

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YERVOY 200 mg/40 mL IV infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İpilimumab 5 mg/mL

40 mL'lik bir flakon 200 mg ipilimumab içerir.

İpilimumab rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-CTLA-4 monoklonal antikordur (IgG1κ).

Yardımcı madde(ler):

Çözeltinin her mL'si 0.1 mmol sodyum, yani 2,30 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre)

Berrak ilâ hafif opalesan, renksiz ilâ açık sarı sıvıdır, içinde az miktarda partikül olabilir ve pH değeri 7 osmolaritesi ise 260-300 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

Melanom

YERVOY, daha önce en az bir seri sistemik tedavi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş rezeke edilemeyen relaps veya metastatik erişkin malign melanom hastalarının tedavisinde endikedir. YERVOY, nivolumab ile kombinasyon halinde, ECOG performans durumu 0-1 olan yetişkinlerde ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisinde endikedir.

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

YERVOY, nivolumab ile kombinasyon halinde IMDC risk kategorisi orta/kötü riskli, Karnofsky Performans Durumu 70 ve üzerinde olan ileri evre renal hücreli karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

YERVOY, nivolumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde, EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu bulunmayan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli ECOG Performans Skoru 0-1 olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)

YERVOY, nivolumab ile kombinasyon halinde, rezeke edilemeyen malign plevral mezotelyoması olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

YERVOY Monoterapisi

Melanom

Yetişkinlerde

YERVOY'un önerilen indüksiyon rejimi 3 haftada bir 30 dakikalık bir sürede intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg olmak üzere toplam 4 dozdur. Yeni lezyonların ortaya çıkmasına ya da var olan lezyonların büyümesine bakılmaksızın, hastalar tolere ettikleri sürece, bütün indüksiyon rejimini (4 doz) almalıdırlar. Tümörün verdiği yanıtı, ancak indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra değerlendirmek gerekir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Melanom

Önerilen doz; ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY şeklindedir. Tablo 1'de gösterildiği üzere, bunu her 2 haftada bir 240 mg veya her 4 haftada bir 480 mg dozunda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab monoterapi fazı takip eder (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Monoterapi fazında, ilk nivolumab dozu aşağıda gösterilen şekillerde uygulanmalıdır;

- Her iki haftada bir 240 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve YERVOY kombinasyonunun son dozundan 3 hafta sonra; veya
- Her 4 haftada bir 480 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve YERVOY kombinasyonunun son dozundan 6 hafta sonra.

Tablo 1: Nivolumab ile kombinasyon halinde intravenöz YERVOY uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	<u>Kombinasyon fazı, 4 doz döngüsü boyunca her 3 haftada bir</u>	<u>Monoterapi fazı</u>
Nivolumab	30 dakika boyunca 1 mg/kg	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da her 4 haftada bir 60 dakika boyunca 480 mg
YERVOY	30 dakika boyunca 3 mg/kg	

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

Önerilen doz; ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 1 mg/kg YERVOY şeklindedir. Tablo 2'de gösterildiği üzere, bunu her 2 haftada bir 240 mg **veya** her 4 haftada bir 480 mg dozunda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab

monoterapi fazı takip eder. Monoterapi fazında, ilk nivolumab dozu aşağıda gösterilen şekillerde uygulanmalıdır;

- Her iki haftada bir 240 mg uygulanıyor ise, YERVOY ve nivolumab kombinasyonunun son dozundan 3 hafta sonra; veya
- Her 4 haftada bir 480 mg uygulanıyor ise, YERVOY ve nivolumab kombinasyonunun son dozundan 6 hafta sonra.

Tablo 2: Nivolumab ile kombinasyon halinde intravenöz YERVOY uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	Kombinasyon fazı, 4 doz döngüsü boyunca her 3 haftada bir	Monoterapi fazı
Nivolumab	30 dakika boyunca 3 mg/kg	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da her 4 haftada bir 60 dakika boyunca 480 mg
YERVOY	30 dakika boyunca 1 mg/kg	-

Malign plevral mezotelyoma

Önerilen doz, 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg YERVOY ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab veya 2 haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilen 3 mg/kg nivolumabdır. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

Nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Önerilen doz, 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg YERVOY ve her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumabtır. 2 kür kemoterapi tamamlandıktan sonra tedaviye 6 haftada bir 1 mg/kg YERVOY ile kombinasyon halinde 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab ile devam edilir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

Tedavi süresi

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi, klinik yarar gözlemlendiği sürece ya da hasta artık tedaviyi tolere edemeyene dek (ve belirli bir endikasyon için belirtilmişse maksimum tedavi süresine kadar) kullanılmaya devam edilmelidir.

Atipik yanıtlar (yani ilk birkaç ay içinde tümörün boyutunda başlangıça göre geçici bir artış veya küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörün küçülmesi) gözlemlenmiştir. Klinik açıdan stabil hastalarda hastalığın ilerlediğine ilişkin ilk kanıtın ardından, hastalığın ilerlediği doğrulanana kadar, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisine devam edilmesi önerilir.

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve tiroid fonksiyon testleri, başlangıçta ve de her bir YERVOY dozunun uygulanmasından önce değerlendirilmelidir. Buna ek olarak, diyare ve kolit dahil olmak üzere immünite ile ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin her bir belirti veya semptom, YERVOY tedavisi sırasında değerlendirilmelidir (bkz. Tablo 3A, 3B ve bölüm 4.4).

Tedavinin tamamen bırakılması ya da dozların atlanması

İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonları tedavi etmek için bir dozun atlanması ya da YERVOY tedavisinin tamamen kesilerek yüksek dozda sistemik kortikosteroid başlanması gerekebilir. Bazı vakalarda ek bir immünoşüpresif tedavinin başlatılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4).

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmez. Bireysel güvenlik ve tolerabiliteye dayanarak dozun ertelenmesi veya kesilmesi gerekebilir.

Tablo 3A'da ve 3B'de monoterapi olarak YERVOY için, Tablo 3C'de ise nivolumab ile kombinasyon halinde verilen YERVOY için ya da kombinasyon tedavisini takiben tedavinin ikinci fazı (nivolumab monoterapisi) için dozların sonlandırılmasına ya da dozlara ara verilmesine yönelik rehber yer almaktadır. İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonların yönetimi için rehber Bölüm 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 3A Monoterapi olarak kullanıldığında, YERVOY'un tamamen bırakılması gereken durumlar

Aşağıdaki advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda YERVOY tamamen kesilir. Bu advers reaksiyonların tedavisinde ayrıca, immünite ile ilişkili olduğu kanıtlanırsa veya bundan şüphelenilirse yüksek dozda sistemik kortikosteroidin kullanılması da gerekebilir (detaylı tedavi bilgisi için bölüm 4.4'e bakınız)	
Advers Reaksiyonlar	NCI-CTCAE v4 Derece ^a
Gastrointestinal: Ciddi semptomlar (karın ağrısı, şiddetli diyare ya da dışkı miktarında kayda değer değişiklik, dışkıda kan, gastrointestinal hemoraji, gastrointestinal perforasyon)	Derece 3 veya 4 diyare ya da kolit
Hepatik: Ciddi aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) veya total bilirubin artışı veya hepatotoksisite semptomları	AST, ALT ya da total bilirubin Derece 3 veya 4 artış
Deri: Ciltte yaşamı tehdit eden döküntüler (Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz dahil) veya günlük aktiviteleri etkileyen ya da tıbbî müdahale gerektiren ciddi yaygın kaşıntı	Derece 4 döküntü veya Derece 3 kaşıntı
Nörolojik: Yeni ortaya çıkan ya da kötüleşen şiddetli motor veya duyuşal nöropati	Derece 3 veya 4 motor veya duyuşal nöropati
Diğer organ sistemleri^b: (örn, nefrit, pnömonit, pankreatit, non-infeksiyöz myokardit, diyabet)	≥ Derece 3 immünite ile ilişkili reaksiyonlar ^c ≥ Derece 2 topikal immünoşüpresif tedaviye yanıt vermeyen immünite ile ilişkili göz rahatsızlıkları Derece 4 diyabet

^a Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterlerine uygundur. Versiyon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b İmmün sistem ile ilgili olduğu kanıtlanan veya olduğundan şüphelenilen herhangi diğer advers reaksiyonları CTCAE'ye göre derecelendirilmelidir. YERVOY'u kesme kararı olayın şiddetine göre alınmalıdır.

^c Hormon replasman tedavisi ile kontrol edilen şiddetli (Derece 3 veya 4) endokrinopatisi olan hastalar, tedaviye devam edebilir.

Tablo 3B

Monoterapi olarak kullanıldığında, YERVOY dozlarının atlanması gereken durumlar

Aşağıdaki immünite ile ilişkili advers reaksiyonların görüldüğü hastaların YERVOY dozları^a atlanır. Detaylı tedavi bilgisi bölüm 4.4'te verilmiştir.

Advers Reaksiyonlar	Aksiyon
Gastrointestinal: Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen, uzun süren (5-7 gün) veya nükseden orta şiddette diyare veya kolit	1. Advers reaksiyon düzelip Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzelirse, tedaviye devam edilir^d. 3. Eğer düzelmezse, düzelene kadar dozlar atlanır ve tedaviye kaldığı yerden devam edilir^d. 4. Derece 1 ya da Derece 0'a gelmez veya başlangıç seviyesine geri dönmez ise YERVOY kesilir.
Hepatik: Derece 2 AST, ALT ya da total bilirubinde artış	
Deri: Orta ile ciddi seviyede (Derece 3) ^b cilt döküntüleri veya etiyolojisine bakmaksızın (Derece 2) yaygın/yoğun kaşıntı	
Endokrin: Endokrin bezlerinde, hormon replasman tedavisi veya yüksek dozda immünoşüpresif tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan hipofizit ve tiroidit gibi şiddetli advers reaksiyonlar	
Derece 3 diyabet	
Nörolojik: Orta şiddette (Derece 2) ^b açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı veya duyuşal nöropati (4 günden uzun süren)	
Orta şiddetteki diğer advers reaksiyonlar^c	

^a YERVOY dozunun azaltılması önerilmez.

^b Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterlerine uygundur. Versiyon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c İmmünite ile ilişkili olduğu düşünülen diğer organ sistemi advers reaksiyonları CTCAE'ye göre derecelendirilmelidir. Dozu kesme kararı olayın şiddetine göre verilmelidir.

^d Hangisi daha erkense, 4 doz uygulanana ya da ilk dozdan itibaren 16 hafta geçene kadar

Tablo 3C: Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması

İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
İmmünite ile ilişkili pnömonit	Derece 2 pnömonit	Semptomlar iyileşene, radyografik anomaliler düzelene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.
	Derece 3 veya 4 pnömonit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmünite ile ilişkili kolit	Derece 2 diyare veya kolit	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.
	Derece 3 veya 4 diyare veya kolit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

Tablo 3C: Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması

İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
İmmünite ile ilişkili hepatit	Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) veya total bilirubin’de Derece 2 yükselme	Laboratuvar değerleri başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.
	AST, ALT veya total bilirubin’de Derece 3 veya 4 yükselme	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmünite ile ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Kreatinin düzeylerinde Derece 2 veya 3 yükselme	Kreatinin başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.
	Kreatinin düzeyinde Derece 4 yükselme	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmünite ile ilişkili endokrinopatiler	Derece 2 veya 3 semptomatik hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit Derece 2 adrenal yetmezlik Derece 3 diyabet	Semptomlar iyileşene ve (akut enflamasyon semptomları için gerekirse) kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir. Herhangi bir semptom görülmediği sürece hormon replasman tedavisi ^a ile birlikte tedaviye devam edilmelidir.
	Derece 4 hipotiroidizm Derece 4 hipertiroidizm Derece 4 hipofizit Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik Derece 4 diyabet	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmünite ile ilişkili deri advers reaksiyonları	Derece 3 döküntü	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.

