorové exprese PD-L1 < 5 % nebyl medián trvání odpovědi dosažen v rameni s kombinací (rozmezí: 61,93-N.A.), přičemž v rameni s monoterapií nivolumabem činil 90,84 měsíce (rozmezí: 50,43-N.A.) a v rameni s monoterapií ipilimumabem činil 19,25 měsíce (rozmezí: 5,32-47,44).

S ohledem na relevantní kritéria nádorové odpovědi a PFS a OS nelze spolehlivě stanovit žádnou jasnou hranici pro expresi PD-L1. Na základě výsledků komplexní analýzy byly identifikovány charakteristiky pacienta a nádoru (ECOG skóre fyzické aktivity, M stadium, vstupní LDH, BRAF status, PD-L1 status a pohlaví), které mohou ovlivnit výsledek přežití.

Účinnost dle BRAF statusu:

Po 90 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem mediánu PFS 16,76 měsíce (95% CI: 8,28; 32,0) resp. 11,17 měsíce (95% CI: 7,0; 19,32), zatímco pacienti v rameni s monoterapií nivolumabem měli medián PFS 5,62 měsíce (95% CI: 2,79; 9,46), resp. 8,18 měsíce (95% CI: 5,13; 19,55). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli mediánu PFS 3,09 měsíců (95% CI: 2,79; 5,19), resp. 2,83 měsíců (95% CI: 2,76; 3,06).

Po 90 měsících sledování dosáhli pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací i BRAF wild-type pacienti randomizovaní k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ORR 67,0 % (95% CI: 57,0; 75,9; n = 102) resp. 54,0 % (95% CI: 47,1; 60,9; n = 212), zatímco pacienti randomizovaní k nivolumabu v monoterapii měli medián ORR 37,87 % (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) resp. 48,2 % (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Pacienti s pozitivní BRAF[V600] mutací a BRAF wild-type pacienti randomizovaní k léčbě ipilimumabem v monoterapii dosáhli ORR 23,0 % (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) a 17,2 % (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 měsících sledování nebyl u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací medián OS v rameni s kombinovanou léčbou dosažen a v rameni s monoterapií nivolumabem činil 45,5 měsíců. Medián OS u pacientů s pozitivní BRAF[V600] mutací v rameni s monoterapií ipilimumabem byl 24,6 měsíců. U BRAF wild-type pacientů byl medián OS 39,06 měsíců v rameni s kombinovanou léčbou, 34,37 měsíců v rameni s monoterapií nivolumabem a 18,5 měsíců v rameni s monoterapií ipilimumabem. Poměr rizik pro OS u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem proti nivolumabu v monoterapii byl 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) u pacientů s BRAF[V600] pozitivní mutací a 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) u BRAF wild-type pacientů.

Randomizovaná studie fáze 2 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a ipilimumabem (CA209069)

Studie CA209069 byla randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze 2 hodnotící bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem ve srovnání se samotným ipilimumabem u 142 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem, se vstupními kritérii podobnými jako ve studii CA209067 a primární analýzou pacientů s BRAF wild-type melanomem (77 % pacientů). Zkoušejícím hodnocená ORR byla 61 % (95% CI: 48,9; 72,4) v rameni s kombinací (n = 72) vs 11 % (95% CI: 3,0; 25,4) v rameni s ipilimumabem (n = 37). Odhadovaná míra OS po 2 a 3 letech byla 68 %

(95% CI: 56; 78), resp. 61 % (95% CI: 49; 71), u kombinace (n = 73) a 53 % (95% CI: 36, 68), resp. 44 % (95% CI: 28; 60), u ipilimumabu (n = 37).

Renální karcinom

Randomizovaná studie fáze 3 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem proti sunitinibu (CA209214)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209214). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s dosud neléčeným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem ledviny s komponentou světlých buněk. Populace pro stanovení primární účinnosti zahrnovala pacienty se středním až vysokým rizikem, s 1 až 6 prognostickými rizikovými faktory podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritérií (méně než jeden rok od první diagnózy renálního karcinomu do randomizace, skóre podle Karnofského < 80 %, hladina hemoglobinu méně než dolní hranice normy, korigovaná hladina vápníku vyšší než 10 mg/dl, počet trombocytů více než horní hranice normy a absolutní počet neutrofilů vyšší než horní hranice normy). Tato studie zahrnovala pacienty bez ohledu na stav nádorového PD-L1. Pacienti se skóre podle Karnofského < 70 % a pacienti s mozkovými metastázami (současnými nebo v anamnéze), aktivním autoimunitním onemocněním nebo stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického IMDC skóre a oblasti.

Do studie bylo randomizováno celkem 1096 pacientů, z čehož mělo 847 pacientů středně/vysoce rizikový RCC a dostávali buď ipilimumab v dávce 1 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózně po dobu 30 minut v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek a následně nivolumab v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo sunitinib (n = 422) 50 mg denně podávaný perorálně 4 týdny, následovaný 2týdenní přestávkou v každém cyklu. Léčba trvala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla tolerována. První hodnocení nádoru se provedlo 12 týdnů po randomizaci, pak následovalo každých 6 týdnů během prvního roku a dále každých 12 měsíců do progresu nebo ukončení léčby, k čemu došlo později. Léčba po progresi hodnoceně zkoušejícím podle definice RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl pacient klinický přínos a podle zhodnocení zkoušejícím léčbu toleroval. Primárním kritériem účinnosti bylo OS, ORR a PFS určené Blinded Independent Central Review (BICR) u pacientů se středním/vysokým rizikem.

Počáteční charakteristiky byly mezi oběma skupinami vyvážené. Medián věku činil 61 let (rozmezí: 21-85) přičemž 38 % pacientů bylo ≥ 65 let a 8 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (73 %) a běloši (87 %) a 31 % resp. 69 % mělo počáteční hodnotu KPS 70 až 80 % resp. 90 až 100 %. Střední doba od prvotní diagnózy do randomizace činila 0,4 roku jak u ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg, tak u sunitinibu. Střední doba trvání léčby byla 7,9 měsíců (rozmezí: 1 den - 21,4⁺ měsíců) u pacientů léčených ipilimumabem s nivolumabem 7,8 měsíců (rozmezí: 1 den - 20,2⁺ měsíců) u pacientů léčených sunitinibem. U 29 % pacientů pokračovalo podávání ipilimumabu s nivolumabem i po progresi onemocnění.

Výsledky účinnosti u pacientů se středním až vysokým rizikem jsou uvedeny v tabulce 13 (primární analýza s minimální délkou následného sledování 17,5 měsíce a s minimální délkou následného sledování 60 měsíců) a na obrázku 8 (minimální délka následného sledování 60 měsíců).

Výsledky OS při další deskriptivní analýze provedené po sledování v délce minimálně 60 měsíců potvrzují závěry původní primární analýzy.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primární analýza minimální délka následného sledování: 17,5 měsíce		
Celkové přežití		
Případy	140 (33 %)	188 (45 %)
Poměr rizik ^a (99,8% CI)		0,63 0,44 (0,89)
p-hodnota ^{b, c}		< 0,0001
Medián (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95% CI)		
ve 6 měsících	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
ve 12 měsících	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Přežití bez progresse		
Případy	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Poměr rizik ^a (99,1% CI)		0,82 0,64 (1,05)
p-hodnota ^{b,h}		0,0331
Medián (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrzená objektivní odpověď (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95% CI)	36,9 (46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-hodnota ^{e,f}		< 0,0001
Kompletní odpověď (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Částečná odpověď (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilní onemocnění (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Medián doby trvání odpovědi^g		
Měsíce (rozmezí)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Aktualizovaná analýza* minimální délka následného sledování: 60 měsíců		
Celkové přežití		
Případy	242 (57 %)	282 (67 %)
Poměr rizik ^a	0,68	
95% CI	(0,58; 0,81)	
Medián (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Výskyt (95% CI)		
ve 24 měsících	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
v 36 měsících	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
ve 48 měsících	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
v 60 měsících	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Přežití bez progresse		
Případy	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Poměr rizik ^a	0,73	
95% CI	(0,61; 0,87)	
Medián (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potvrzená objektivní odpověď^b (BICR)		
	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) ^{d,e}	16,2 (10,0; 22,5)	
Kompletní odpověď (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Částečná odpověď (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilní onemocnění (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Medián doby trvání odpovědi^g		
Měsíce (rozmezí)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Medián doby do nástupu odpovědi		
Měsíce (rozmezí)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Založeno na modelu stratifikovaných proporčních rizik.

^b Založeno na stratifikovaném log-rank testu.

^c p-hodnota je porovnána s alpha 0,002, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^d Rozdíl zohledňuje podskupiny.

^e Založeno na stratifikovaném DerSimonian-Lairdově testu.

^f p-hodnota je porovnána s alpha 0,001, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^g Vypočteno za použití Kaplanovy-Meierovy metody.