Tablo 3C: Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için önerilen tedavi değişiklikleri veya kombinasyon tedavisinden sonra tedavinin ikinci fazının (nivolumab monoterapisi) uygulanması

İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
	Derece 4 döküntü Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermis nekrolizisi (TEN)	Tedavi kalıcı olarak kesilir. Tedavi kalıcı olarak kesilir. (bkz. Bölüm 4.4).
İmmünite ile ilişkili miyokardit	Derece 2 miyokardit Derece 3 veya 4 miyokardit	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir ^b Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmünite ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar	Derece 3 (ilk ortaya çıkış) Derece 4 veya nüks eden Derece 3; tedavi modifikasyonuna karşın inatçı Derece 2 veya 3; kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizon veya eşdeğerine azaltılamaması	Doz(lar)a ara verilir. Tedavi kalıcı olarak kesilir.

Not: Toksisite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4'e (NCI CTCAE v4) uygundur.

^a Hormon replasman tedavisinin kullanımı için öneriler Bölüm 4.4'te sunulmaktadır.

^b Daha önce immünite ile ilişkili miyokarditi bulunan hastalarda nivolumab tedavisi ile kombinasyon halinde YERVOY'a yeniden başlanmasının güvenliliği bilinmemektedir.

YERVOY nivolumab ile kombinasyon halinde aşağıdaki durumlarda kalıcı olarak kesilmelidir:

- Derece 4 ya da tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar;
- Tedaviye rağmen devam eden dirençli Derece 2 ya da 3 advers reaksiyonlar.

YERVOY nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, ajanlardan birinin kesilmesi halinde, diğer ajan da kesilmelidir. Doz atlanması halinde doza yeniden başlandığı takdirde, hastanın bireysel değerlendirmesi temel alınarak kombinasyon tedavisi veya nivolumab monoterapisine yeniden başlatılabilir.

Uygulama şekli:

YERVOY intravenöz kullanım içindir. Önerilen infüzyon süresi 30 dakikadır.

YERVOY dilue edilmeden intravenöz yolla uygulanabildiği gibi enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür çözeltisi veya enjeksiyonluk 50 mg/ml (%5) glukoz çözeltisinde 1 ila 4 mg/ml arası konsantrasyonlara seyreltilebilmektedir.

YERVOY, intravenöz puşe veya bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde veya nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, aynı gün içerisinde önce nivolumab ve ardından YERVOY ve sonrasında kemoterapi (uygulanabiliyorsa) verilmelidir. Her bir infüzyon için ayrı infüzyon torbaları ve filtreleri kullanılmalıdır.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önceki hazırlama ve kullanım talimatları bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır. YERVOY 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı (≥ 65 yaşında) ve daha genç (<65 yaşında) hastalar arasında genel güvenlilik ya da etkililik farklılıkları rapor edilmemiştir. 75 yaş ve üstü RHK hastalarının birinci basamak tedavisinden gelen veriler bu popülasyon açısından bir sonuca varmak için son derece kısıtlıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu popülasyonda spesifik doz ayarı gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, hafif ilâ orta şiddette renal disfonksiyonu olan hastalarda spesifik bir doz ayarı yapmak gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda YERVOY'un güvenliliği ve etkililiği çalışılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik sonuçlarına dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik bir doz ayarı yapmak gerekmez (bkz. bölüm 5.2). Başlangıçta transaminaz düzeyleri $\geq 5 \times \text{ÜNL}$ ya da bilirubin düzeyleri $> 3 \times \text{ÜNL}$ olan hastalarda YERVOY dikkatli uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

PD-L1 durumunun değerlendirilmesi

Tümörün PD-L1 durumunu değerlendirirken, iyi valide edilmiş ve güçlü bir metodolojinin kullanılması önemlidir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

YERVOY, kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce diğer kombinasyon tedavi bileşenlerinin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız. Nivolumab tedavisi ile ilişkili uyarılar ve önlemler hakkında ayrıntılı bilgi almak için lütfen nivolumab KÜB'e bakınız. İmmün ilişkili advers reaksiyonların birçoğu kortikosteroid tedavisinin başlatılması ve tedavi değişiklikleri dahil olmak üzere uygun yönetim adımları ile iyileşmiş ya da çözülmüştür (bkz. Bölüm 4.2). Monoterapi olarak uygulanan nivolumab ile karşılaştırıldığında nivolumabın, YERVOY ile kombinasyon şeklinde uygulanması durumunda immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar daha yüksek sıklıklarda oluşmuştur.

Kombinasyon tedavisinde pulmoner emboli dahil olmak üzere kardiyak ve pulmoner advers olaylar da bildirilmiştir. Hastalar kardiyak ve pulmoner advers reaksiyonlar ayrıca tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak elektrolit bozukluklarının ve dehidratasyonun göstergesi olan klinik

bulgular, semptomlar ve laboratuvar anormallikleri için sürekli izlenmelidir. Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY uygulaması yaşamı tehdit eden ya da tekrarlayan şiddetli kardiyak ve pulmoner advers reaksiyonların meydana gelmesi halinde kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi sırasında veya tedaviden sonraki herhangi bir zamanda bir advers reaksiyon meydana gelebileceğinden, hastalar sürekli olarak (son dozu takiben en az 5 ay) izlenmelidir.

İmmünite ile ilişkili reaksiyonlar

YERVOY, etki mekanizmasına bağlı olabilen artmış veya aşırı immün aktivite sonucu ortaya çıkan enflamatuvar advers reaksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar). Ciddi veya yaşamı tehdit edici olabilen immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar, gastrointestinal, karaciğer, deri, sinir, endokrin veya diğer organ sistemlerini içerebilmektedir. Çoğu immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar indüksiyon döneminde görülmüş olsa bile, son YERVOY dozu uygulandıktan aylar sonra ortaya çıkanlar da bildirilmiştir. Farklı bir etiyoloji saptanmadıkça, diyare, artan dışkı sıklığı, kanlı dışkı, KCFT değerlerinde artış, deri döküntüsü ve endokrinopati, enflamatuvar ve YERVOY ile ilişkili olarak düşünülmelidir. Yaşamı tehdit eden komplikasyonları minimize etmek için erken teşhis ve uygun yönetim gereklidir.

İmmünite ile ilişkili ciddi advers reaksiyonların tedavisi için ilave immünosüpresif tedavi ile birlikte veya bu tedaviler olmaksızın yüksek dozda sistemik kortikosteroid gerekli olabilir. İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonların yönetimi için monoterapi olarak ya da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a özel kılavuz aşağıda yer almaktadır.

Şüpheli immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar için, etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak, YERVOY veya nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisinin sonucu olarak meydana gelen bir advers reaksiyonu tedavi etmek üzere kortikosteroidlerle immünosüpresyon olması durumunda, iyileşme sonrasında en az 1 aylık süre içerisinde azaltılarak kesilmelidir. Dozun kısa sürede kesilmesi advers reaksiyonun kötüleşmesine veya tekrarlamasına yol açabilir. Kortikosteroid kullanımına rağmen kötüleşme görülen veya iyileşme görülmeyen hastalarda kortikosteroid dışında bir immünosüpresif tedavi eklenmelidir.

Hasta, immünosüpresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünosüpresif tedavileri alırken nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi sürdürülmemelidir. İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.

Herhangi bir şiddette immünite ile ilişkili advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immünite ile ilişkili advers reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmünite ile ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

YERVOY immünite ile ilişkili ciddi gastrointestinal reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon nedeni ile ölümler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bir Faz 3 ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom çalışmasında (MDX010-20, bkz. Bölüm 5.1) 3 mg/kg dozunda YERVOY monoterapisi alan hastalarda şiddetli ya da fatal (Derece 3-5) immünite ile ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar, tedaviye başladıktan sonra ortalama 8 haftada (aralık: 5 ilâ 13 hafta) görülmüştür. Protokolde belirtilen yönetim kılavuzlarıyla, vakaların büyük bir

bölümünde (%90) düzelme (hafif [Derece 1] veya daha düşük şiddete veya başlangıçtaki şiddete gerileme olarak tanımlanır) görülmüş olup, olayın ortaya çıkması ile düzelmesi arasında geçen ortalama süre 4 haftadır (aralık: 0,6 ilâ 22 hafta). Hastalar immünite ile ilişkili kolit, diyare ya da gastrointestinal perforasyonu akla getiren gastrointestinal belirti ve semptomlar açısından gözlenmelidir. Klinik durum diyare, bağırsak hareketlerinde artış, karın ağrısı veya ateşli ya da ateşsiz hematoşezi içerebilir. Klinik çalışmalarda immünite ile ilişkili kolit ülserasyon ile birlikte veya ülserasyon olmadan mukoza enflamasyonu ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası, kortikosteroidlere dirençli immünite ile ilişkili kolit hastalarında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Diyarenin ya da kolitin ortaya çıkması durumunda enfeksiyöz ya da farklı etiyolojilerinin dışlanması amacıyla dışkıda enfeksiyon araştırılmalıdır.

Diyare ile kolitin yönetim önerileri semptomların şiddetine göre belirlenir (NCI-CTCAE v4'e göre şiddet derecelendirme sınıflandırması). Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 ya da 2) diyaresi (günde 6 defaya kadar dışkılama) olan veya hafif ilâ orta şiddette kolitten şüphelenilen (ör, karın ağrısı veya dışkıda kan) hastalar YERVOY'a devam edebilirler. Semptomatik tedavi (ör, loperamid, sıvı replasmanı) ve yakın gözlem önerilir. Eğer hafif ilâ orta şiddetteki semptomlar tekrarlar veya 5-7 gün sürerse planlanan YERVOY dozuna ara verilmelidir ve kortikosteroid tedavisine (ör. günde bir defa 1 mg/kg oral prednizon ya da eşdeğeri) başlanmalıdır. Derece 0-1 veya başlangıç düzeyine geri dönerse, YERVOY'a kalınan yerden devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Ciddi (Derece 3 veya 4) diyare ya da kolitin geliştiği hastalarda YERVOY tamamen kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) ve sistemik yüksek dozda intravenöz kortikosteroid tedavisine derhal başlanmalıdır (Klinik çalışmalarda 2 mg/kg/gün metilprednizolon kullanılmıştır). Diyare ve diğer semptomlar kontrol edildikten sonra, klinik değerlendirme doğrultusunda kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda hızla azaltınca (<1 aylık sürelerde) bazı hastalarda diyare veya kolit nüksetmiştir. Hastalarda gastrointestinal perforasyon ya da peritonit belirtileri değerlendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda elde edilen kortikosteroid-refrakter diyare ya da kolit tedavisi deneyimi sınırlıdır. Diğer nedenlerin dışarıda bırakılması durumunda (biyopside viral PCR ve diğer viral, bakteriyel ve parazitik etiyoloji ile değerlendirilen Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu dahil) kortikosteroidlere dirençli immünite ile ilişkili kolitte kortikosteroid rejimine alternatif bir immünosüpresif ajan eklenmesi düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda kontrendike olmadığı sürece 5 mg/kg'lık tek bir infliksimab dozu eklenmiştir. Gastrointestinal perforasyondan veya sepsisten şüpheleniliyorsa infliksimab kullanılmamalıdır (İnfliksimab Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).

İmmünite ile ilişkili kolit

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile şiddetli diyare ya da kolit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar diyare ya da karın ağrısı ve dışkıda mukus veya kan gibi ilave kolit semptomları için izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 4 diyare ya da kolit için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ilâ 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroid başlanmalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile gözlenen Derece 3 diyare veya kolit, tedavinin kalıcı olarak kesilmesini ve 1 ilâ 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroidlerin başlatılmasını gerektirir.

Derece 2 diyare ya da kolit için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmelidir. Dirençli diyare veya kolit için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroid ile yönetilmelidir. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmünite ile ilişkili pnömonit

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY sırasında şiddetli pnömonit veya ölümcül vakalar dahil olmak üzere interstisyel akciğer hastalığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar radyografik değişiklikler (ör., fokal buzlu cam opasiteleri ve yama tarzında filtratlar), dispne ve hipoksi gibi pnömonit işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 3 veya 4 pnömonit için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroide başlanmalıdır.

Derece 2 (semptomatik) pnömonit için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri kortikosteroide başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroidin kademeli olarak kesilmesini takiben YERVOY ile kombinasyon halinde nivolumab yeniden başlatılabilir. Kortikosteroide başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmünite ile ilişkili hepatotoksisite

YERVOY monoterapisi

YERVOY ciddi immünite ile ilişkili hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda ölümcül hepatik yetmezlik rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda orta ilâ ciddi şiddette ya da fatal (Derece 2-5) immünite ile ilişkili hepatotoksisite, tedaviye başladıktan sonra 3 ilâ 9 hafta içinde ortaya çıkmıştır. Protokolde belirtilen yönetim kılavuzları ile, iyileşme süresi 0,7 ilâ 2 hafta arasında değişmiştir.

Erken laboratuvar değişiklikleri immünite ile ilişkili hepatitin göstergesi olabileceği için her YERVOY dozundan önce hepatik transaminaz ve bilirubin değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Klinik semptom görülmeyen durumlarda KCFT yükselmeleri olabilir. Enfeksiyonlar, tümör progresyonu veya birlikte kullanılan ilaçlar dahil diğer hepatik yaralanma nedenlerini bertaraf etmek için AST ve ALT ya da total bilirubin artışları değerlendirilip düzelene kadar gözlemlenmelidir. İmmünite ile ilişkili hepatotoksisitesi olan hastaların karaciğer biyopsilerinde akut enflamasyon belirtilerine rastlanmıştır (nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar).

Derece 2 transaminaz ya da total bilirubin yükselmesi olan hastalarda planlanan YERVOY dozuna ara verilmeli ve KCFT düzelene kadar gözlenmelidir. İyileşme olduktan sonra YERVOY'a devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Derece 3 veya 4 transaminaz ya da total bilirubin yükselmesi görülen hastaların tedavileri tamamen kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2); bu hastalara sistemik yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisine

(ör. günde 2 mg/kg metilprednizolon ya da eşdeğeri) derhal başlanmalıdır. Bu hastalarda KCFT, normalleşene kadar gözlemlenmelidir. Semptomlar düzeliş KCFT’de sürekli gelişme gözlenince veya KCFT başlangıç seviyesine dönünce klinik değerlendirmeye göre kortikosteroid yavaş yavaş azaltılmaya başlanmalıdır. Azaltma en az 1 ay sürmelidir. Azaltma dönemindeki KCFT yükselmeleri kortikosteroid dozu artırılıp azaltma yavaşlatılarak tedavi edilebilir.

KCFT yükselmeleri ciddi ve kortikosteroid tedavisine refrakter olan hastalarda kortikosteroid rejimine alternatif olarak bir immünoşüpresif ajan ilavesi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda, kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya kortikosteroid dozunun azaltıldığı dönemde kortikosteroid dozu artırılarak düşürülemeyen KCFT yükselmeleri olan hastalarda mikofenolat mofetil kullanılmıştır (mikofenolat mofetilin Kısa Ürün Bilgisi’ne bakınız).

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ve YERVOY kombinasyonu ile ciddi hepatit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar transaminaz ve total bilirubin seviyelerinde yükselmeler gibi hepatit belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilgili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 3 ve 4 transaminaz ya da total bilirubin yükselmeleri için nivolumab ile YERVOY kombinasyonu kalıcı olarak kesilmeli, 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozunda kortikosteroid başlanmalıdır.

Derece 2 transaminaz ya da total bilirubin yükselmeleri için nivolumab ile YERVOY kombinasyonuna ara verilmelidir. Laboratuvar değerlerinde inatçı yükselmeler 0,5-1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozunda kortikosteroidlerle yönetilmelidir. İyileşme sağlandığında kortikosteroidler azaltılarak kesildikten sonra gerekiyorsa nivolumab ile YERVOY kombinasyonu yeniden başlanabilir. Kortikosteroidlerin başlanmasına rağmen kötüleşme olursa ya da iyileşme olmazsa kortikosteroid dozu 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozuna çıkartılmalı ve nivolumab ile YERVOY kombinasyonu kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmünite ile ilişkili advers deri reaksiyonları

Önceki immün uyarıcı kanser tedavisi sırasında ağır ya da yaşamı tehdit eden advers deri reaksiyonları öyküsü olan hastalarda YERVOY veya nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kullanımı düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır.

YERVOY monoterapisi

YERVOY immünite ile ilişkili olabilecek ciddi advers deri reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bazılarında ölümcül sonuçlar görülen ender toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları (Stevens-Johnson Sendromu dahil) gözlenmiştir, Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonları (DRESS) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

DRESS şu özelliklerden bir veya daha fazlasıyla ilişkili eozinofilinin eşlik ettiği döküntüler olarak ortaya çıkar: ateş, lenfadenopati, yüzde ödem ve iç organ tutulumu (hepatik, renal, pulmoner). DRESS, tıbbi ürüne maruziyet ile hastalığın başlangıcı arasında uzun latent bir dönemle (iki ila sekiz hafta) karakterize olabilir.

YERVOY’un indüklediği döküntü ve kaşıntı çoğunlukla hafif veya orta şiddetteydi (Derece 1 ya da 2) ve semptomatik tedaviye cevap vermekteydi. MDX010-20’de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda orta ilâ ciddi şiddette veya fatal (Derece 2-5) advers deri reaksiyonlarının ortanca ortaya çıkış süresi tedaviye başladıktan sonra 3 hafta (aralık: 0,9-16 hafta) olmuştur. Protokolde belirtilen yönetim rehberinde çoğu vaka (%87) düzelmiş, olayın ortaya çıkması ile düzelmesi arasında ortanca 5 hafta geçmiştir (aralık: 0,6 – 29 hafta).

YERVOY'un indüklediği döküntü ve kaşıntı şiddetine göre yönetilmelidir. Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 veya 2) döküntü görülen hastalar YERVOY'a devam edip semptomatik tedavi görebilirler (ör. antihistaminikler). 1 ilâ 2 hafta süren ve lokal kortikosteroidler ile iyileşmeyen hafif ilâ orta şiddette döküntü veya hafif kaşıntı vakalarında oral kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (ör. günde bir kere 1 mg/kg prednizon ya da eşdeğeri).

Ciddi (Derece 3) döküntü görülen hastalarda planlanan YERVOY dozuna ara verilmelidir. Eğer başlangıçtaki semptomlar hafif dereceye (Derece 1) gerilerse ya da ortadan tamamen kalkarsa YERVOY tedavisine devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Çok ciddi (Derece 4) döküntü veya ciddi (Derece 3) kaşıntı görülen hastalarda YERVOY tamamen kesilmeli (bkz. Bölüm 4.2) ve derhal yüksek dozda sistemik intravenöz kortikosteroid tedavisi (ör. 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon) başlatılmalıdır. Döküntü ya da kaşıntı kontrol altına alındıktan sonra, klinik değerlendirmeye göre kortikosteroidinin azaltılmasına başlanmalıdır. Azaltma süresi en az 1 ay olmalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'da şiddetli döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisinde Derece 3 döküntü görülürse tedaviye ara verilmeli, Derece 4 döküntüde ise kesilmelidir. Şiddetli döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda yüksek doz kortikosteroid ile yönetilmelidir.

Bazıları fatal sonuç gösteren seyrek SJS ve TEN olguları gözlenmiştir. SJS veya TEN belirtileri veya bulguları gelişirse, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi kesilmelidir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir üniteye yönlendirilmelidir. Hastada nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kullanımına bağlı SJS veya TEN gelişmişse, tedavinin kalıcı olarak kesilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmünite ile ilişkili nörolojik reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

YERVOY immünite ile ilişkili ciddi nörolojik advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Klinik çalışmalarda fatal Guillain-Barré sendromu rapor edilmiştir. Myastenia gravis benzeri semptomlar da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kas zayıflığından şikayet edebilir. Duyusal nöropati de olabilir.

4 günden fazla süren açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı ya da duysal nöropati değerlendirilmeli ve hastalığın progresyonu, enfeksiyonlar, metabolik sendromlar ve eşzamanlı ilaç tedavileri gibi enflamatuvar olmayan nedenler bertaraf edilmelidir. Muhtemelen YERVOY'a bağlı orta şiddette (Derece 2) nöropatisi olan hastalarda (duysal ya da duysal olmayan motor) planlanan doza ara verilmelidir. Eğer nörolojik semptomlar başlangıç seviyesine geri gelirse, hasta YERVOY'a devam edebilir (bkz. Bölüm 4.2).

YERVOY'a bağlı olduğundan şüphelenilen ciddi (Derece 3 ya da 4) duysal nöropatisi olan hastalarda YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Hastalar kurumun duysal nöropatiye yönelik yönetim rehberleri doğrultusunda tedavi edilmeli ve derhal intravenöz kortikosteroidlere (ör. 2 mg/kg/gün metilprednizolon) başlanmalıdır.

Progresif motor nöropati bulguları immünite ile ilişkili olarak değerlendirilmeli ve buna göre yönetilmelidir. Nedeni ne olursa olsun şiddetli (Derece 3 ya da 4) motor nöropati geliştiren hastalarda YERVOY tamamen kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmünite ile ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile şiddetli nefrit veya böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve semptomları için izlenmelidir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmadan serum kreatininde artış gözlenmiştir. Hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 4 serum kreatinin artışları için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozunda kortikosteroidlere başlanmalıdır.

Derece 2 veya 3 serum kreatinin artışı için, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğer dozda kortikosteroidlere başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmünite ile ilişkili endokrinopati

YERVOY monoterapisi

YERVOY endokrin sistem organlarında enflamasyona neden olabilir; hipofizit, hipopituitarizm, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, Tip 1 diyabetis mellitus ve diyabetik ketoasidoz (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8) görülebilir ve hastalar beyin metastazı ya da altta yatan hastalık gibi başka nedenlere benzeyen spesifik olmayan semptomlar gösterebilirler. En sık görülen klinik tablo baş ağrısı ve yorgunluktur. Semptomlar arasında görüş alanı bozuklukları, davranış değişiklikleri, elektrolit bozuklukları ve hipotansiyon da olabilir. Adrenal krizin hastanın semptomlarından biri olup olmadığı anlaşılmalıdır. YERVOY ile ilişkilendirilen endokrinopati ile klinik deneyim sınırlıdır.

MDX010-20'de 3 mg/kg dozunda YERVOY monoterapisi uygulanan hastalar için orta ilâ çok şiddetli (Derece 2-4) immünite ile ilişkili endokrinopatinin görülmesi tedaviye başlandıktan 7 ilâ yaklaşık 20 hafta sonrasında olmuştur. Klinik çalışmalarda gözlenen immünite ile ilişkili endokrinopati genellikle immünoşüpresif ilaç tedavisi ve hormon replasman tedavisi ile kontrol edilmiştir.