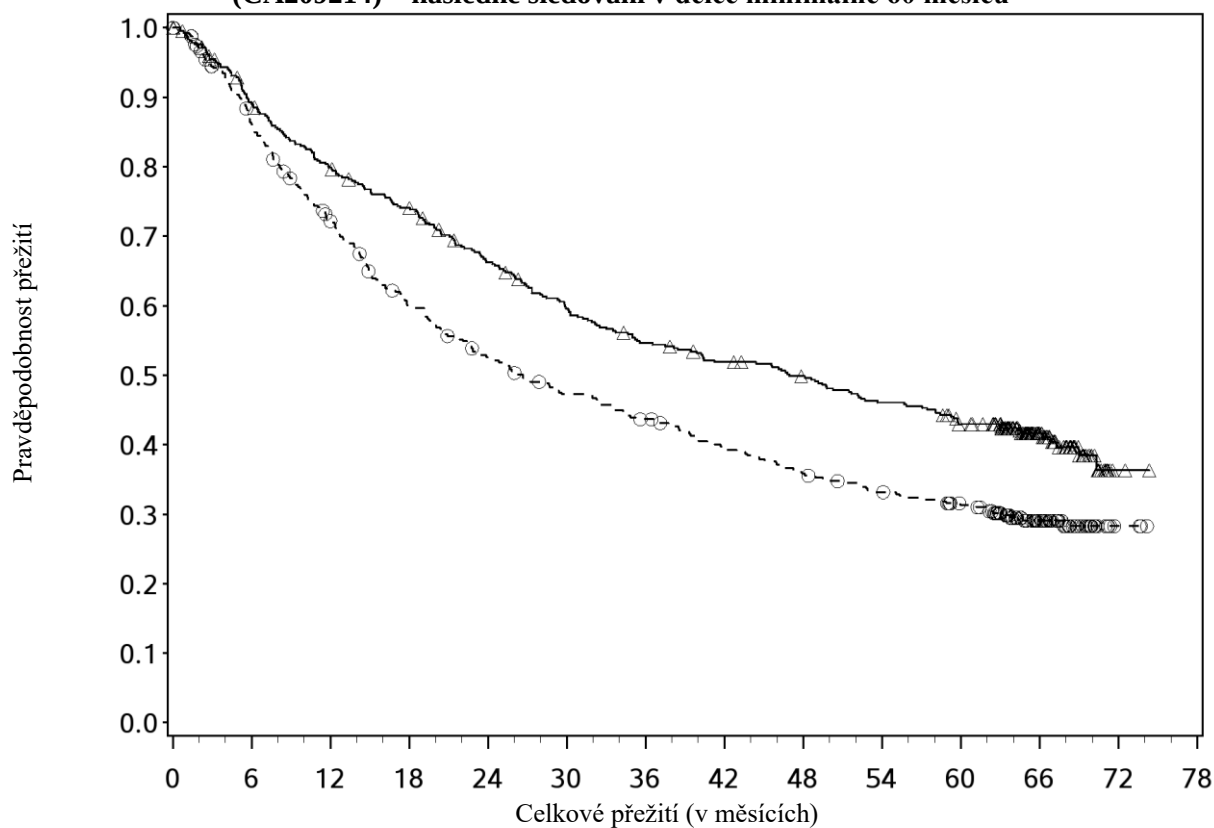
^h p-hodnota je porovnána s alpha 0,009, aby se dosáhlo statistické významnosti.

^{+,++} označuje cenzorované sledování.

NE = nelze stanovit

* Deskriptivní analýza na základě data cut-off: 26/02/2021.

Obrázek 8: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů se středním/vysokým rizikem (CA209214) – následné sledování v délce minimálně 60 měsíců



Počet subjektů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (případy: 242/425), medián a 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (případy: 282/422), medián a 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Když všichni pacienti dosáhli minimální délky následného sledování 24 měsíců, byla provedena aktualizovaná deskriptivní analýza OS. V okamžiku této analýzy byl poměr rizik 0,66 (99,8 % CI 0,48-0,91) s 166/425 případy v rameni s kombinací a s 209/422 případy v rameni sunitinibu. U pacientů se středním/vysokým rizikem byl přínos u OS pozorován v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem nezávisle na expresi PD-L1 na nádorových buňkách. Medián OS pro úroveň nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ nebyl dosažen u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a v rameni sunitinibu byl 19,61 měsíce (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). U nádorové exprese PD-L1 $< 1\%$ byl medián OS 34,7 měsíce u ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 32,2 měsíce v rameni sunitinibu (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Ve studii CA209214 bylo také randomizováno 249 pacientů s příznivou mírou rizika podle kritérií IMDC k ipilimumabu s nivolumabem (n = 125) nebo sunitinibu (n = 124). Tito pacienti nebyli hodnoceni v rámci populace pro stanovení primární účinnosti. Při minimální 24měsíční době sledování dosáhlo OS u pacientů s příznivou mírou rizika dostávajících ipilimumab s nivolumabem proti skupině sunitinibu poměru rizik 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). S minimální délkou následného sledování 60 měsíců byl HR pro OS 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem v první linii u pacientů s RCC s pouze nesvětlobuněčnou histologií.

Pacienti ve věku ≥ 75 let a starší představovali ve studii CA209214 8 % všech pacientů se středním nebo vysokým rizikem a kombinace ipilimumabu a nivolumabu vykazovala při následném sledování v minimální délce 17,5 měsíce numericky nižší účinek v OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48-1,95) v této podskupině vzhledem k celkové populaci. Vzhledem k malé velikosti této podskupiny nelze z těchto údajů učinit konečné závěry.

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic v první linii

Randomizovaná studie fáze 3 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny proti 4 cyklům chemoterapie na bázi platiny (CA2099LA)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA2099LA). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s histologicky potvrzeným neskvamózním nebo skvamózním NSCLC stadia IV nebo rekurentním NSCLC (podle klasifikace 7. Mezinárodní asociace pro studium rakoviny plic), ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a bez předchozí protinádorové léčby (včetně inhibitorů EGFR a ALK). Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 tumoru.

Ze studie byli vyloučeni pacienti se senzitivizujícími mutacemi EGFR nebo translokacemi ALK, aktivními (neléčenými) mozgovými metastázami, karcinomatózní meningitidou, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi. Pacienti s léčenými mozgovými metastázami byli vhodní k zařazení, pokud se jejich neurologický nález vrátil do výchozího stavu alespoň 2 týdny před zařazením a zároveň neužívali kortikosteroidy buď vůbec nebo jen ve stabilní či snižující se dávce < 10 mg ekvivalentu prednisonu denně. Randomizace byla stratifikována podle histologie (skvamózní vs. neskvamózní), úrovně exprese PD-L1 (≥ 1 % vs < 1 %) a pohlaví (muži vs. ženy).

Celkem 719 pacientů bylo randomizováno k užívání buď ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií na bázi platiny ($n = 361$) nebo chemoterapií na bázi platiny ($n = 358$). Pacienti v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií na bázi platiny dostávali ipilimumab v dávce 1 mg/kg podávaný intravenózně po dobu 30 minut každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg podávaným intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny a chemoterapií na bázi platiny podávanou každé 3 týdny ve 2 cyklech. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali chemoterapii na bázi platiny podávanou každé 3 týdny ve 4 cyklech; neskvamózní pacienti mohli dostávat volitelnou udržovací léčbu pemetrexedem.

Chemoterapie na bázi platiny sestávala z karboplatiny (AUC 5 nebo 6) a pemetrexedu v dávce 500 mg/m² nebo cisplatiny v dávce 75 mg/m² a pemetrexedu v dávce 500 mg/m² u neskvamózního NSCLC nebo karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu v dávce 200 mg/m² u skvamózního NSCLC.

Léčba pokračovala do progresu onemocnění, rozvoje nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Léčba mohla pokračovat po progresi onemocnění, pokud byl pacient klinicky stabilní a léčba mu podle názoru zkoušejícího přinášela prospěch. Pacienti, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, mohli pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádorové odpovědi bylo prováděno každých 6 týdnů po první dávce studijní léčby během prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nebyla léčba ve studii ukončena.

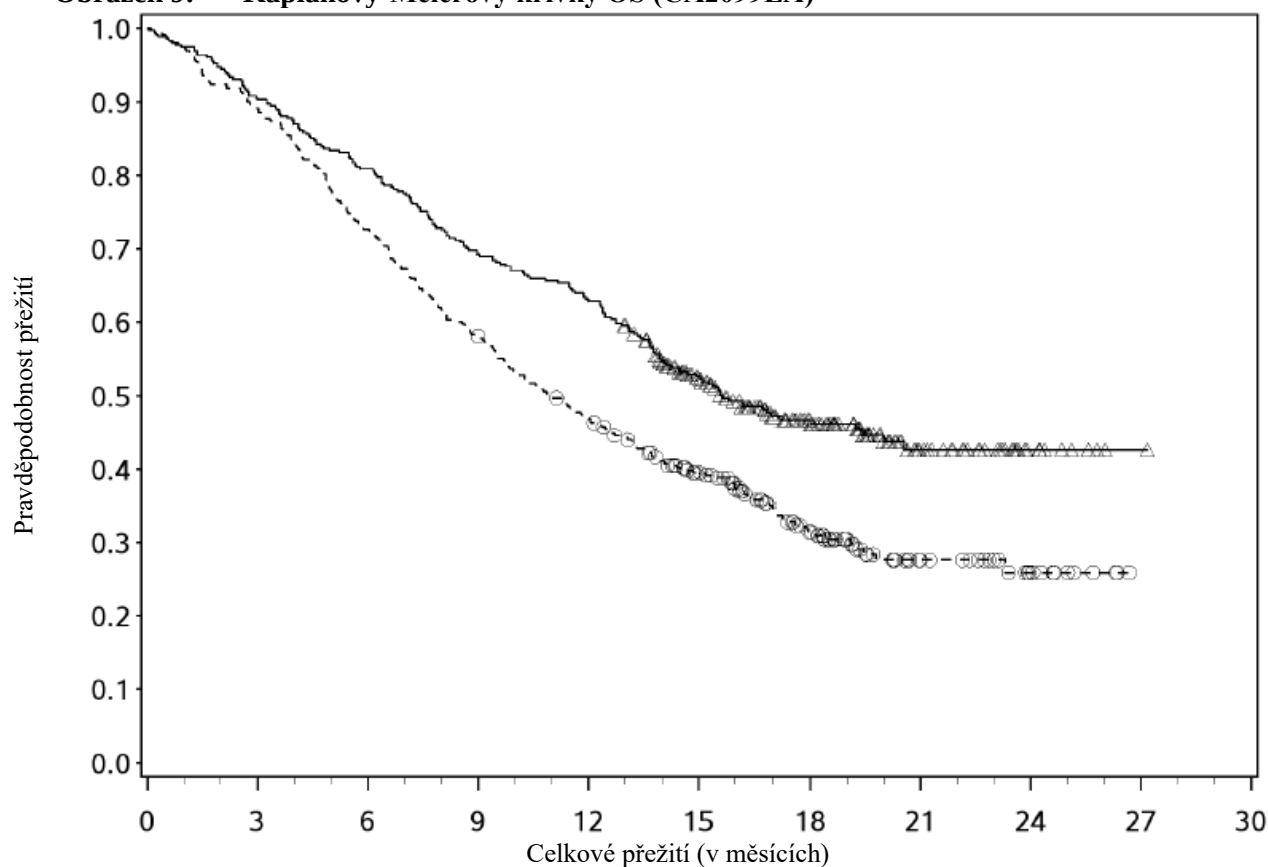
Výchozí charakteristiky byly ve studii CA2099LA obecně vyvážené ve všech léčebných skupinách. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 26-86) s 51 % pacientů ve věku ≥ 65 let a 10 % ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (89 %) a muži (70 %). Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (31 %) nebo 1 (68 %), 57 % pacientů bylo s PD-L1 ≥ 1 % a 37 % s PD-L1 < 1 %, 31 % mělo skvamózní a 69 % neskvamózní histologii, 17 % mělo mozkové metastázy a 86 % byli bývalí nebo současní kuřáci. Žádní pacienti nedostávali předchozí imunoterapii.