Eğer, ciddi dehidratasyon, hipotansiyon veya şok gibi adrenal kriz bulguları varsa derhal mineralokortikoid aktivitesi olan intravenöz kortikosteroidlerin uygulanması önerilir ve hasta sepsis veya enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Eğer adrenal yetmezlik bulguları varsa fakat hasta adrenal krizde değilse laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri dahil daha fazla araştırma yapmak gerekir. Kortikosteroid tedavisine başlamadan önce endokrin fonksiyonu değerlendirmek için laboratuvar sonuçlarına bakılabilir. Eğer pituiter görüntüleme ya da endokrin fonksiyon laboratuvar testleri anormalse, etkilenen bezin enflamasyonunu tedavi etmek amacıyla kısa bir süre için yüksek dozda kortikosteroid tedavisi (ör. 6 saatte bir 4 mg deksametazon veya eşdeğeri) uygulanması ve planlanan YERVOY dozuna ara verilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Kortikosteroid tedavisinin bezin fonksiyon bozukluğunu düzeltip düzeltmediği halen bilinmemektedir. Uygun hormon replasmanına da başlanmalıdır. Uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekebilir.

Semptomatik diyabet için, YERVOY verilmemeli ve gerektiğinde insülin replasmanı başlatılmalıdır. Uygun insülin replasmanının kullanıldığından emin olmak için kan şekerinin izlenmesi devam etmelidir. Hayatı tehdit eden diyabet için YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

Semptomlar veya laboratuvar anomalileri kontrol altına alınıp hastanın genel olarak iyiye gittiği kesinleşince, YERVOY tedavisi devam edebilir ve klinik değerlendirmeye göre kortikosteroid dozunun yavaş yavaş düşürülmesine başlanabilir. Doz düşürme, en az 1 aylık periyotlarla olmalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi ile hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil), hipofizit (hipopitüitarizm dahil), diabetes mellitus ve diyabetik ketoasidoz dahil şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar endokrinopatilerin klinik belirti ve semptomları, hiperglisemi ve tiroid fonksiyonundaki değişiklikler açısından dikkatli şekilde izlenmelidir (tedavinin başında, tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye dayanarak gerekli olduğunda). Hastalarda yorgunluk, baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, karın ağrısı, olağandışı bağırsak alışkanlıkları ve hipotansiyon veya beyin metastazları ya da altta yatan hastalık gibi diğer nedenlere benzeyen, spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Alternatif etiyoloji belirlenene dek, endokrinopati belirti ve semptomlarının immünite ile ilişkili olduğu kabul edilmelidir.

Semptomatik hipotiroidizm için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve gerektiği şekilde tiroid hormon replasmanına başlanmalıdır. Semptomatik hipertiroidizm için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve gerektiği şekilde antitiroid ilaç tedavisine başlanmalıdır. Tiroidin akut enflamasyonundan şüpheleniliyorsa, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroidlere başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a yeniden başlatılabilir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için tiroid fonksiyonu sürekli şekilde izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden hipertiroidizm veya hipotiroidizm durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

Semptomatik Derece 2 adrenal yetmezlik için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve gerektiği şekilde fizyolojik kortikosteroid replasmanına başlanmalıdır. Ciddi (Derece 3) veya yaşamı tehdit eden (Derece 4) adrenal yetmezlik durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir. Uygun kortikosteroid replasmanının kullanıldığından emin olmak için adrenal fonksiyon ve hormon düzeyleri sürekli şekilde izlenmelidir.

Semptomatik Derece 2 veya 3 hipofizit için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve gerektiği şekilde hormon replasmanına başlanmalıdır. Akut hipofiz bezi enflamasyonundan şüpheleniliyorsa, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroidlere başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY yeniden başlatılabilir. Yaşamı tehdit eden (Derece 4) hipofizit durumunda nivolumab ile kombinasyon YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri sürekli şekilde izlenmelidir.

Semptomatik diyabet için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve gerektiği şekilde insülin replasmanına başlanmalıdır. Uygun insülin replasmanının kullanıldığından emin olmak için kan şekeri sürekli şekilde izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden diyabet durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

İnfüzyon reaksiyonu

Monoterapi olarak ya da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

YERVOY ya da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ciddi ya da yaşamı tehdit eden infüzyon

reaksiyonu durumunda YERVOY ya da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY infüzyonu kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Hafif ya da orta şiddetteki infüzyon reaksiyonları gelişen hastalara yakın izlem ve infüzyon reaksiyonları profilaksisi için yerel tedavi rehberlerine göre verilen premedikasyon ile YERVOY ya da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY verilebilir.

İmmünite ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda İmmünite ile ilişkili olduğundan şüphe edilen aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir: uveit, eozinofili, lipaz yükselmesi ve glomerulonefrit. MDX010-20'de bundan başka 3 mg/kg YERVOY + gp100 peptid aşısı ile tedavi edilen hastalarda iritis, hemolitik anemi, amilaz yükselmeleri, çoklu organ yetmezliği ve pnömonit de bildirilmiştir. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu vakaları, seröz retina dekolmanı ve infektif olmayan sistit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Ciddi (Derece 3 ya da 4) seyretmeleri halinde, bu reaksiyonlar derhal yüksek dozda sistemik kortikosteroid tedavisinin başlanmasını ve YERVOY'un kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2). YERVOY ilişkili uveit, iritis, seröz retina dekolmanı veya episklerit için topikal kortikosteroid göz damlalarının tıbben endike olduğu varsayılabilir. YERVOY ilişkili oküler enflamasyonları olan hastalarda geçici görme kaybı bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası YERVOY ile tedavi edilen hastalarda solid organ nakli reddi bildirilmiştir. YERVOY tedavisi solid organ nakli alıcılarının ret riskini arttırabilir. Bu hastalarda YERVOY'la uygulanan tedavinin olası organ transplantasyonu sonrasında organ reddi riski karşısındaki faydası değerlendirilmelidir.

YERVOY monoterapisi ya da PD-1 veya PD-L1 inhibitörü ile kombinasyon halinde YERVOY

YERVOY monoterapisi ve PD-1 veya PD-L1 inhibitörü (nivolumab dahil) ile kombinasyon halinde kullanılan YERVOY'la birlikte hemofagositik lenfositik lenfopati (HLH) gözlenmiştir. YERVOY, monoterapi olarak veya PD-1 veya PD-L1 inhibitörü ile kombinasyon halinde uygulanırken dikkatli olunmalıdır. HLH doğrulandığı takdirde YERVOY veya PD-1 veya PD-L1 inhibitörü ile kombinasyon halinde YERVOY uygulaması kesilmelidir ve HLH tedavisi başlatılmalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

Aşağıdaki immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile tedavi edilen hastaların %'inden azında bildirilmiştir: pankreatit, üveit, demiyelinizasyon, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezisi dahil), Guillain-Barré sendromu, myastenia gravis, miyastenik sendrom, aseptik menenjit, ensefalit, gastrit, sarkoidoz, duodenit, miyozit, miyokardit, rabdomiyoliz ve miyelit. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, seröz retina dekolmanı ve infektif olmayan sistit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). YERVOY ilişkili oküler enflamasyonları olan hastalarda geçici görme kaybı bildirilmiştir.

Şüpheli immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar için etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY yeniden başlatılabilir. Herhangi bir şiddetli immünite ile ilişkili advers reaksiyonun tekrarlanması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immünite ile ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi ile bazıları ölümcül olan miyotoksisite (miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz) vakaları bildirilmiştir. Hastada miyotoksisite belirtileri ve semptomları geliştiği takdirde yakın takip uygulanmalıdır ve gecikmeden değerlendirme ve tedavi uygulanması için bir uzmana sevk edilmelidir. Miyotoksisitenin şiddetine bağlı olarak, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'a ara verilmeli veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Miyokardit tanısı için yüksek şüphe indeksi gereklidir. Kardiyak ya da kardiyopulmoner semptomları olan hastalar potansiyel miyokardit açısından değerlendirilmelidir. Miyokardit şüphesi varsa, derhal yüksek dozda steroidlere (1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon) başlanmalı ve mevcut klinik rehberlere göre teşhis çalışması ile hızlı kardiyoloji konsültasyonu başlatılmalıdır. Miyokardit tanısı konduktan sonra nivolumab ile kombinasyon halindeki YERVOY'a ara verilmeli ya da kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalığa özgü önlemler

Melanom

Oküler melanom, primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) melanomu ve aktif beyin metastazları görülen hastalar MDX010-20 çalışmasına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Oküler melanomu olan hastalar CA184-169 klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. Bununla birlikte, beyin metastazları bulunan hastalar, metastatik beyin lezyonları ile ilişkili nörolojik semptomları yoksa ve YERVOY tedavisine başlanmasından önceki 10 gün içerisinde sistemik kortikosteroid tedavisine gerek duymamış ya da bu tedaviyi görmemişlerse bu çalışmaya dahil edilmişlerdir (bkz. Bölüm 5.1).

Oküler melanomu, aktif beyin metastazları olan ve daha önce YERVOY tedavisi görmüş olan hastalar pediatrik çalışma CA184070'a dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Oküler melanomu, aktif beyin metastazları olan ve daha önce CTLA-4, PD-1, PD-L1 ya da CD137 hedefli ajanlarla tedavi görmüş olan hastalar pediatrik çalışma CA184178'e dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Başlangıç performans skoru 2 ve 2'den büyük olan, aktif beyin metastazları veya otoimmün hastalığı bulunan hastalar ile çalışmaya giriş öncesinde sistemik immünoşüpresanlar almakta olan hastalar nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'un klinik çalışmalarından çıkarılmıştır. Oküler/uveal melanomu bulunan hastalar klinik melanom çalışmalarının dışında tutulmuştur. Veri bulunmadığında, nivolumab bu popülasyonlarda potansiyel fayda/risk değerlendirmesi bireysel olarak yapıldıktan sonra dikkatli kullanılmalıdır.

Nivolumab monoterapisine kıyasla, YERVOY'un nivolumab ile kombinasyonu için PFS'de bir artış, yalnızca tümör PD-L1 ekspresyonu düşük olan hastalarda tespit edilmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda (PD-L1 $\geq$ %1) YERVOY ile nivolumab ve nivolumab monoterapisinde OS'deki iyileşme benzerdi. Kombinasyon tedavisine başlamadan önce doktorlara her bir hastayı ve tümör karakteristiklerini, gözlemlenen faydaları ve nivolumab monoterapisine kıyasla kombinasyonun toksisitesini dikkate alarak dikkatle değerlendirmeleri önerilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Hastalıkları hızla ilerleyen melanom hastalarında nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'un kullanımı.

Doktorlar, hastalığı hızla ilerleyen hastalarda tedaviye başlamadan önce nivolumab ile kombinasyon halindeki YERVOY etkisinin geciken başlangıcını değerlendirmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Renal Hücreli Karsinom

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY çalışmalarına eş zamanlı beyin metastazı öyküsü olan, aktif otoimmün hastalığı ya da sistemik immünoşüpresyon tedavisi gerektiren medikal durumu olan hastalar dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Verilerin olmadığı durumlarda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY, bu popülasyonlarda her hasta için bireysel olarak potansiyel risk-yararın dikkatli değerlendirilmesinden sonra dikkatle kullanılmalıdır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK'nin birinci basamak tedavisi

Aktif otoimmün hastalığı, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı, sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşulları, aktif (tedavi edilmemiş) beyin metastazı olan, lokal ileri hastalık için daha önce sistemik tedavi görmüş veya duyarlı EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları olan hastalar, KHDAK'nin birinci basamak tedavisini araştıran kılavuz çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) sınırlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda, nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY, bireysel bazda potansiyel fayda/risk dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra dikkatle kullanılmalıdır.