Primárním měřítkem účinnosti ve studii CA2099LA bylo OS. Dalšími kritérii účinnosti bylo PFS, ORR a trvání odpovědi hodnocené podle BICR.

Studie prokázala statisticky významný přínos v OS, PFS a ORR u pacientů randomizovaných k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií na bázi platiny ve srovnání se samotnou chemoterapií na bázi platiny při předem specifikované průběžné analýze, v níž bylo hodnoceno 351 případů (87 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu). Minimální doba sledování u OS byla 8,1 měsíců.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 9 (aktualizovaná analýza OS s minimální dobou sledování 12,7 měsíce) a v tabulce 14 (primární analýza s minimální dobou sledování 8,1 měsíce). Aktualizovaná analýza účinnosti byla provedena, když všichni pacienti dosáhli minimální délky sledování 12,7 měsíce (viz obrázek 9). V době této analýzy byl poměr rizik u OS 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) a poměr rizik u PFS byl 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Obrázek 9: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA2099LA)



Počet subjektů s rizikem

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

—△— Nivolumab+ipilimumab+chemoterapie (případy: 190/361), medián a 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- Chemoterapie (případy: 242/358), medián a 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabulka 14: Výsledky účinnosti (CA2099LA)

	ipilimumab+ nivolumab + chemoterapie (n = 361)	chemoterapie (n = 358)
Celkové přežití		
Případy	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Poměr rizik (96,71% CI) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Stratifikovaná long-rank p-hodnota ^b	0,0006	
Medián (měsíce) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	ipilimumab+ nivolumab + chemoterapie (n = 361)	chemoterapie (n = 358)
Přežití bez progresu		
Případy	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Poměr rizik (97,48% CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikovaná long-rank p-hodnota ^c		0,0001
Medián (měsíce) ^d (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Výskyt (95% CI) v 6 měsících	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Celková odpověď^e		
(95% CI)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
Stratifikovaný CMH test: p-hodnota ^f		0,0003
Kompletní odpověď (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Částečná odpověď (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Trvání odpovědi		
Medián (měsíce) (95% CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% s trváním ≥ 6 měsíců ^g	74	41

^a Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných doporučeních rizik.

^b p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0329 pro tuto průběžnou analýzu

^c p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0252 pro tuto průběžnou analýzu

^d Kaplanovo-Meierovo stanovení.

^e Podíl pacientů s kompletní nebo částečnou odpovědí; CI založena na Clopperově-Pearsonově metodě.

^f p-hodnota je porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,025 pro tuto průběžnou analýzu.

^g Založeno na stanovení doby trvání odpovědi podle Kaplana-Meiera.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Následnou systémovou léčbu dostalo 28,8 % pacientů v rameni s kombinací a 41,1 % pacientů v rameni s chemoterapií. Následnou imunoterapii (včetně anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA4) dostalo 3,9 % pacientů v rameni s kombinací a 27,9 % pacientů v rameni s chemoterapií.

V deskriptivní analýze podskupin vzhledem k chemoterapii byl ve studii CA2099LA prokázán přínos OS u pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií se skvamózní histologií (HR[95% CI] 0,65[0,46; 0,93], n = 227) a u pacientů s neskvamózní histologií (HR[95% CI] 0,72[0,55; 0,93], n = 492).

Tabulka 15 shrnuje výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 u OS, PFS a ORR v analýze předem specifikovaných podskupin.

Tabulka 15: Výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chemoterapie	chemo- terapie	ipilimumab + nivolumab + chemoterapie	chemo- terapie	ipilimumab + nivolumab + chemoterapie	chemo- terapie	ipilimumab + nivolumab + chemoterapie	chemo- terapie
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % to 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
OS poměr rizik (95% CI)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
PFS poměr rizik (95% CI)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a poměr rizik odvozen z Coxova modelu nestratifikovaných doporučených rizik.

Do studie CA2099LA bylo zařazeno celkem 70 pacientů s NSCLC ve věku ≥ 75 let (37 pacientů v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií a 33 pacientů v rameni s chemoterapií). V příslušné podskupině byla pro ipilimumab v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií vs. chemoterapie pozorován HR 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) u OS a HR 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) u PFS. ORR byla 27,0 % v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií a 15,2 % v rameni s chemoterapií. Čtyřicet tři procent pacientů ve věku ≥ 75 let přerušilo léčbu ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií. Údaje o účinnosti a bezpečnosti ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií jsou u této populace pacientů omezené.

V analýze podskupin byl u pacientů, kteří nikdy nekouřili, pozorován snížený přínos ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií ve srovnání s chemoterapií. Vzhledem k malému počtu pacientů však z těchto údajů nelze vyvodit žádné konečné závěry.

Maligní mezoteliom pleury

Randomizovaná studie fáze 3 s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem proti chemoterapii (CA209743)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny byly hodnoceny v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA209743). Studie zahrnovala pacienty (18 let a starší) s histologicky potvrzeným a dříve neléčeným maligním pleurálním mezoteliomem epiteloidní nebo neepiteloidní histologie, ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a bez paliativní radioterapie do 14 dnů od první studie. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 tumoru.

Pacienti s primitivním mezoteliomem peritonea, perikardu nebo obalu varlete (tunica vaginalis), pacienti s intersticiálním plicním onemocněním, aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi a mozgovými metastázami (pokud nejsou po chirurgické resekci nebo léčeny stereotaxickou radioterapií a do 3 měsíců před zařazením do studie nedošlo k jejich dalšímu vývoji) byli ze studie vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle histologie (epiteloidní vs. sarkomatoidní nebo smíšené histologické subtypy) a pohlaví (muž vs. žena).

Celkem 605 pacientů bylo randomizováno k užívání buď ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem (n = 303) nebo chemoterapie (n = 302). Pacienti v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem dostávali ipilimumab v dávce 1 mg/kg podávaný intravenózně infuzí po dobu 30 minut každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně infuzí po dobu 30 minut každé

2 týdny po dobu až 2 let. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali chemoterapii v délce až 6 cyklů (každý cyklus trval 21 dní). Chemoterapie sestávala z cisplatiny v dávce 75 mg/m² a pemetrexedu v dávce 500 mg/m² nebo karboplatiny (AUC 5) a pemetrexedu v dávce 500 mg/m².

Léčba pokračovala do progresse onemocnění, rozvoje nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Léčba mohla pokračovat po progresi onemocnění, pokud byl pacient klinicky stabilní a léčba mu podle názoru zkoušejícího přinášela prospěch. Pacienti, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přiřítanému ipilimumabu, mohli pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádorové odpovědi bylo prováděno každých 6 týdnů po první dávce studijní léčby během prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nebyla léčba ve studii ukončena.

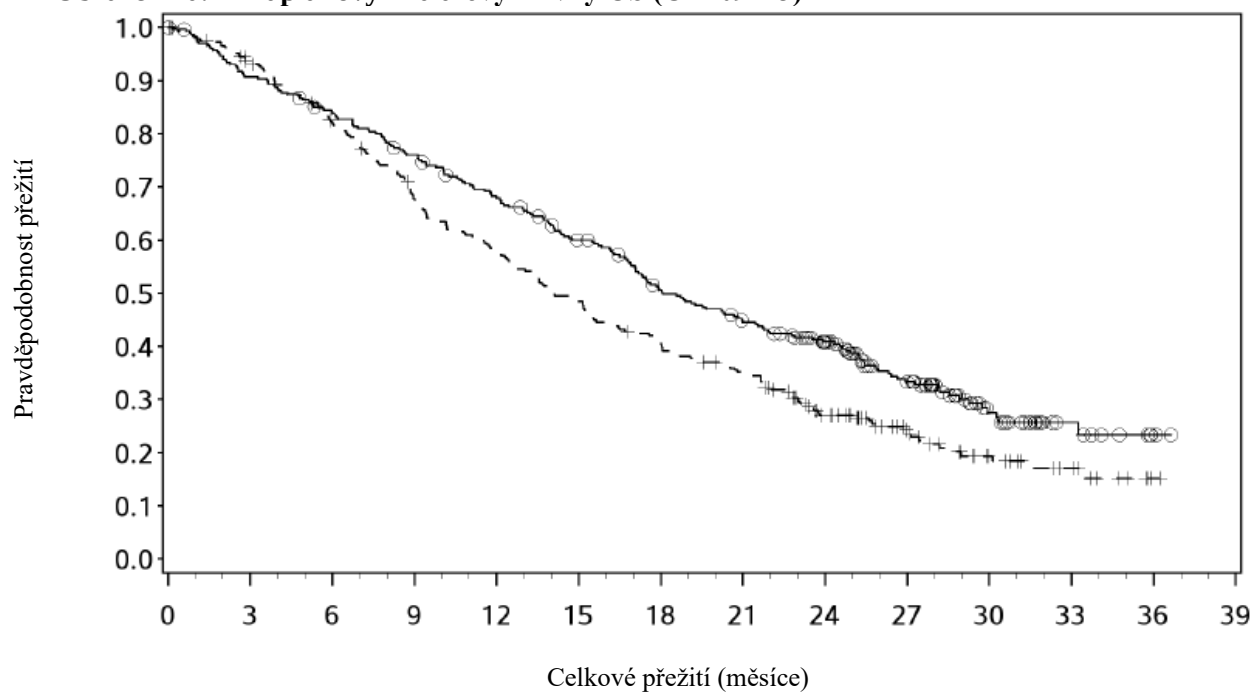
Výchozí charakteristiky byly ve studii CA209743 obecně vyvážené ve všech léčebných skupinách. Medián věku byl 69 let (rozmezí: 25-89) se 72 % pacientů ve věku ≥ 65 let a 26 % ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (85 %) a muži (77 %). Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (40 %) nebo 1 (60 %), 80 % pacientů bylo s PD-L1 ≥ 1 % a 20 % s PD-L1 < 1 %, 75 % mělo epiteloidní histologii a 25 % neepiteloidní histologii.

Primárním měřítkem účinnosti ve studii CA209743 bylo OS. Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti byly PFS, ORR a doba trvání odpovědi hodnocené podle BICR s využitím modifikovaných kritérií podle RECIST pro pleurální mezoteliom. Deskriptivní analýzy pro tyto sekundární cílové parametry účinnosti jsou uvedeny v tabulce 16.

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s chemoterapií při předem specifikované průběžné analýze, v níž bylo hodnoceno 419 případů (89 % z plánovaného počtu případů pro konečnou analýzu). Minimální doba sledování u OS byla 22 měsíců.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny na obrázku 10 a v tabulce 16.

Obrázek 10: Kaplanovy-Meierovy křivky OS (CA209743)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapie

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

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

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

Tabulka 16: Výsledky účinnosti(CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemoterapie (n = 302)
Celkové přežití		
Případy	200 (66 %)	219 (73 %)
Poměr rizik (96,6% CI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Stratifikovaná long-rank p-hodnota ^b	0,002	
Medián (měsíce) ^c (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Výskyt (95% CI) v 24 měsících ^c	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
Přežití bez progresse		
Případy	218 (72 %)	209 (69 %)
Poměr rizik (95% CI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Medián (měsíce) ^c (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemoterapie (n = 302)
Celková odpověď	40 %	43 %
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Kompletní odpověď (CR)	1,7 %	0
Částečná odpověď (PR)	38 %	43 %
Trvání odpovědi		
Medián (měsíce) ^c	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Coxův model stratifikovaných proporčních rizik.

^b p-hodnota je pro tuto průběžnou analýzu porovnávána s alokovanou hodnotou alfa 0,0345.

^c Kaplanovo-Meierovo stanovení

Následnou systémovou léčbu dostalo 44,2 % pacientů v rameni s kombinací a 40,7 % pacientů v rameni s chemoterapií. Následnou imunoterapii (včetně anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA-4) dostalo 3,3 % pacientů v rameni s kombinací a 20,2 % pacientů v rameni s chemoterapií.

Tabulka 17 shrnuje výsledky účinnosti u OS, PFS a ORR podle histologie v analýze předem specifikovaných podskupin.

Tabulka 17: Výsledky účinnosti podle histologie (CA209743)

	Epiteloidní (n = 471)		Neepiteloidní (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chemoterapie (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chemoterapie (n = 67)
Celkové přežití				
Případy	157	164	43	55
Poměr rizik (95% CI) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Medián (měsíce) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Přežití bez progresse				
Poměr rizik (95% CI) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Medián (měsíce) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Celková odpověď	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95% CI) ^b	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)

	Epiteloidní (n = 471)		Neepiteloidní (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chemoterapie (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chemoterapie (n = 67)
Trvání odpovědi	8,44	6,83	24,02	4,21
Medián (měsíce) (95% CI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

^a Poměr rizik založen na Coxově modelu nestratifikovaných proporčních rizik.

^b Interval spolehlivosti založen na Clopperově-Pearsonově metodě

^c Medián stanoven podle Kaplanovy-Meierovy metody

Tabulka 18 shrnuje výsledky účinnosti u OS, PFS a ORR podle výchozí nádorové exprese PD-L1 v analýze předem specifikovaných podskupin.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti podle nádorové exprese PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	chemoterapie (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	chemoterapie (n = 219)
Celkové přežití				
Případy	40	58	150	157
Poměr rizik (95% CI) ^a		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Medián (měsíce) (95% CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Přežití bez progresse				
Poměr rizik (95% CI) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Medián (měsíce) (95% CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Celková odpověď^c				
	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5 % (27,7; 50,2)	43,5 % (37,1; 50,2)	44,3 % (37,6; 51,1)

^a Poměr rizik založen na Coxově modelu nestratifikovaných proporčních rizik.

^b Medián stanoven podle Kaplanovy-Meierovy metody.

^c Interval spolehlivosti založen na Clopperově-Pearsonově metodě.

Do studie CA209743 bylo zařazeno celkem 157 pacientů s MPM ve věku ≥ 75 let (78 pacientů v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 79 pacientů v rameni s chemoterapií). Pro ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vs. chemoterapie byl v této podskupině studie u OS pozorován HR 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48). Byla prokázán vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků a výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u pacientů ve věku 75 let nebo starších ve srovnání se všemi ostatními pacienty, kteří dostávali ipilimumab v kombinaci s nivolumabem (viz bod 4.8). Avšak vzhledem k explorativnímu charakteru této analýzy podskupin nelze učinit z těchto údajů žádné konečné závěry.

Kolorektální karcinom s dMMR nebo MSI-H

Otevřená studie s nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem oproti chemoterapii u dosud neléčených pacientů s metastazujícím CRC s dMMR nebo MSI-H

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 240 mg každé 3 týdny, maximálně 4 dávky, a následně monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny v první linii léčby neresekovatelného nebo metastazujícího CRC s potvrzeným statusem MSI-H nebo dMMR nádoru byly hodnoceny v randomizované, víceramenné, otevřené studii fáze 3 (CA2098HW). Léčebná ramena studie zahrnovala monoterapii nivolumabem, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapii dle výběru zkoušejícího lékaře. Status MSI-H nebo dMMR nádoru byl stanoven v souladu s místními standardy pomocí testů PCR, NGS nebo IHC. Centrální hodnocení statusu MSI-H pomocí testu PCR (Idylla MSI) a statusu dMMR pomocí testu IHC (Omnis MMR) bylo provedeno retrospektivně na vzorcích nádorů pacientů použitých pro lokální stanovení statusu MSI-H/dMMR. Populaci pro stanovení primární účinnosti tvořili pacienti, u kterých byl jedním z centrálních testů potvrzen status MSI-H/dMMR. Ze studie byli vyloučeni pacienti s přítomností symptomatických mozkových metastáz, aktivním autoimunitním onemocněním, užívající systémové kortikosteroidy nebo imunosupresiva, nebo pacienti v minulosti léčení inhibitory kontrolních bodů. Randomizace byla stratifikována podle umístění nádoru (pravostranný vs. levostranný). Po progresi hodnocené BICR mohli pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií dostat kombinaci ipilimumab plus nivolumab.

Do studie bylo randomizováno celkem 303 pacientů s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním, z toho 202 pacientů k terapii nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem a 101 pacientů k chemoterapii. Z nich 255 mělo centrálně potvrzený status MSI-H/dMMR, 171 v rameni s ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem a 84 v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s ipilimumabem plus nivolumabem dostávali ipilimumab v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s nivolumabem v dávce 240 mg každé 3 týdny, maximálně 4 dávky, po nichž následovala monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali: mFOLFOX6 (oxaliplatinu, leukovorin a fluoruracil) současně buď s bevacizumabem nebo cetuximabem, nebo bez nich: Oxaliplatinu v dávce 85 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² a fluoruracil jako bolus v dávce 400 mg/m² a následně fluoruracil v dávce 2 400 mg/m² po dobu 46 hodin každé 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg nebo cetuximab v dávce 500 mg/m² podávaný před mFOLFOX6 každé 2 týdny; nebo FOLFIRI (irinotekan, leukovorin a fluoruracil) současně buď s bevacizumabem nebo cetuximabem, nebo bez nich: Irinotekan v dávce 180 mg/m², leukovorin v dávce 400 mg/m² a fluoruracil jako bolus v dávce 400 mg/m² a fluoruracil v dávce 2 400 mg/m² po dobu 46 hodin každé 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg nebo cetuximab v dávce 500 mg/m² podávaný před FOLFIRI každé 2 týdny. Léčba pokračovala do progresu onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců v případě ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST v1.1 se provádělo každých 6 týdnů po dobu prvních 24 týdnů, poté každých 8 týdnů až do 96. týdne, poté každých 16 týdnů až do 146. týdne a poté každých 24 týdnů.

Základní charakteristiky všech randomizovaných pacientů dříve neléčených pro metastatické onemocnění byly následující: medián věku byl 63 let (rozmezí: 21 až 87 let), přičemž 46 % bylo ≥ 65 let a 18 % ≥ 75 let; 46 % tvořili muži a 86 % běloši. Výchozí výkonnostní stav podle ECOG byl 0 (54 %) a ≥ 1 (46 %); 68 % pacientů mělo pravostrannou lokalizaci nádoru a 32 % pacientů mělo levostrannou lokalizaci nádoru; a u 39 pacientů z 223 pacientů se známým stavem byl potvrzen Lynchův syndrom. Výchozí charakteristiky pacientů dříve neléčených pro metastazující onemocnění s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR se shodovaly s výchozími charakteristikami všech randomizovaných pacientů. Ze 101 pacientů randomizovaných k podávání chemoterapie dostalo 88 pacientů chemoterapii podle

protokolu zahrnujícího režimy obsahující oxaliplatinu (58 %) a režimy obsahující irinotekan (42 %). Navíc 66 pacientů dostalo cílenou léčbu, buď bevacizumab (64 %), nebo cetuximab (11 %).

Primárním parametrem účinnosti studie bylo PFS hodnocené BICR podle kritérií RECIST 1.1. Další parametry účinnosti zahrnovaly ORR hodnocenou BICR, OS a délku trvání odpovědi.

Studie splnila primární cílový parametr v plánované průběžné analýze, která prokázala statisticky významné zlepšení PFS hodnoceného BICR u pacientů s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR v rameni s ipilimumabem a nivolumabem ve srovnání s ramenem s chemoterapií. Výsledky PFS hodnoceného BICR jsou uvedeny v tabulce 19 a na obrázku 11. V době této průběžné analýzy nebyly ostatní cílové parametry, včetně údajů z ramene s monoterapií nivolumabem, testovány z důvodu hierarchie testování.