Malign plevral mezotelyoma

Primitif peritoneal, perikardiyal, testis veya tunika vajinalis mezotelyoması, interstisyel akciğer hastalığı, aktif otoimmün hastalığı, sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşulları ve beyin metastazı olan hastalar (cerrahi olarak rezeke edilmedikçe veya stereotaksik radyoterapi ile tedavi edilmedikçe ve tedaviye dahil edilmeden önceki 3 ay içinde herhangi bir gelişme olmadıkça) MPM'nin birinci basamak tedavisini araştıran kılavuz çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığından, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Otoimmün hastalığı olan hastalar

Aktif otoimmün hastalığı ya da organ nakli greft devamlılığı için sistemik immünoşüpresif tedaviye ihtiyacı olanlar dahil olmak üzere geçmişte otoimmün hastalığı olan hastalar (vitiligo ve hipotiroidizm gibi yeterli derecede kontrol altında tutulan endokrin yetersizlikler dışında), klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. YERVOY immün yanıtı sağlayan (bkz. Bölüm 5.1) bir T-hücreli potansiyalize edicisidir ve immünoşüpresif tedaviye müdahale edebilir; sonuçta altta yatan hastalık alevlenebilir ya da greftin reddedilmesi riski artabilir. Daha sonraki immün aktivasyonunun yaşamı tehdit etme potansiyelinin bulunduğu şiddetli aktif otoimmün hastalığı olan hastalarda YERVOY'dan kaçınılmalıdır. YERVOY otoimmün hastalık geçmişi olan diğer hastalarda potansiyel risk yarar profili bireysel olarak dikkatlice ele alındıktan sonra dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar

Bu tıbbi ürün, DSÖ'nün bir yetişkin için önerdiği günlük maksimum 2 g sodyum alımının sırasıyla %1,15'ine ve %4,60'ına eşdeğer gelen her 10 mL'lik flakonda 23 mg sodyum ve her 40 mL'lik flakonda 92 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Vemurafenib ile eşzamanlı uygulama

Bir Faz 1 çalışmada, YERVOY (3 mg/kg) ve vemurafenibin (960 mg BID veya 720 mg BID) eş zamanlı kullanımı ile asemptomatik Derece 3 transaminaz (ALT/AST $>5 \times$ ÜNL) ve bilirubin (total bilirubin $>3 \times$ ÜNL) artışları bildirilmiştir. Bu ön verilere dayanarak, YERVOY ve vemurafenibin eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez.

Vemurafenib ile sıralı uygulama

Faz 2 çalışmasında, BRAF mutasyonu olan metastatik melanomlu hastalarda vemurafenib ile sıralı tedavi ve ardından 10 mg/kg YERVOY tedavisi, tek başına YERVOY ile karşılaştırıldığında Derece 3+ deri advers reaksiyonlarında daha yüksek insidans göstermiştir. Vemurafenib sonrasında YERVOY uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

YERVOY 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

YERVOY, sitokrom P450 enzimleri (CYP) veya ilaçları metabolize eden diğer enzimlerce metabolize edilmeyen bir insan monoklonal antikorudur.

Daha önce tedavi almamış ileri evre melanom hastalarında tek başına ve kemoterapi (dakarbazin ya da paklitaksel/karboplatin) ile kombinasyon halinde YERVOY uygulanan yetişkinlerde bir ilaç etkileşim çalışması yapılmış ve CYP izoenzimleri (özellikle CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 ve CYP3A4) ile etkileşimi değerlendirilmiştir. YERVOY ve paklitaksel/karboplatin, dakarbazin veya onun metaboliti, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) arasında klinik olarak ilgili hiçbir farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi gözlenmemiştir.

Diğer etkileşim formları

Kortikosteroidler

YERVOY'un farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile olası etkileşimi nedeniyle, YERVOY'a başlamadan önce; başlangıçta sistemik kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Yine de immünite ile ilişkili advers reaksiyonların tedavi edilmesi için YERVOY'a başladıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosüpresanlar kullanılabilir. YERVOY tedavisine başladıktan sonra sistemik kortikosteroidlerin kullanımının YERVOY'un etkililiğini bozmadığı görülmektedir.

Antikoagülanlar

Antikoagülanların kullanımının gastrointestinal hemoraji riskini artırdığı bilinmektedir. Gastrointestinal hemoraji, YERVOY ile görülebilir bir advers reaksiyon olduğundan (bkz. Bölüm 4.8) eşzamanlı antikoagülan tedavisine ihtiyaç duyan hastalar yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlılarda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalar için klinik veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili kontraseptif metotlar kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

YERVOY'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvan üreme çalışmaları üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG1, plasenta bariyerini geçmektedir. Tedavinin gelişmekte olan fetusa yönelik potansiyel riski bilinmemektedir. Klinik yararı potansiyel riskinden fazla olmadığı sürece, YERVOY'un gebelik döneminde veya etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Hamilelik sırasında tedavi gören cynomolgus maymunlarında YERVOY sütte çok düşük seviyelerde görülmüştür. YERVOY'un insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. IgG'lerin anne sütüne geçişi genellikle sınırlıdır ve IgG'ler düşük bir oral biyoyararlanıma sahiptir. İnfantlarda sistemik anlamlı bir maruziyet beklenilmemektedir ve emzirilen yeni doğan/infant üzerinde herhangi bir etki meydana gelmesi beklenmemektedir. Ancak emzirilen infantlarda advers reaksiyon potansiyelinden dolayı, çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için YERVOY tedavisinin yararı göz önünde bulundurularak emzirmeye devam edilip edilmemesi veya YERVOY tedavisinin kesilip kesilmemesi konusunda karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

YERVOY'un fertilite üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Bu durumda YERVOY'un erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

YERVOY'un araç ve makine kullanımı üzerine etkisi düşüktür.

Yorgunluk gibi potansiyel advers reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8) hastalara YERVOY'un kendilerini ters bir şekilde etkilemediğinden emin olana dek araç ve makine kullanmaları konusunda dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

YERVOY monoterapisi (bkz. Bölüm 4.2)

a) Güvenlilik profili özeti

YERVOY farklı dozlarda ve tümör tiplerinde kullanımının değerlendirildiği bir klinik programda yaklaşık 10.000 hastaya uygulanmıştır. Aksi belirtilmediği sürece, aşağıda belirtilen veriler, klinik melanom çalışmalarında 3 mg/kg'da YERVOY maruziyetini yansıtmaktadır. Faz 3 çalışmasında (MDX010-20) (bkz. Bölüm 5.1) hastaların aldığı ortalama doz sayısı 4'tür (aralık 1-4).

YERVOY en çok immün aktivitedeki artış veya aşırı immün aktivite sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Ciddi reaksiyonlar dahil bunların çoğu uygun medikal tedaviye başlandıktan ya da YERVOY kesildikten sonra düzelmiştir (immünite ile ilişkili advers reaksiyonların yönetimi ile ilgili bilgiler Bölüm 4.4'te bulunmaktadır).

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların $\geq 10\%$ 'u) diyare, döküntü, kaşıntı, yorgunluk, bulantı, kusma, iştah azalması ve karın ağrısıdır. Çoğunluğu hafif ilâ orta şiddette seyretmiştir (Derece 1 veya 2). Hastaların 10% 'unda advers reaksiyonlar nedeni ile YERVOY tedavisi kesilmiştir.

b) Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışmalarda (n=767) 3 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen ileri evre melanom hastalarında ve pazarlama sonrası gözetimde rapor edilen advers reaksiyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık ile sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan şiddete göre yazılmıştır. MDX010-20'de YERVOY alan HLA-A2*0201 pozitif hastalarda immünite ile ilişkili advers reaksiyon oranları genel klinik programda gözlenenlere benzer olmuştur.

Birleştirilmiş Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda daha önce kemoterapi görmemiş olan hastalarda (n=75: tedavi edilmiş), iki retrospektif gözlem çalışmasında (n=273 ve n=157) ve CA184-169'da (N= 362) daha önce tedavi edilmemiş hastalarda YERVOY 3 mg/kg'ın güvenlik profili, daha önce tedavi edilmiş ileri evre melanomlu hastalarda gözlenenle benzerdi.

Rezeke edilemeyen veya metastatik melanom bulunan, YERVOY ile tedavi edilmiş (3 mg/kg, en az 3 yıllık takip dönemi ile) ve çok uluslu, prospektif gözlem çalışması CA184143'e kaydolmuş (N=1151) hastalar için güvenlik verileri, ileri evre melanom için YERVOY klinik çalışmalarında bildirilenlere benzerdi.

Tablo 4: 3 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen ileri evre melanom hastalarındaki Advers Reaksiyonlar^a

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın	Sepsis ^b , üriner sistem enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Septik şok ^b , pnömoni
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Yaygın:	Tümör ağrısı
Yaygın olmayan:	Paraneoplastik sendrom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Anemi, lenfopeni, trombositopeni, nötropeni
Yaygın olmayan:	Hemolitik anemi ^b , eozinofili
Bilinmiyor:	Hemofagositik lenfohistiyositoz ^e
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık
Çok seyrek:	Anafilaktik reaksiyon
Bilinmiyor:	Solid organ nakli reddi ^e
Endokrin hastalıkları	
Yaygın:	Hipopituitarizm (hipofizit dahil) ^c , hipotiroidizm ^c
Yaygın olmayan:	Adrenal yetmezlik ^c , sekonder adrenokortikal yetmezlik ^d , hipertiroidizm ^c , hipogonadizm
Seyrek:	Otoimmün tiroidit ^d , tiroidit ^d
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	İştah azalması
Yaygın:	Dehidratasyon, hipokalemi, vücut ağırlığında azalma, hiponatremi
Yaygın olmayan:	Alkaloz, hipofosfatemi, tümör lizis sendromu, hipokalsemi ^d
Seyrek:	Tip 1 diyabetis mellitus (diyabetik ketoasidoz dahil) ^h
Psikiyatrik hastalıkları	
Yaygın:	Konfüzyonal durum, depresyon
Yaygın olmayan:	Mental durum değişiklikleri, azalan libido

Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Periferik duyuşal nöropati, sersemlik, baş ağrısı, letarji, kranial nöropati, beyin ödemi, periferik nöropati
Yaygın olmayan:	Guillain-Barré sendromu ^{b,c} , menenjit (aseptik), otoimmün santral nöropati (ensefalit) ^d , senkop, ataksi, tremor, myoklonus, dizartri
Seyrek:	Myastenia gravis ^d
Bilinmiyor:	Miyelit
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görüş, göz ağrısı
Yaygın olmayan:	Üveit ^c , vitroz hemoraji, iritis ^c , göz ödemi ^d , blefarit ^d , görüş keskinliğinin azalması, gözlerde yabancı cisim hissi, konjunktivit
Seyrek:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^e , seröz retina dekolmanı
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın:	Aritmi, atrial fibrilasyon
Vasküler hastalıkları	
Yaygın:	Hipotansiyon, kızarma, sıcak basması
Yaygın olmayan:	Vaskülit, anjiyopati ^b , periferik iskemi, ortostatik hipotansiyon
Seyrek:	Temporal arterit ^d
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın:	Dispne, öksürük, alerjik rinit
Yaygın olmayan:	Solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu ^b , akciğer infiltrasyonu, pulmoner ödem, pnömoni
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın:	Diyare ^c , kusma, bulantı, konstipasyon, karın ağrısı
Yaygın:	Gastrointestinal hemoraji, kolit ^{b,c} , gastroözofageal reflü hastalığı, mukoza enflamasyonu ^d , gastroenterit, stomatit
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal perforasyon ^{b,c} , kalın bağırsak perforasyonu ^{b,c} , intestinal perforasyon ^{b,c} , peritonit ^b , divertikülit, pankreatit, enterokolit, gastrik ülser, kalın bağırsak ülseri, özofajit, ileus ^d , proktit ^d
Seyrek:	Pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon
Yaygın olmayan:	Hepatik yetmezlik ^{b,c} , hepatit, hepatomegali, sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Kaşıntı ^c , döküntü ^c
Yaygın:	Dermatit, eritem, vitiligo, ürtiker, egzama ^d , alopesi, gece terlemeleri, cilt kuruluğu
Yaygın olmayan:	Toksik epidermal nekroliz ^{b,c} , lökositoklastik vaskülit, deri soyulması, saç renginde değişiklikler ^d
Seyrek:	Eritema multiforme ^d , psoriasis ^d , Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonları (DRESS) ^d
Bilinmiyor:	Pemfigoid
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın	Kas ve iskelet ağrısı ^f
Yaygın:	Artralji, miyalji, kas spazmları, artrit
Yaygın olmayan:	Polimiyalji romatika, miyozit ^d , kas güçsüzlüğü ^d