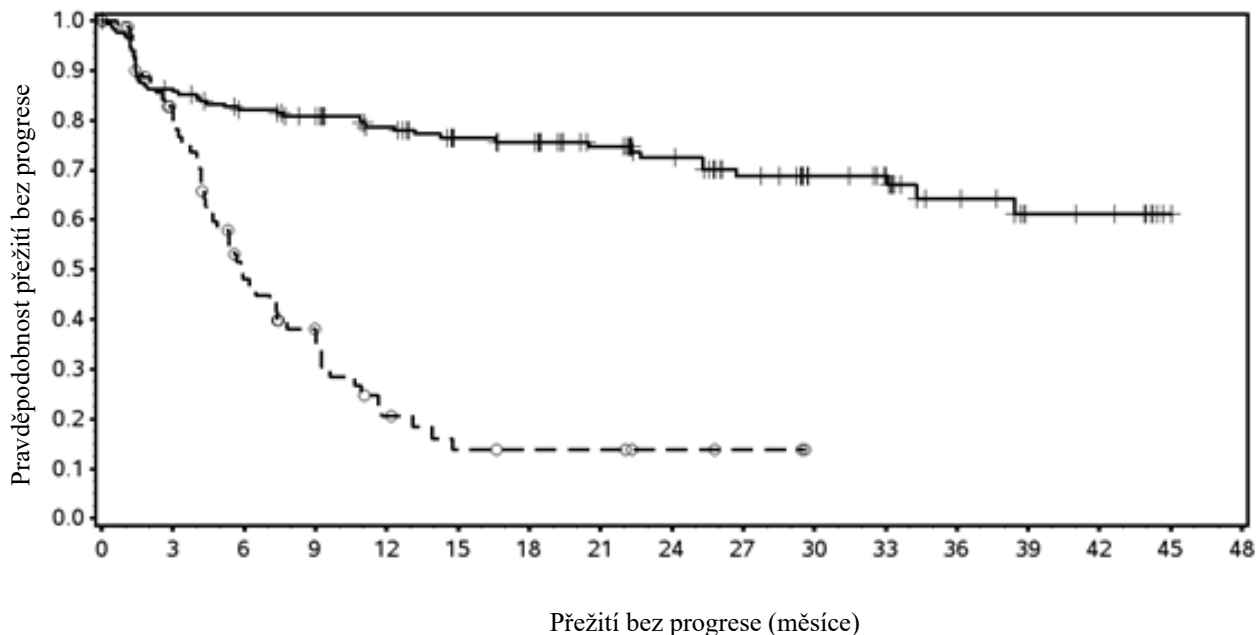
Tabulka 19: Výsledky účinnosti léčby první linie CRC s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR (CA2098HW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	chemoterapie (n = 84)
Přežití bez progresce		
Případy	48 (28 %)	52 (62 %)
Poměr rizik	0,21	
95% CI	(0,14; 0,32)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Medián (95% CI) (měsíce)	NR (38,4; NR)	5,9 (4,4; 7,8)

^a Medián doby sledování 31,5 měsíce (rozmezí: 6,1 až 48,4 měsíce).

^b Na základě dvoustranného stratifikovaného log-rank testu

Obrázek 11: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS pacientů s CRC s centrálně potvrzenou MSI-H/dMMR v první linii (CA2098HW)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapie

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

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

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

Otevřená studie nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem u pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H, kteří dříve dostávali kombinovanou chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg v léčbě metastazujícího CRC s dMMR nebo MSI-H byla hodnocena v multicentrické, otevřené, jednoramenné studii fáze 2 (CA209142).

Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s lokálně stanoveným výskytem dMMR nebo MSI-H, u kterých došlo k progresi onemocnění během či po předchozí léčbě fluorpyrimidinem a oxaliplatinou nebo irinotekanem nebo tuto léčbu netolerovali. U pacientů, kteří podstoupili poslední předchozí léčbu jako adjuvantní, mělo dojít k progresi do 6 měsíců od ukončení této adjuvantní chemoterapie. Pacienti měli ECOG skóre fyzické aktivity 0 nebo 1 a byli zařazeni bez ohledu na stav PD-L1 v nádoru. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami, aktivním autoimunitním onemocněním nebo zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi byli ze studie vyloučeni.

Celkem 119 pacientů bylo léčeno ipilimumabem v dávce 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 60 minut každé 3 týdny ve 4 dávkách s následnou monoterapií nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Léčba pokračovala, dokud byl pozorován klinický přínos nebo dokud byla léčba tolerována. Hodnocení nádoru podle kritérií RECIST verze 1.1 bylo provedeno každých 6 týdnů během prvních 24 týdnů a dále každých 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti byla ORR hodnocená zkoušejícím. Sekundárním měřítkem

účinnosti byla ORR hodnocená podle BICR a míra kontroly onemocnění. Analýza ORR zahrnovala dobu trvání odpovědi a dobu do nástupu odpovědi. Explorativní měřítka účinnosti zahrnovala PFS a OS.

Medián věku byl 58 let (rozmezí: 21-88), přičemž 32 % ≥ 65 let a 9 % ≥ 75 let, dále 59 % byli muži a 92 % běloši. Výchozí stav fyzické aktivity podle ECOG byl 0 (45 %) nebo 1 (55 %), 25 % pacientů mělo BRAF mutaci, 37 % mělo KRAS mutaci a u 12 % nebyla mutace známa. Ze 119 léčených pacientů bylo 109 po předchozí léčbě chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu u metastazujícího onemocnění a 9 po adjuvantní léčbě. Před zařazením do studie ze 119 léčených pacientů dostávalo 118 (99 %) fluoruracil, 111 (93 %) oxaliplatinu a 87 (73 %) irinotekan jako součást předchozích terapií; 82 (69 %) bylo dříve léčeno fluorpyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem. Dvacet tři procent, 36 %, 24 % a 16 % pacientů dostávalo 1, 2, 3 a 4 nebo více předchozích terapií a 29 % pacientů dostávalo inhibitor EGFR.

Výsledky účinnosti (minimální doba sledování v délce 46,9 měsíce; medián sledování v délce 51,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti (CA209142) u pacientů s CRC s dMMR nebo MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Potvrzená objektivní odpověď, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Kompletní odpověď (CR), n (%)	15 (12,6)
Částečná odpověď (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	25 (21,0)
Trvání odpovědi	
Medián (rozmezí) v měsících	NR (1,4; 58,0+)
Medián doby do nástupu odpovědi	
Měsíce (rozmezí)	2,8 (1,1; 37,1)

*dle hodnocení zkoušejícího

„““ označuje cenzorované sledování.

NR = nedosaženo

ORR hodnocená podle BICR byla 61,3 % (95% CI: 52,0; 70,1), včetně výskytu CR 20,2 % (95% CI: 13,4; 28,5), výskytu PR 41,2 % (95% CI: 32,2; 50,6) a výskytu stabilního onemocnění hlášeného u 22,7 % pacientů. Hodnocení podle BICR bylo obecně v souladu s hodnocením zkoušejícího. Potvrzené odpovědi byly pozorovány bez ohledu na stav mutace BRAF nebo KRAS a hladiny exprese PD-L1 v nádoru.

Ze 119 pacientů bylo 11 (9,2 %) pacientů ≥ 75 let. Zkoušejícím hodnocená ORR u pacientů ≥ 75 let byla 45,5 % (95% CI: 16,7; 76,6).

Skvamózní karcinom jícnu

Randomizovaná studie fáze 3 hodnotící ipilimumab v kombinaci s nivolumabem vs. chemoterapie v první linii léčby (CA209648)

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem byly hodnoceny v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii (CA209648) fáze 3. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (ve věku 18 let nebo starší) s dříve neléčeným neresekovatelným pokročilým rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinomem jícnu (ESCC). Pacienti byli zařazeni bez ohledu na status nádorové exprese PD-L1; úroveň exprese PD-L1 na nádorových buňkách byla stanovena pomocí PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu. Požadavkem bylo, aby pacienti měli skvamózní karcinom jícnu nebo

skvamózní adenokarcinom jícnu, bez záměru chemoradiační a/nebo chirurgické léčby. Předchozí adjuvantní, neoadjuvantní nebo definitivní chemoterapie, radioterapie nebo chemoradioterapie byla povolena, pokud byla součástí režimu podaného s léčebným záměrem před zařazením do studie. Pacienti, kteří měli výchozí skóre fyzické výkonnosti ≥ 2 , symptomatické mozkové metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění, užívali systémové kortikosteroidy nebo imunosupresiva nebo pacienti s vysokým rizikem krvácení nebo píštělí v důsledku zjevné invaze nádoru do orgánů v okolí nádoru jícnu, byli ze studie vyřazeni. Randomizace byla stratifikována na základě statusu PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ nebo neznámý), regionu (jižní Asie vs. zbytek Asie vs. zbytek světa), stavu fyzické výkonnosti podle ECOG (0 vs. 1) a počtu orgánů s metastázami (≤ 1 vs. ≥ 2).

Celkem 649 pacientů bylo randomizováno buď k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ($n = 325$) nebo k chemoterapii ($n = 324$). Z nich 315 pacientů mělo úroveň nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$, 158 bylo v rameni ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem a 157 v rameni s chemoterapií. Pacienti v rameni s ipilimumabem a nivolumabem dostávali ipilimumab v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Pacienti v rameni s chemoterapií dostávali fluoruracil v dávce 800 mg/m²/den intravenózně ve dnech 1 až 5 (po dobu 5 dnů) a cisplatinu v dávce 80 mg/m² intravenózně v den 1 (4týdenního cyklu). Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až 24 měsíců. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu z důvodu nežádoucích účinků připisovaných ipilimumabu, bylo umožněno pokračovat v léčbě nivolumabem v monoterapii.

Charakteristiky při vstupu do studie byly obecně vyvážené napříč léčebnými skupinami. U pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ byl medián věku 63 let (rozmezí: 26-85), 8,2 % bylo ve věku ≥ 75 let, 81,8 % byli muži, 73,1 % byli Asiaté a 23,3 % byli běloši. Pacienti měli histologicky potvrzený skvamózní karcinom (98,9 %) nebo adenoskvamózní karcinom (1,1 %) jícnu. Počáteční ECOG skóre fyzické výkonnosti bylo 0 (45,2 %) nebo 1 (54,8 %).

Primárním měřítkem účinnosti bylo PFS (podle BICR) a OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Sekundární cílové parametry podle předem specifikované hierarchie testování zahrnovaly OS, PFS (podle BICR) a ORR (podle BICR) u všech randomizovaných pacientů. Hodnocení léčby bylo prováděno podle RECIST verze 1.1 každých 6 týdnů až do týdne 48 včetně a poté každých 12 týdnů.

V primární předem specifikované analýze s minimálním sledováním v délce 13,1 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 21.

Tabulka 21: Výsledky účinnosti u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chemoterapie ^a (n = 157)
Celkové přežití		
Případy	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Poměr rizik (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-hodnota ^c		0,0010
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chemoterapie^a (n = 157)
Přežití bez progresu^e		
Případy	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Poměr rizik (98,5% CI) ^b	1,02 (0,73; 1,43)	
p-hodnota ^c	0,8958	
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Celkový výskyt odpovědí, n (%)^e		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletní odpověď	28 (17,7)	8 (5,1)
Částečná odpověď	28 (17,7)	23 (14,6)
Trvání odpovědi^e		
Medián (95% CI) (měsíce) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Rozmezí	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluoruracil a cisplatina.