Seyrek:	Polimiyozit ^d
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	Böbrek yetmezliği ^b
Yaygın olmayan:	Glomerulonefrit ^c , otoimmün nefrit ^d , renal tübüler asidoz, hematüri ^d , noninfektif sistit ^g , proteinüri ^d
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Amenore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok yaygın:	Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, pireksi, ödem, ağrı
Yaygın:	Titremeler, asteni, grip benzeri hastalık ^d
Yaygın olmayan:	Çoklu organ yetmezliği ^{b,c} , sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ^d , infüzyon ilişkili reaksiyon
Araştırmalar	
Yaygın:	Alanin aminotransferaz yükselmesi ^c , aspartat aminotransferaz yükselmesi ^c , kanda alkalin fosfataz yükselmesi ^d , kanda bilirubin yükselmesi, lipaz yükselmesi ^c
Yaygın olmayan:	Artan gamma-glutamilttransferaz ^d , kanda kreatinin yükselmesi, kanda tiroid stimulan hormonun yükselmesi, kanda kortizol azalması, kanda kortikotropin azalması, kanda amilazın yükselmesi ^c , pozitif antinükleer antikor ^d , kanda testosteronun azalması
Seyrek:	Kanda tiroid stimulan hormonun azalması ^d , tiroksin azalması ^d , kanda anormal prolaktin düzeyleri ^d

Tablo 4'te sunulan advers reaksiyon frekansları tamamen ipilimumab'a atfedilemez, ancak altta yatan hastalıklar nedeniyle katkılar içerebilir.

- a) Sıklıklar, melanomda YERVOY 3 mg/kg dozunun araştırıldığı 9 klinik çalışmadan toplanan verilere dayanmaktadır.
b) Ölümcül sonuç dahil
c) Bu potansiyel olarak enflamatuvar advers reaksiyonlar ile ilgili ilave bilgiler "seçilen advers reaksiyonlar tanımı" ve Bölüm 4.4'te sunulmaktadır. Bu bölümlerde sunulan veriler öncelikli olarak Faz 3 çalışması MDX010-20'den elde edilen deneyimi yansıtmaktadır.
d) Melanomda tamamlanan 9 klinik çalışma dışında veriler sıklık tespitlerine dahil edilmiştir.
e) Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4.).
f) Kas ve iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.
g) Raporlanmış klinik çalışma ve pazarlama sonrası ayarlamalar.
h) Tip 1 diyabetis mellitus diyabetik ketoasidoz ile ilişkili olabilir.

Klinik melanom çalışmalarında farklı dozlarda YERVOY (<veya>3 mg/kg) alan hastalarda Tablo 4'te listelenmeyen ilave advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksi belirtilmedikçe %1'den az sıklıkta meydana gelen bu ilave reaksiyonlar şöyledir: meningizm, miyokardit, perikardiyal effüzyon, kardiyomiyopati, otoimmün hepatit, eritema nodozum, otoimmün pankreatit, hiperpituitarizm, hipoparatiroidizm, enfeksiyöz peritonit, episklerit, sklerit, Raynaud fenomeni, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, sitokin salınımı sendromu, sarkoidoz, kanda gonadotropinin azalması, lökopeni, polisitemi, lenfositoz, oküler miyozit ve nörosensoryel hipoakuzi.

CA184-169 (N=362) klinik çalışmasında 3 mg/kg dozunda YERVOY'un genel güvenlik profili ileri evre melanom tedavisi gören hastalarda YERVOY için belirlenen güvenlik profili ile uyumludur.

Nivolumab ile kombinasyon halinde ipilimumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) (bkz. Bölüm 4.2)

a) Güvenlilik profilinin özeti

YERVOY, kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce diğer terapötik ajanların Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız. YERVOY ile kombinasyon halinde kullanılan diğer terapötik ajanların güvenlik profili ile ilgili ek bilgiler için lütfen KÜB'e bakınız.

Nivolumab ile kombinasyon halinde (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) YERVOY için (n = 2094) birleştirilmiş veri setinde minimum takip süresi 6 ay ile 47 ay arasında değişmekte olup, en yaygın ($\geq 10\%$) advers reaksiyonlar yorgunluk (%50), döküntü (%38), diyare (%37), bulantı (%31), kaşıntı (%29), kas ve iskelet ağrısı (%28), pireksi (%25), öksürük (%24), iştah kaybı (%23), kusma (%20), dispne (%19), konstipasyon (%19), artralji (%19), karın ağrısı (%18), hipotiroidizm (%16), baş ağrısı (%16), üst solunum yolu enfeksiyonları (%15), ödem (%13) ve baş dönmesi (%11) olmuştur. YERVOY ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) için derece 3-5 advers reaksiyonların insidansı, %67 olup %0,7'si ölümcül advers reaksiyonlar nedeniyle çalışma ilacıyla ilişkilendirildi. Nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, yorgunluk (%62), döküntü (%57), ishal (%52), bulantı (%42), kaşıntı (%40), ateş (%36) ve baş ağrısı (%26) görülmüştür; bu yan etkiler nivolumab ile kombinasyon halinde (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) YERVOY'un birleştirilmiş veri setinden $\geq 10\%$ daha yüksek oranda raporlanmıştır. YERVOY 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 360 mg ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında, anemi (%32) ve nötropeni (%15) görülmüştür; bu yan etkiler nivolumab (kemoterapi ile veya kemoterapisiz) ile kombinasyon halinde YERVOY'un birleştirilmiş veri setinde bildirilen oranlardan %10 $\geq$ daha yüksek bir insidanda bildirilmiştir.

b) Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile tedavi edilen hastalar (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) (n=2094) için birleştirilmiş veri setinde ve pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 5'te sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (mevcut pazarlama sonrası verilerden hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan şiddet derecesine göre listelenmiştir.

Tablo 5: Diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halindeki YERVOY ile advers reaksiyonlar

Kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	Pnömoni, bronşit, konjonktivit
Seyrek	Aseptik menenjit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Anemi ^{b,i} , trombositopeni ^b , lökopeni ^b , lenfopeni ^b , nötropeni ^b
Yaygın	Eozinofili
Yaygın olmayan	Febril nötropeni
Bilinmiyor	Hemofagositik lenfositik lenfositosis
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon (sitokin salınımı sendromu dahil), aşırı duyarlılık
Seyrek	Sarkoidoz
Bilinmiyor	Solid organ nakli reddi ^f
Endokrin hastalıkları	
Çok yaygın	Hipotiroidiz

Yaygın	Hipertiroidizm, tiroidit, adrenal yetmezlik, hipofizit, hipopitüitarizm, diyabetes mellitus
Yaygın olmayan	Diyabetik ketoasidoz
Seyrek	Hipoparatiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	İştah kaybı, hiperglisemi ^b , hipoglisemi ^b
Yaygın	Dehidrasyon, hipoalbuminemi, hipofosfatemi, kilo kaybı
Yaygın Olmayan	Metabolik asidoz
Bilinmiyor	Tümör lizis sendromu ^g
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın	Periferik nöropati
Yaygın olmayan	Polinöropati, peroneal sinir felci, otoimmün nöropati (fasiyal ve abducens sinir parezisi dahil), ensefalit, miyastenia gravis
Seyrek	Guillain-Barré sendromu, sinir iltihabı, miyelit (transvers miyelit dahil)
Göz hastalıkları	
Yaygın	Bulanık görme, kuru göz
Yaygın olmayan	Üveit, episklerit
Seyrek	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, seröz retina dekolmanı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın	Taşikardi, atriyal fibrilasyon
Yaygın olmayan	Miyokardit ^a , aritmi (ventriküler aritmi dahil) ^a , bradikardi
Bilinmiyor	Perikardiyal bozukluklar ^h
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Hipertansiyon
Solunum , göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Çok yaygın	Öksürük, dispne
Yaygın	Pnömoni ^a , pulmoner embolizm ^a , plevral efüzyon
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon
Yaygın	Kolit ^a , pankreatit, stomatit, gastrit, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	Duodenit
Seyrek	İntestinal perforasyon ^a , pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın	Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	Döküntü ^c , prurit
Yaygın	Alopesi, vitiligo, ürtiker, cilt kuruluğu, eritem
Yaygın olmayan	Stevens Johnson sendromu, eritema multiforme, sedef hastalığı
Seyrek	Toksik epidermal nekroliz ^{a,d} , liken skleroz, diğer liken bozuklukları
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın	Kas iskelet ağrısı ^e , artralji
Yaygın	Kas spazmları, kas zayıflığı, artrit

Yaygın olmayan	Polimiyalji romatika, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^a
Seyrek	Spondiloartropati, Sjögren sendromu, rabdomiyoliz ^a
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	Böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı dahil) ^a
Yaygın olmayan	Tubulointerstisyel nefrit, nefrit
Seyrek	Enfektif olmayan sistit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	Yorgunluk, pireksi, ödem (periferik ödem dahil)
Yaygın	Göğüs ağrısı, ağrı, üşüme
Araştırmalar	
Çok yaygın	Alkalın fosfataz artışı ^b , AST artışı ^b , ALT artışı ^b , total bilirubin artışı ^b , kreatinin artışı ^b , amilaz artışı ^b , lipaz artışı ^b , hiponatremi ^b , hiperkalemi ^b , hipokalemi ^b , hiperkalsemi ^b , hipokalsemi ^b
Yaygın	Hipernatremi ^b , hipermagnezemi ^b , tiroid uyarıcı hormon artışı, gammaglutamiltransferaz artışı

Tablo 5'te sunulan advers reaksiyon frekansları tamamen tek başına ipilimumab veya diğer terapötik ajanlar ile kombinasyon halinde kullanımı ile tamamen ilişkilendirilemeyebilir. Altta yatan hastalıktan veya tedavide kullanılan diğer tıbbi ürünlerden katkılar içerebilir.

^a Tamamlanmış ya da devam etmekte olan klinik çalışmalarda ölümcül vakalar bildirilmiştir.

^b Laboratuvar terimlerinin sıklık dereceleri laboratuvar ölçümlerinde başlangıca kıyasla kötüleşme yaşayan hastaların oranını temsil eder. Aşağıda “Seçilen yan etkilerin açıklaması; laboratuvar anomalileri” bölümüne bakınız.

^c Döküntü; makulopapuler döküntü, eritematöz döküntü, pruritik döküntü, foliküler döküntü, makuler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, veziküler döküntü, yaygın döküntü, eksfoliyatif döküntü, dermatit, akneli dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, eksfoliyatif dermatit, sedefli dermatit, ilaç döküntüsü, nodüler döküntü ve pemfigoid.

^d Aynı zamanda birleştirilmiş veri seti dışındaki çalışmalar da bildirilmiştir. Sıklığı, program genelindeki maruziyeti esas almaktadır

^e Kas iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, myalgia intercostal, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.

^f Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

^g Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası bildirilmiştir.

^h Perikardiyal bozukluklar, perikardit, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve Dressler sendromunu kapsayan kompozit bir terimdir.

ⁱ Anemi, diğer sebeplerin yanı sıra, demir eksikliği anemisi, kırmızı kan hücresi sayısı azalması, ve hemoglobin düşüşü, hemolitik anemi ve otoimmün anemi kapsayan birleşik bir terimdir.

Seçilen yan etkilerin açıklaması:

Belirtilenlerin dışında, YERVOY monoterapisine ilişkin veriler, ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanoma ilişkin bir Faz 3 çalışmada (MDX010-20, bkz. Bölüm 5.1) 3 mg/kg YERVOY monoterapisi (n=131) veya gp100 ile kombine 3 mg/kg YERVOY (n=380) alan hastalara dayanmaktadır.

Kombinasyon halinde YERVOY tedavisi, immünite ile ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar çoğu vakada uygun tıbbi tedaviyle çözülmüştür. Nivolumab monoterapisi alanlara kıyasla nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY alan hastaların daha yüksek bölümünde genelde tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. Tablo 6’da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi kalıcı olarak kesilen immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar görülen hastaların yüzdesi sunulmaktadır. Ek olarak, advers reaksiyon deneyimleyen hastalar için, Tablo 6’da yüksek dozda kortikosteroid gereken (en az 40 mg

günlük prednizon eşdeğeri) hastaların yüzdesi sunulmaktadır. Bu advers reaksiyonlara yönelik tedavi uygulamaları Bölüm 4.4'te belirtilmektedir.

Tablo 6: Tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren ya da yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar

	İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) %
Tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar	
Pnömonit	2,5
Kolit	6
Hepatit	5
Nefrit ve renal disfonksiyon	1,2
Endokrinopatiler	2
Deri	1
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	0,3
Yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar^{a,b}	
Pnömonit	59
Kolit	32
Hepatit	37
Nefrit ve renal disfonksiyon	27
Endokrinopatiler	20
Deri	8
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	16

^a en az 40 mg günlük prednizon eşdeğerleri

^b sıklık, immünite ile ilişkili advers reaksiyon yaşayan hasta sayısına dayanmaktadır.

İmmünite ile ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immünite ile ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. gp 100 ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY uygulanan hastaların <%1'inde gastrointestinal perforasyona bağlı ölümler bildirilmiştir.

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda, sırasıyla hastaların %27 ve %8'inde herhangi bir şiddette diyare ve kolit bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) diyare ve şiddetli (Derece 3 veya 4) kolit sıklığı her ikisi için %5'ti. Ciddi veya ölümcül (Derece 3-5) immünite ile ilişkili gastrointestinal reaksiyonların başlamasına kadar geçen ortalama süre, tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftaydı (aralık: 5 – 13 hafta). Protokolde belirtilen yönetim rehberleri ile vakaların büyük bir bölümünde (%90) iyileşme [hafif (Derece 1) veya daha düşük veya başlangıçtaki şiddete gerileme olarak tanımlanmıştır] meydana gelmiş olup başlangıçtan iyileşme görülene kadar geçen ortalama süre 4 haftaydı (aralık; 0,6 – 22 hafta). Klinik çalışmalarda immünite ile ilişkili kolit, ülserasyon ile veya olmaksızın mukozal enflamasyon ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon bulgusu ile ilişkilendirilmiştir.

İmmünite ile ilişkili kolit

Nivolumab (kemoterapi ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, diyare ya da kolit insidansı %27,7 (580/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %8,8 (184/2094), %6,8 (142/2094) ve %0,1'inde (3/2094) Derece 2, Derece 3, Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Bir hasta (<%0,1) ölüm ile sonuçlandı. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,4 aydı (aralık: 0,0-48,9). 577 hastada (%90,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 2,7 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-159,4⁺). Nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında, diyare ya da kolit insidansı %46,7, Derece 2 (%13,6), Derece 3 (%15,8) ve Derece 4 (%0,4) oluşmuştur.

İmmünite ile ilişkili pnömonit

Nivolumab (kemoterapi ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit insidansı %6,9 (145/2094) olmuştur. Hastalarda sırasıyla %3,5 (73/2094), %1,1 (24/2094) ve %0,4'ünde (8/2094) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Dört hastada (%0,2) ölüm ile sonuçlandı. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,7 aydı (aralık: 0,1-56,8). 119 hastada (%82,1) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,3-149,3⁺).

İmmünite ile ilişkili hepatotoksisite

YERVOY, ciddi immünite ile ilişkili hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. 3 mg/kg YERVOY monoterapisi uygulanan hastaların %1'inden azında ölümcül karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

Sırasıyla hastaların %1 ve %2'sinde AST ve ALT değerlerinde herhangi bir şiddette yükselme bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) AST veya ALT yükselmesi bildirilmemiştir. Orta ila şiddetli veya ölümcül (Derece 2 - 5) immünite ile ilişkili hepatotoksisitenin başlamasına kadar geçen süre, tedavinin başlangıcından itibaren 3 ila 9 hafta arasında değişmiştir. Protokolde belirtilen yönetim rehberlerinde iyileşme görülene kadar geçen süre 0,7 ila 2 hafta arasında değişmektedir. Klinik çalışmalarda, immünite ile ilişkili hepatotoksisite görülen hastalarda karaciğer biyopsileri, akut enflamasyon (nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar) olduğuna dair kanıtlar göstermiştir.

Dakarbazin ile kombinasyon halinde tavsiye edilen dozun üzerinde YERVOY alan hastalarda, immünite ile ilişkili hepatotoksisite, 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalara kıyasla daha sık olarak meydana gelmiştir.

Nivolumab (kemoterapi ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %19,2 (402/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %4,2 (88/2094), %7,8 (163/2094) ve %1,2'sinde (25/2094) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,9 aydı (aralık: 0 -36,6). 351 hastada (%87,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 5,3 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-175,9⁺). Nivolumab 1mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3m/kg ile tedavi edilen hastalar arasında, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı Derece 2 (%6,9), Derece 3 (%15,8) ve Derece 4 (%1,8) dahil olmak üzere toplamda %30,1 olmuştur.

İmmünite ile ilişkili advers deri reaksiyonları

YERVOY, immünite ile ilişkili olması muhtemel olan, ciddi advers deri reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. gp100 ile kombinasyon halinde YERVOY alan hastaların %1'inden azında ölümcül toksik epidermal nekroliz (SJS dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda YERVOY ile Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç

Reaksiyonları (DRESS) nadir olarak bildirilmiştir. Pazarlama sonrası kullanım sırasında tesadüfi pemfigoid vakaları bildirilmiştir.

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda hastaların %26'sında herhangi bir şiddette döküntü ve kaşıntı bildirilmiştir. YERVOY kaynaklı döküntü ve kaşıntı, ağırlıklı olarak hafif (Derece 1) veya orta şiddette (Derece 2) olup semptomatik tedaviye yanıt vermemekteydi. Orta ila şiddetli veya ölümcül (Derece 2 – 5) advers deri reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen ortalama süre, tedavinin başlangıcından itibaren 3 haftaydı (aralık 0,9 – 16 hafta). Protokolde belirtilen yöntem rehberlerinde, vakaların büyük bir bölümünde (%87) iyileşme görülürken başlangıçtan itibaren iyileşme görülene kadar geçen ortalama süre 5 haftaydı (aralık 0,6 – 29 hafta).

Nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, döküntü insidansı %46,2 (968/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %14,1 (296/2094), %4,6 (97/2094) ve %<0,1'sinde (2/2094) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen ortalama süre 0,7 aydı (aralık: 0-33,8). 671 hastada (%69,6) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen ortalama süre 11,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-268,7⁺). Nivolumab 1mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında, Derece 2 (%20,3) ve Derece 3 (%7,8) dahil olmak üzere döküntü insidansı %65,2 olmuştur.

İmmünite ile ilişkili nörolojik reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immünite ile ilişkili nörolojik reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. gp100 ile kombinasyon halinde 3 mg/kg YERVOY alan hastaların %1'inden azında ölümcül Guillain-Barré sendromu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda daha yüksek dozda YERVOY uygulanan hastaların %1'inden azında myastenia gravis benzeri semptomlar da bildirilmiştir.

İmmünite ile ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, nefrit ya da renal fonksiyon bozukluğu insidansı %6,1 (128/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %2,3 (49/2094), %1,0 (20/2094) ve %0,5'inde (10/2094) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. İki hasta (<%0,1) ölümlle sonuçlanmıştır. Başlangıca kadar geçen ortalama süre 2,5 aydı (aralık: 0-34,8). 97 hastada (%75,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen ortalama süre 6,3 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-172,1⁺).

İmmünite ile ilişkili endokrinopati

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda hastaların %4'ünde herhangi bir şiddette hipopitüitarizm bildirilmiştir. Hastaların %2'sinde herhangi bir şiddette adrenal yetmezlik, hipertiroidizm ve hipotiroidizm bildirilmiştir. Ciddi (Derece 3 veya 4) hipopitüitarizm sıklığı hastaların %3'ü olarak kaydedilmiştir. Orta ila çok şiddetli (Derece 2 – 4) immünite ile ilişkili endokrinopatinin başlamasına kadar geçen süre, tedavinin başlangıcından itibaren 7 ila yaklaşık 20 hafta arasındaydı. Klinik çalışmalarda gözlemlenen immünite ile ilişkili endokrinopati genelde hormon replasman tedavisi ile kontrol edilmiştir.

Nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, tiroid bozukluklarının insidansı %22,9 (479/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %12,5 (261/2094) ve %1,0'inde (21/2094) Derece 2 ve Derece 3 tiroid bozukluk bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %2 (42/2094) ve %1,6'sında (33/2094) Derece 2 ve Derece 3 hipofizit (lenfositik hipofizit dahil) meydana gelmiştir. Hastaların sırasıyla %0,8 (16/2094) ve %0,5'inde (11/2094) Derece 2 ve Derece 3 hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Hastaların

sırasıyla %2,3 (49/2094), %1,5 (32/2094) ve %0,2'sinde (4/2094) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetersizlik (ikincil adrenokortikal yetmezlik dahil) meydana gelmiştir Hastaların sırasıyla %0,1 (1/2094), %0,2 (4/2094), <%0,1'sinde (1/2094) ve 0,1 (3/2094) Derece 1, Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 şeker hastalığı meydana gelmiştir. Hastaların <% 0,1 (2/2094)'inde Derece 4 diyabetik ketoasidoz raporlanmıştır. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,1 aydı (aralık: 0,0-28,1). 201 hastada (%40,7) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşmeye kadar geçen süresi 0,3 ile 257,1⁺ hafta arasında değişmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

Nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %4,9 (103/2094) olmuştur. Hastaların sırasıyla %2,1 (44/2094), %2,5'inde (53/2094), %0,2 (5/2094) ve <%0,1(1/2094)'ünde Derece 1, Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. MPM'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %12 idi.