^b Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných doporučených rizik.

^c Založeno na stratifikovaném 2stranném log-rank testu.

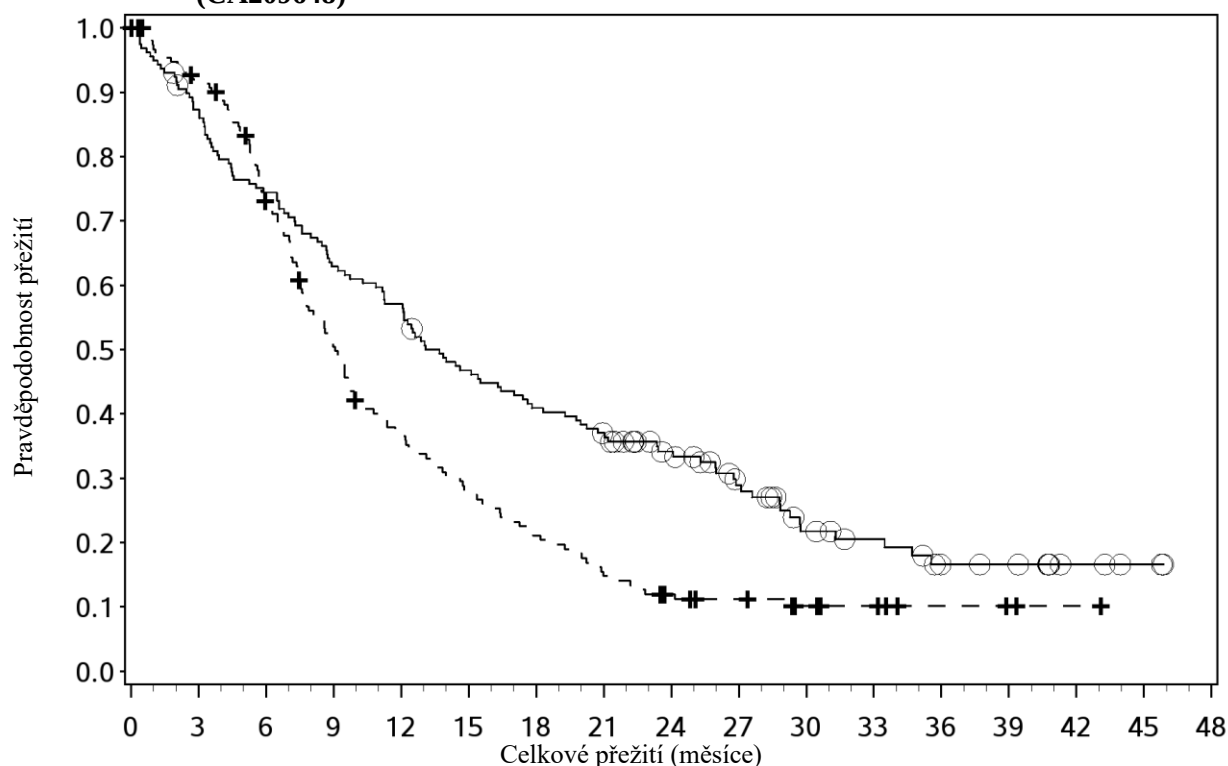
^d Založeno na Kaplanově-Meierově stanovení.

^e Potvrzeno pomocí BICR.

V aktualizované deskriptivní analýze s minimálním sledováním v délce 20 měsíců byla zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Medián OS byl 13,70 měsíce (95% CI: 11,24; 17,41) pro ipilimumab a nivolumab vs. 9,07 měsíce (95% CI: 7,69; 10,02) pro chemoterapii (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Medián PFS byl 4,04 měsíce (95% CI: 2,40; 4,93) pro ipilimumab a nivolumab vs. 4,44 měsíce (95% CI: 2,89; 5,82) pro chemoterapii (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). ORR byl 35,4 % (95% CI: 28,0; 43,4) pro ipilimumab a nivolumab vs. 19,7 % (95% CI: 13,8; 26,8) pro chemoterapii.

Kaplanovy-Meierovy křivky pro OS s minimálním sledováním v délce 20 měsíců jsou uvedeny na obrázku 12.

Obrázek 12: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s úrovní nádorové exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapie

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

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

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

Založeno na data cut-off: 23/08/2021, minimální sledování 20 měsíců

Hepatocelulární karcinom

Bezpečnost a účinnost ipilimumabu v dávce 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, maximálně 4 dávky, a následně monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny v první linii léčby neresekovatelného nebo pokročilého hepatocelulárního karcinomu (HCC) byly hodnoceny v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené studii fáze 3 (CA2099DW). Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (ve věku 18 let nebo starší) s histologicky potvrzeným HCC s jaterní funkcí klasifikovanou třídy A dle Childa a Pugh, se skóre fyzické aktivity dle ECOG 0 nebo 1 a bez předchozí systémové terapie pokročilého onemocnění. Ezofagogastroduodenoskopie nebyla před zařazením do studie povinná. Do studie byli zařazeni dospělí, jejichž onemocnění nebylo vhodné k chirurgické a/nebo lokoregionální terapii nebo u nichž po těchto terapiích došlo k progresi onemocnění. Předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní systémová terapie byla povolena. Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami, po předchozí transplantaci jater, s anamnézou hepatální encefalopatie (během 12 měsíců před randomizací), s klinicky významným ascitem, se zdravotním stavem vyžadujícím systémovou imunosupresi, s infekcí HIV nebo aktivní koinfekcí virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV) nebo HBV a virem hepatitidy D (HDV) byli ze studie vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle etiologie (HBV vs. HCV vs. nevirální),

makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního rozšíření (přítomno nebo nepřítomno) a hladin alfa-fetoproteinu (≥ 400 nebo < 400 ng/ml).

Celkem 668 pacientů bylo randomizováno k léčbě ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem ($n = 335$) nebo lenvatinibem či sorafenibem ($n = 333$) podle volby zkoušejícího. V rameni s volbou zkoušejícího dostalo 85 % léčených pacientů lenvatinib a 15 % sorafenib. Pacienti v rameni s ipilimumabem a nivolumabem dostávali ipilimumab v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny, maximálně až 4 dávky, po nichž následovala monoterapie nivolumabem v dávce 480 mg každé 4 týdny. Pacienti v rameni s volbou zkoušejícího dostávali buď lenvatinib v dávce 8 mg perorálně denně (při tělesné hmotnosti < 60 kg), nebo 12 mg perorálně denně (při tělesné hmotnosti ≥ 60 kg), nebo sorafenib v dávce 400 mg perorálně dvakrát denně. Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity, nebo po dobu až 24 měsíců. Pacientům, kteří přerušili kombinovanou léčbu kvůli nežádoucímu účinku přičítanému ipilimumabu, bylo povoleno pokračovat v monoterapii nivolumabem. Hodnocení nádoru bylo provedeno při vstupu do studie, v 9. a 16. týdnu po randomizaci, poté každých 8 týdnů až do 48. týdne a následně každých 12 týdnů až do progresse onemocnění, ukončení léčby nebo zahájení následné terapie.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u léčebných skupin obecně vyvážené. Medián věku byl 66 let (rozmezí: 20 až 89), 53 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let, 16 % ve věku ≥ 75 let, 53 % pacientů byli běloši, 44 % Asijci, 2,2 % černoši a 82 % pacientů byli muži. Počáteční ECOG skóre fyzické aktivity bylo 0 (71 %) nebo 1 (29 %). Třicet čtyři procent (34 %) pacientů mělo infekci HBV, 28 % mělo infekci HCV a 36 % nemělo žádné známky infekce HBV ani HCV. Devatenáct procent (19 %) pacientů mělo poškození jater alkoholem a 11 % mělo nealkoholickou steatózu jater. Většina pacientů měla při vstupu do studie onemocnění BCLC stadia C (73 %), 19 % mělo stadium B a 6 % mělo stadium A. Pacienti se skóre 5 dle Childa a Puga tvořili 77 %, skóre 6 tvořilo 20 % a skóre ≥ 7 tvořilo 3 %. Celkem 54 % pacientů mělo extrahepatální rozšíření; 25 % mělo makrovaskulární invazi a 33 % mělo hladiny AFP ≥ 400 µg/l.

Studie prokázala statisticky významný přínos v OS a ORR u pacientů randomizovaných k ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání s lenvatinibem nebo sorafenibem podle volby zkoušejícího. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 22 a na obrázku 13.

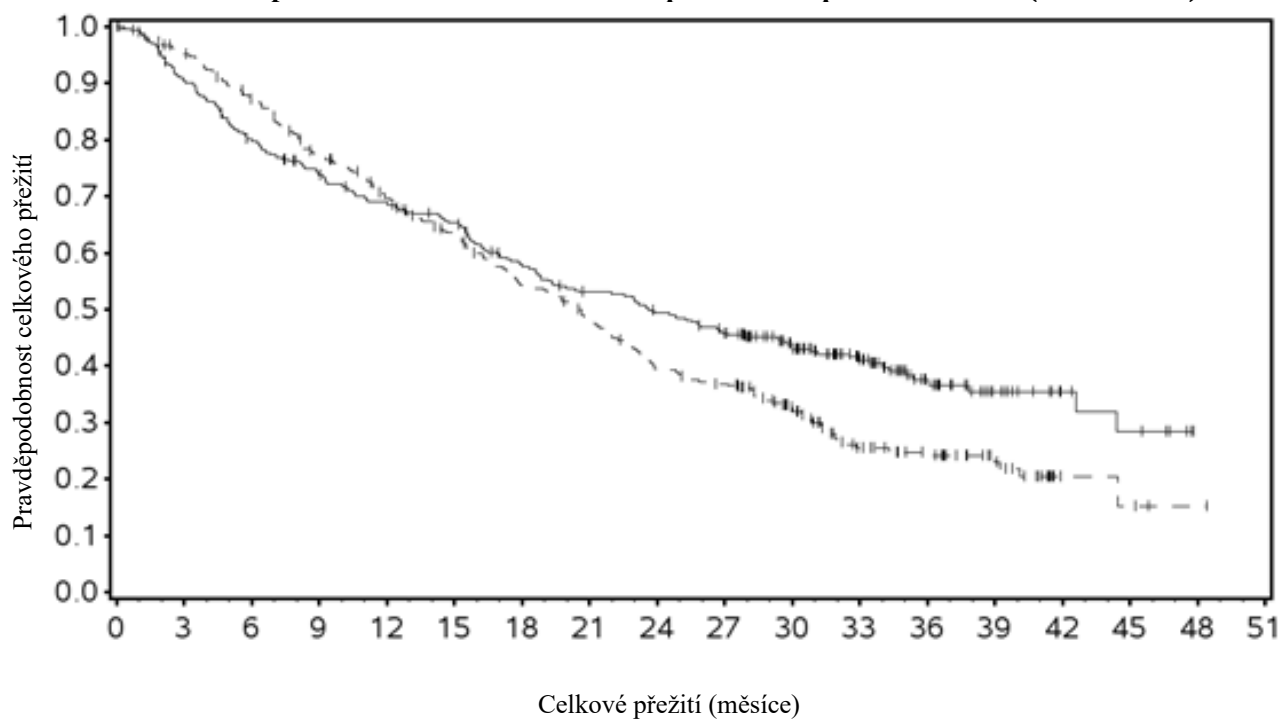
Tabulka 22: Výsledky účinnosti léčby v první linii HCC (CA2099DW)^a

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib nebo sorafenib (n = 333)
Celkové přežití		
Případy	194 (58 %)	228 (68 %)
Medián (měsíce)	23,7	20,6
(95% CI)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
p-hodnota ^c	0,0180	
Celková četnost odpovědí, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(95% CI)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
p-hodnota ^e	< 0,0001	
Kompletní odpověď (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Částečná odpověď (%)	98 (29,3)	38 (11,4)

	ipilimumab + nivolumab (n = 335)	lenvatinib nebo sorafenib (n = 333)
Doba trvání odpovědi (měsíce)^d		
Medián	30,4	12,9
(95% CI)	(21,2; N.A.)	(10,2; 31,2)

- a Minimální následné sledování 26,8 měsíce. Medián doby následného sledování 35,2 měsíce.
b Odvozeno z Coxova modelu stratifikovaných proporčních rizik.
c Založeno na stratifikovaném oboustranném log-rank testu. Hranice pro statistickou významnost: p-hodnota $\leq 0,0257$.
d Hodnoceno podle BICR s využitím RECIST 1.1.
e Založeno na stratifikovaném oboustranném Cochranově-Mantelově-Haenszelově testu. Hranice pro statistickou významnost: p-hodnota $\leq 0,025$.

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka OS v první linii u pacientů s HCC (CA2099DW)



Počet pacientů v riziku

Nivolumab + ipilimumab

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

Volba zkoušejícího

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

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

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

Pediatrická populace

Ipilimumab v monoterapii

Studie CA184070 byla multicentrická otevřená studie fáze 1 s eskalací dávky ipilimumabu u pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 rok až ≤ 21 let s měřitelným/hodnotitelným, neléčitelným, recidivujícím nebo rezistentním solidním maligním nádorem bez léčebné možnosti standardní terapií. Studie zahrnovala 13 pacientů ve věku < 12 let a 20 pacientů ve věku ≥ 12 let. Ipilimumab byl podáván

každé 3 týdny ve 4 dávkách a dále každých 12 týdnů, pokud se neprojevila dávku omezující toxicita (DLT) a progresi onemocnění. Primárním cílovým parametrem byla bezpečnost a farmakokinetika (PK). Z pacientů ve věku 12 let s pokročilým melanomem byl ipilimumab v dávce 5 mg/kg podáván 3 pacientům a ipilimumab v dávce 10 mg/kg 2 pacientům. U dvou pacientů s ipilimumabem v dávce 5 mg/kg bylo dosaženo stabilního onemocnění, v jednom případě s trváním > 22 měsíců.

Studie CA184178 byla nerandomizovaná multicentrická otevřená studie fáze 2 u dospívajících pacientů ve věku od 12 do < 18 let s neresekovatelným maligním melanomem stádia III nebo IV po předchozí léčbě nebo bez ní. Ipilimumab byl podáván každé 3 týdny ve 4 dávkách. Primární cílový parametr účinnosti byl výskyt 1letého přežití. Sekundární cílové parametry účinnosti výskyt nejlepší celkové odpovědi (BORR), stabilní onemocnění (SD), výskyt kontroly onemocnění (DCR) a přežití bez progresi (PFS) vycházejí z kritérií WHO a byly určeny podle hodnocení zkoušejícího. Hodnotilo se i celkové přežití (OS). Hodnocení nádorové odpovědi bylo provedeno v týdnu 12. Všichni pacienti byli sledováni alespoň 1 rok. Ipilimumab v dávce 3 mg/kg byl podáván čtyřem pacientům a ipilimumab v dávce 10 mg/kg byl podáván osmi pacientům. Většina pacientů byli muži (58 %) a běloši (92 %). Medián věku byl 15 let. U jednoho pacienta s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg bylo dosaženo stabilního onemocnění po dobu 260 dní a u jednoho s ipilimumabem v dávce 10 mg/kg po dobu přibližně 14 měsíců. Dva pacienti léčení ipilimumabem v dávce 10 mg/kg měli částečnou odpověď, v jednom případě trvala déle než 1 rok. Další výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 23.

Tabulka 23: Výsledky účinnosti v CA184178

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

^a NE = nelze stanovit

Ipilimumab v kombinaci s nivolumabem

Studie CA209070 byla otevřená, jednoramenná studie fáze 1/2 pro potvrzení dávky a rozšíření dávky zkoumající nivolumab jako samostatný přípravek a v kombinaci s ipilimumabem u pediatrických a mladých dospělých pacientů s recidivujícími nebo refrakterními solidními nebo hematologickými nádory, včetně neuroblastomu, osteosarkomu, rhabdomyosarkomu, Ewingova sarkomu, pokročilého melanomu, cHL a ne Hodgkinského lymfomu (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Ze 126 léčených pacientů bylo 97 pediatrických pacientů ve věku od 12 měsíců do < 18 let. Z 97 pediatrických pacientů bylo 64 léčeno nivolumabem v monoterapii (3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 60 minut každé 2 týdny) a 33 pacientů bylo léčeno ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (nivolumab 1 mg/kg nebo 3 mg/kg podávané intravenózně po dobu 60 minut v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg podávaným intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny po dobu prvních 4 dávek, poté nivolumab 3 mg/kg jako monoterapie každé 2 týdny). Pacienti dostávali buď nivolumab v monoterapii s mediánem 2 dávek (rozmezí: 1; 89), nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem s mediánem 2 dávek (rozmezí: 1; 24). Hlavními primárními cílovými parametry byly bezpečnost, snášenlivost a protinádorová aktivita hodnocená pomocí deskriptivní analýzy ORR a OS.

Mezi 64 pediatrickými pacienty léčenými nivolumabem v monoterapii bylo 60 pacientů s hodnotitelnou odpovědí (melanom n = 1, solidní nádory n = 47 a hematologické nádory n = 12). U 48 pediatrických

pacientů s melanomem nebo solidními nádory, u kterých bylo možné hodnotit odpověď, nebyla pozorována žádná objektivní odpověď. U 12 pediatrických pacientů s hematologickými nádory s hodnotitelnou odpovědí byla ORR 25,0 % (95% CI: 5,5; 57,2), včetně 1 kompletní odpovědi u cHL a 2 částečných odpovědí, jedné u cHL a druhé u NHL. V deskriptivních analýzách 64 pediatrických pacientů léčených nivolumabem v monoterapii byl medián OS 6,67 měsíce (95% CI: 5,98; NA); 6,14 měsíce (95% CI: 5,39; 24,67) u pacientů s melanomem nebo solidními nádory a nebyl dosažen u pacientů s hematologickými nádory.

U 30 pediatrických pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem (pouze solidní nádory jiné než melanom), u kterých bylo možné hodnotit odpověď, nebyla pozorována žádná objektivní odpověď. U 33 pediatrických pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem byl v deskriptivní analýze medián OS 8,25 měsíce (95% CI: 5,45; 16,95).

Studie CA209908 byla otevřená klinická studie fáze 1b/2 se sekvenčními rameny hodnotící nivolumab v monoterapii a ipilimumab v kombinaci s nivolumabem u pediatrických pacientů a mladých dospělých s primárními nádory CNS s vysokým stupněm malignity, včetně difúzního vnitřního pontinního gliomu (DIPG), gliomů s vysokým stupněm malignity, meduloblastomu, ependymomu a dalších rekurentních podtypů nádorů CNS s vysokým stupněm malignity (např. pineoblastom, atypický teratoidní rhabdoidní tumor a embryonální nádory CNS). Ze 151 pediatrických pacientů (ve věku od ≥ 6 měsíců do < 18 let) zařazených do studie bylo 77 léčeno nivolumabem v monoterapii (3 mg/kg každé 2 týdny) a 74 bylo léčeno ipilimumabem v dávce 1 mg/kg v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny u prvních 4 dávek, následováno nivolumabem v monoterapii v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Primárními kritérii účinnosti byly OS v kohortě DIPG a PFS hodnocené zkoušejícím na základě kritérií RANO u všech ostatních typů nádorů. Medián OS v kohortě DIPG byl 10,97 měsíce (80% CI: 9,92; 12,16) u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a 10,50 měsíce (80% CI: 9,10; 12,32) u pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem. U všech ostatních studovaných typů nádorů CNS u pediatrických pacientů se medián PFS pohyboval v rozmezí od 1,23 do 2,35 měsíce u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a od 1,45 do 3,09 měsíce u pacientů léčených ipilimumabem v kombinaci s nivolumabem. Ve studii nebyly pozorovány žádné objektivní odpovědi s výjimkou jednoho pacienta s ependymomem léčeného nivolumabem v monoterapii, který měl částečnou odpověď. Výsledky u OS, PFS a ORR pozorované ve studii CA209908 nenaznačují klinicky významný přínos ve srovnání s tím, co lze u těchto populací pacientů očekávat.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ipilimumabu byla hodnocena u 785 pacientů s pokročilým melanomem, kteří dostávali indukční dávky v rozmezí od 0,3 do 10 mg/kg podávané jednou za 3 týdny, celkem 4 dávky. Bylo zjištěno, že C_{max} , C_{min} a AUC ipilimumabu je proporcionální ve vyšetřovaném dávkovém rozmezí. Při opakovaném podávání ipilimumabu každé 3 týdny bylo zjištěno, že se clearance s časem nemění, a byla pozorována minimální systémová akumulace, jak dokládá akumulární index 1,5násobek nebo méně. Ustálený stav ipilimumabu byl dosažen třetí dávkou. Na základě populační farmakokinetické analýzy byly získány následující průměrné (procenta variačního koeficientu) parametry pro ipilimumab: terminální poločas je 15,4 dnů (34,4 %), systémová clearance 16,8 ml/hod (38,1 %) a distribuční objem v ustáleném stavu 7,47 l (10,1 %). Průměrná (procenta variačního koeficientu) C_{min} ipilimumabu dosažená v ustáleném stavu s indukčním režimem 3 mg/kg byla 19,4 $\mu\text{g/ml}$ (74,6 %).

Clearance ipilimumabu se zvyšovala se zvyšující se tělesnou hmotností a zvyšující se hladinou LDH na počátku léčby, nicméně při dávkování na základě tělesné hmotnosti není úprava dávky při zvýšené hladině LDH nebo vyšší tělesné hmotnosti nutná. Clearance nebyla ovlivněna věkem (rozmezí 23-88 let), pohlavím, současným užíváním budesonidu nebo dakarbazinu, výkonnostním stavem, HLAA2*0201 stavem, lehkou poruchou funkce jater, poruchou funkce ledvin, imunitou nebo

předcházející protinádorovou léčbou. Vliv rasy nebyl vyšetřován, protože nebyly k dispozici dostatečné údaje u jiných etnických skupin než bělochů. Nebyly provedeny žádné kontrolované studie hodnotící farmakokinetiku ipilimumabu v pediatrické populaci ani u pacientů s jaterní a renální poruchou.

Na základě analýzy odezvy po expozici 497 pacientů s pokročilým melanomem byl ukazatel OS nezávislý na předchozí systémové protinádorové léčbě, ale zvyšoval se s vyššími koncentracemi C_{minss} ipilimumabu v plazmě.

YERVOY v kombinaci s nivolumabem: Pokud byl ipilimumab v dávce 1 mg/kg podáván v kombinaci s nivolumabem v dávce 3 mg/kg, klesla clearance ipilimumabu o 1,5 % a clearance nivolumabu se zvýšila o 1 %, což nebylo považováno za klinicky významné. Pokud byl ipilimumab v dávce 3 mg/kg podáván v kombinaci s nivolumabem v dávce 1 mg/kg, zvýšila se clearance ipilimumabu o 9 % a clearance nivolumabu o 29 %, což nebylo považováno za klinicky významné.

Pokud byl podáván v kombinaci s nivolumabem, zvýšila se clearance ipilimumabu v přítomnosti protilátke proti ipilimumabu o 5,7 % a clearance nivolumabu se zvýšila v přítomnosti protilátke proti nivolumabu o 20 %. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

YERVOY v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií: Pokud byl ipilimumab v dávce 1 mg/kg každých 6 týdnů podáván v kombinaci s nivolumabem v dávce 360 mg každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie, zvýšila se clearance ipilimumabu o 22 % a clearance nivolumabu klesla přibližně o 10 %, což nebylo považováno za klinicky významné.

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze dat z klinických studií u pacientů s metastazujícím melanomem neovlivnilo již existující mírné a středně závažné poškození ledvin clearance ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje již existující těžké poruchy funkce ledvin jsou omezené a nelze určit případnou potřebu úpravy dávkování.

Porucha funkce jater

V populační farmakokinetické analýze dat z klinických studií u pacientů s metastazujícím melanomem neovlivnilo již existující mírné poškození jater clearance ipilimumabu. Klinické a farmakokinetické údaje u již existující středně závažné poruchy funkce jater jsou omezené a nelze určit případnou potřebu úpravy dávkování. V klinických studiích se nevyskytl žádný pacient s již existující závažnou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Na základě populační PK analýzy využívající sloučená data od 565 pacientů ze 4 studií fáze 2 u dospělých (n = 521) a ze 2 pediatrických studií (n = 44), se při léčbě ipilimumabem v monoterapii clearance ipilimumabu zvyšuje se stoupající tělesnou hmotností na začátku studie. Věk (2-87 let) nemá na clearance ipilimumabu žádný klinicky významný vliv. Odhadovaný geometrický průměr clearance u dospívajících pacientů ve věku ≥ 12 až < 18 let je 8,72 ml/h. Expozice u dospívajících je srovnatelná s expozicí dospělých léčených stejnou dávkou v mg/kg. Na základě simulace u dospělých a pediatrických pacientů se dosahuje u doporučené dávky 3 mg/kg každé 3 týdny u obou skupin srovnatelné expozice.

U ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem se očekává, že expozice ipilimumabu a nivolumabu u pediatrických pacientů ve věku od 12 let budou srovnatelné s expozicemi u dospělých pacientů při doporučené dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity intravenózní opakované dávky u opic byl ipilimumab obvykle dobře tolerován. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky byly pozorovány vzácně (~3 %) a zahrnovaly kolitidu (která vedla v jedno úmrtí), dermatitidu a infuzní reakce (možná v důsledku akutního uvolnění cytokinů v důsledku rychlé injekce). Snížení hmotnosti štítné žlázy a varlat bylo pozorováno v jedné studii bez doprovodných histopatologických nálezů, klinický význam těchto zjištění není znám.

Účinek ipilimumabu na prenatální a postnatální vývoj byl zkoumán ve studii u opic cynomolgus. U březích opic, které dostávaly ipilimumab každé 3 týdny od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, hladiny (AUC) odpovídaly expozici klinické dávce ipilimumabu 3 mg/kg nebo i vyšší dávce. Během prvních dvou trimestrů nebyly zaznamenány žádné s léčbou spojené nežádoucí účinky na reprodukci. Od začátku třetího trimestru byl u obou skupin s ipilimumabem vyšší výskyt potratu, narození mrtvého plodu, předčasného narození (s odpovídající nižší porodní hmotností) a úmrtnosti mláďat ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat; tyto nálezy byly závislé na dávce. Navíc vývojové externí nebo viscerální abnormality byly identifikovány v urogenitálním systému 2 mláďat, které byly vystaveny ipilimumabu *in utero*. Jedno mládě, samička, měla unilaterální renální agenezi levé ledviny a močovodu, a jedno mládě, sameček, měl uzavřenou močovou trubici ve spojení s močovou obstrukcí a subkutánní skrotální edém. Souvislost těchto malformací s léčbou je nejasná.

Studie hodnotící možné mutagenní a kancerogenní účinky ipilimumabu nebyly provedeny. Studie fertility nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol-hydrochlorid (2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol-hydrochlorid)
Chlorid sodný
Mannitol (E 421)
Kyselina pentetová
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek po otevření okamžitě aplikován infuzí nebo rozředěn. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím nezředěného nebo zředěného koncentrátu (mezi 1 a 4 mg/ml) byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a 2 °C až 8 °C. Pokud se nepoužije okamžitě, je možné infuzní roztok uchovávat (nezředěný nebo zředěný) po dobu maximálně 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení: 1.

40 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a odklápěcím uzávěrem (hliník). Velikost balení: 1.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu musí provádět vyškolený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

Výpočet dávky:

Monoterapie ipilimumabem nebo ipilimumab v kombinaci s nivolumabem:

Předepsaná dávka pro pacienta je uváděna v mg/kg. Na základě této předepsané dávky vypočtete celkovou dávku, která se má podat. Může být nutná více než jedna lahvička koncentrátu YERVOY pro podání celkové dávky pacientovi.

- Jedna lahvička o objemu 10 ml s koncentrátem YERVOY poskytuje 50 mg ipilimumabu. Jedna lahvička o objemu 40 ml poskytuje 200 mg ipilimumabu.
- Celková dávka ipilimumabu v mg = hmotnost pacienta v kg x předepsaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentrátu přípravku YERVOY pro přípravu dávky (ml) = celková dávka v mg dělená 5 (síla koncentrátu přípravku YERVOY je 5 mg/ml).

Příprava infuze:

Dávejte pozor na to, abyste zajistili aseptické zacházení při přípravě infuze.

Přípravek YERVOY může být používán pro intravenózní podání buď:

- bez zředění po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní stříkačky, nebo

- po naředění až do 5násobku původního objemu koncentrátu (až 4 části ředící látky do 1 části koncentrátu). Finální koncentrace by měla být v rozmezí od 1 do 4 mg/ml. Pro rozředění koncentrátu YERVOY můžete používat buď:
 - injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo
 - injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

KROK 1

- Nechejte odpovídající počet lahviček přípravku YERVOY stát při pokojové teplotě po dobu asi 5 minut.
- Zkontrolujte koncentrát přípravku YERVOY, zda nejsou přítomné částice nebo nedošlo ke změně barvy. Koncentrát přípravku YERVOY je čirá až lehce zkalená, bezbarvá až světle žlutá tekutina, která může obsahovat světlé (několik) částice. Nepoužívejte jej, pokud je přítomno neobvyklé množství částic a jsou známky změny barvy.
- Odeberte požadovaný objem koncentrátu YERVOY pomocí odpovídající sterilní stříkačky.

KROK 2

- Přeneste koncentrát do sterilní vyprázdněné skleněné lahvičky nebo intravenózního vaku (z PVC nebo z jiného materiálu).
- Pokud je to vhodné, nařeďte požadovaný objem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %). K usnadnění přípravy může být také koncentrát přenesen přímo do předplněného vaku obsahujícího příslušný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Jemně infuzi promíchejte manuálním otáčením.

Podání:

Infuze přípravku YERVOY se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce.

Podávejte infuzi přípravku YERVOY nitrožilně po dobu 30 minut.

Infuze přípravku YERVOY by se neměla podat současně ve stejné nitrožilní lince s jinými látkami. Pro infuzi používejte samostatnou infuzní linku.

Používejte infuzní set a in-line, sterilní apyrogenní filtr s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2 µm až 1,2 µm).

Infuze přípravku YERVOY je kompatibilní s:

- PVC infuzními sety a
- polyethersulfonovými (0,2 µm až 1,2 µm) a nylonovými in-line filtry (0,2 µm).

Na konci infuze propláchněte linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/698/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2011
Datum posledního prodloužení: 21. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.