İmmünojenisite

Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda YERVOY alan ileri evre melanomlu hastaların %2'sinden daha azında YERVOY'a karşı antikor gelişmiştir. Bu hastaların hiçbirinde infüzyonla ilgili ya da infüzyon sırasında aşırı duyarlılık ya da anafilaktik reaksiyonlar gözlenmemiştir. YERVOY'a karşı nötralize edici antikorlar tespit edilmemiştir. Genel olarak, antikor gelişimi ile yan etkiler arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile tedavi edilen ve anti-ipilimumab antikorlarının varlığı açısından değerlendirilebilen hastaların anti-ipilimumab antikorları insidansı %6,3 ila %13,7 arasındaydı. YERVOY'a karşı nötralize edici antikorlar 0 ila %0,4 arasında değişmiştir. Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ve kemoterapi ile tedavi edilen ve anti-ipilimumab antikorlarının veya YERVOY'a karşı nötralize edici antikorlar varlığı açısından değerlendirilebilen hastalarda, anti-ipilimumab antikorlarının insidansı %7,5 idi ve YERVOY'a karşı nötralize edici antikorların insidansı %1,6 idi. Anti-nivolumab antikorlarının varlığı açısından değerlendirilebilen hastalarda, anti-nivolumab antikorlarının insidansı, 3 haftada bir nivolumab 3 mg/kg ve YERVOY 1 mg/kg ile %26, 2 haftada bir nivolumab 3 mg/kg ve 6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg ile %24,9, 3 haftada bir nivolumab 1 mg/kg ve YERVOY 3 mg/kg ile %37,8 ve 3 haftada bir nivolumab 360 mg, 6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg ile kombinasyon halinde ve kemoterapi ile %33,8 olmuştur. Nivolumaba karşı nötralize edici antikorların insidansı, 3 haftada bir nivolumab 3 mg/kg ve YERVOY 1 mg/kg ile %0,8, 2 haftada bir nivolumab 3 mg/kg ve 6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg ile %1,5, 3 haftada bir nivolumab 1 mg/kg ve YERVOY 3 mg/kg ile %4,6 ve 3 haftada bir nivolumab 360 mg, 6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg ile kombinasyon halinde ve kemoterapi ile %2,6 olmuştur.

Nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, YERVOY'un CL'si anti-ipilimumab antikorlarının varlığında değişmemiştir ve toksisite profilinin değiştiğine ilişkin kanıt bulunmamıştır.

Laboratuvar değerlerindeki bozukluklar

Nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) ile kombinasyon halindeki YERVOY ile tedavi edilen hastalarda, laboratuvar değerlerinde Derece 3 veya 4 düzeyinde bozukluk gözlenen hastaların oranı: Anemi için %4,9, trombositopeni için %1,5, lökopeni için %2,3, lenfopeni için %7,3, nötropeni için %3,4, alkalen fosfataz yükselmesi için %2,9, AST artışı için %7,3, ALT artışı için %8,4, toplam bilirubin yükselmesi için %1,2, kreatinin yükselmesi için %1,6, hiperglisemi için %5,8, hipoglisemi için %0,9, amilaz yükselmesi için %8,4, lipaz yükselmesi için %16,7, hipokalsemi için %0,8, hipernatremi için %0,2, hiperkalsemi için %1, hiperkalemi için %1,9, hipermagnezemi için %0,5, hipokalemi için %3,4 ve hiponatremi için %9,8. Nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki

YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında, başlangıçtan Derece 3 veya 4'e kötüleşen yüksek oranda hastada ALT artışı (%15,3) gözlemlenmiştir.

Pediyatrik Popülasyon

YERVOY 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Yaşlı Hastalar

MPM hastalarında, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY alan tüm hastalara (sırasıyla %54 ve %28) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda (sırasıyla %68 ve %35) ciddi advers reaksiyonların ve advers reaksiyonlara bağlı tedaviyi bırakma oranı daha yüksekti.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

YERVOY'un tolere edilen maksimum dozu belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda hastalar bariz bir toksik etki görülmeden 20 mg/kg'a kadar dozlar almıştır.

Doz aşımı olursa, hastalar advers reaksiyon bulguları ya da semptomları açısından yakından gözlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugeleri, diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugeleri
ATC kodu: L01FX04.

Etki mekanizması

Sitotoksik T-lenfosit antijeni (CTLA-4) T-hücresi aktivitesinin önemli bir regülatörüdür. YERVOY, CTLA-4 yolağıyla indüklenen T hücresi inhibe edici sinyalleri bloke eden bir CTLA-4 immün kontrol noktası inhibitörüdür ve tümör hücrelerine karşı doğrudan bir T hücresi immün saldırısına geçmek için harekete geçen reaktif T efektör hücrelerin sayısını arttırmaktadır. CTLA-4 blokajı, düzenleyici T hücrelerinin işlevini de azaltabilir ve bu durum bir anti-tümör immün yanıtına katkıda bulunabilir. YERVOY tümör bölgesindeki düzenleyici T hücrelerini seçici olarak tüketebilir ve bu da tümör içi efektör T/düzenleyici T hücre oranının artmasına yol açarak tümör hücrelerinin ölümünü tetikleyebilir.

Farmakodinamik etkileri

YERVOY alan melanom hastalarında periferik kandaki mutlak lenfosit sayımı (ALC) indüksiyon dozu süreci boyunca artmıştır. Faz 2 çalışmalarda bu artış doza bağlıdır. MDX010-20'de (bkz. Bölüm 5.1), gp100 ile birlikte ya da tek başına uygulanan 3 mg/kg YERVOY, indüksiyon dozu sürecinde ALC'yi yükseltmiş, ancak araştırma amaçlı tek başına gp 100 peptid aşısı alan kontrol grubu

hastalarında anlamlı bir ALC değişikliği görülmemiştir. Melanom hastalarının periferik kanında YERVOY tedavisinden sonra aktive HLA-DR+ CD4+ ve CD8+T hücrelerinin yüzdesinde ortalama bir artış gözlenmiştir: bu gözlemler etki mekanizması ile uyumludur. YERVOY tedavisinden sonra merkezî hafıza (CCR7+ CD45RA-) CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin yüzdesinde ortalama bir yükselme ve efektör hafıza (CCR7- CD45RA-) CD8+ T hücrelerinin yüzdesinde ise daha az ancak anlamlı bir ortalama yükselme de gözlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

YERVOY ile kombinasyon tedavisini takiben monoterapi olarak verilen nivolumab için doz önerileri ile ilişkili klinik etkililik ve güvenlilik hakkında daha fazla bilgi için lütfen nivolumab KÜB'üne bakınız.

Doz/maruziyet etkililik ve güvenlilik ilişkilerinin modellenmesine dayanarak, her 2 haftada bir 240 mg veya her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab arasında etkililik ve güvenlilik açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ek olarak, bu ilişkilere dayanarak, ileri evre melanom ve RHK'de 4 haftada bir 480 mg veya her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab dozu arasında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

YERVOY monoterapisi ile Klinik Çalışmalar

Melanom

Daha önce tedavi edilmiş ve ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom hastalarında önerilen 3 mg/kg YERVOY dozunda genel sağkalım (OS) avantajı bir Faz 3 çalışmada (MDX010-20) kanıtlanmıştır. Oküler melanom, primer MSS melanomu, aktif beyin metastazları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B ve hepatit C görülen hastalar, MDX010-20 klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. Klinik çalışmaya ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group – Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumu >1 olan ve mukozal melanom görülen hastalar dahil edilmemiştir. Karaciğer metastazı görülmeyen ve başlangıçta AST değeri >2,5 x ÜNL olan hastalar, karaciğer metastazı görülen ve başlangıçta AST değeri >5 x ÜNL olan hastalar ve başlangıçta total bilirubin değeri ≥ 3 x ÜNL olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Otoimmün hastalık geçmişi olan hastalar için bkz. Bölüm 4.4.

MDX010-20

Aşağıdakilerden birini ya da daha fazlasını içeren rejimler ile önceden tedavi görmüş olan ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom hastalarının kaydolduğu çift kör, bir Faz 3 çalışmasıdır: IL-2, dekarbazin, temozolomid, fotemustin, veya karboplatin. Hastalar 3:1:1 oranında randomize edilmiş ve 3 mg/kg YERVOY + araştırma amaçlı gp 100 peptid aşısı (gp100), 3 mg/kg YERVOY monoterapisi ya da sadece gp100 almışlardır. Hastaların tamamı HLA-A2*0201 tipindedir; bu HLA tipi immün gp100 varlığını destekler. Hastalar, başlangıç BRAF mutasyon durumundan bağımsız olarak kaydedilmiştir. Hastalar, toleranslarına göre, 4 doz YERVOY' u 3 haftada bir almışlardır (indüksiyon tedavisi). İndüksiyon dönemi bitmeden tümör yüklerindeki artış belirgin olan hastalar performans durumlarının uygun olması şartıyla, tolere ettikleri sürece, indüksiyon tedavisine devam etmişlerdir. YERVOY'a verilen tümör yanıtı indüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra yaklaşık 12. haftada değerlendirilmiştir.

Tümörün ilk değerlendirmesinden >3 ay sonra, başlangıçtaki klinik yanıtın (PR veya CR) ardından veya stabil hastalık (SD) (modifiye DSÖ kriterlerine göre) ardından progresif hastalık (PD) geliştiren kişilere YERVOY ile ilave tedavi (tekrar tedavi) önerilmiştir. Primer sonlandırma kriteri gp100

grubuna karşı YERVOY + gp100 grubunda genel sağkalımdı (OS). Başlıca sekonder sonlandırma kriterleri YERVOY monoterapi grubuna karşı YERVOY+gp100 grubunda ve gp100 grubuna karşı YERVOY monoterapi grubunda OS idi.

Toplam 676 hasta randomize edilmiştir: 137'si YERVOY monoterapi grubuna, 403'ü YERVOY + gp100 grubuna, 136'sı da sadece gp100 grubuna. Büyük bir bölümü, indüksiyon sırasında 4 dozun hepsini de almıştır. Otuz iki hasta bir tekrar tedavi almıştır: bunların 8'i YERVOY monoterapi grubunda, 23'ü YERVOY + gp100 grubunda ve 1'i de gp100 grubundadır. Takip süresi 55 ay devam etmiştir. Başlangıç karakteristikleri gruplar arasında iyi dengelenmişti. Ortanca yaş 57'ydı. Hastaların çoğunluğunun (%71-73) M1c evresinde hastalığı vardı ve hastaların %37-40'ının başlangıç laktat dehidrojenazı (LDH) yüksekti. Toplam 77 hastanın daha önce tedavi edilmiş beyin metastazı hikayesi vardı.

YERVOY içeren rejimler gp100 kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlı bir OS avantajı elde etmiştir. OS karşılaştırmasında YERVOY monoterapisi ile gp100 arasındaki risk oranı (HR) 0,66 (%95 GA: 0,51, 0,87; p = 0,0026) olmuştur.

Alt grup analizinde, genel sağkalım (OS) yararının hasta alt gruplarının büyük bir kısmının içerisinde tutarlıydı (M [metastaz]-evre, önceki interlökin-2, başlangıçtaki LDH, yaş, cinsiyet ve önceki tedavi tipi ve sayısı). Ancak, 50 yaşın üzerindeki kadınlarda YERVOY tedavisinin OS yararını destekleyen veriler sınırlıdır. Alt grup analizi az sayıda hastayı içerdiğinden, bu verilerden kesin sonuçlar çıkartılamamaktadır.

1 ve 2 yıldaki ortanca ve tahmin edilen OS oranları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: MDX010-20'de Genel Sağkalım		
	YERVOY 3 mg/kg n= 137	gp 100 ^a n= 136
Ortanca Aylar (%95 GA)	10 ay (8, 13,8)	6 ay (5,5, 8,7)
1 yılda % OS (%95 GA)	%46 (37, 54,1)	%25 (18,1, 32,9)
2 yılda % OS (%95 GA)	%24 (16, 31,5)	%14 (8, 20)

^a gp100 peptid aşısı deneysel bir kontroldür.

3 mg/kg YERVOY monoterapi grubunda ortanca OS, sırasıyla SD olan hastalarda 22 ay ve PD olanlarda 8 ay olmuştur. Bu analiz yapılırken CR ya da PR geliştiren hastaların ortancalarına ulaşılmamıştı.

Tekrar tedavi gereken hastalar için BORR, YERVOY monoterapi grubunda %38 (3/8 hasta) ve gp100 grubunda %0 olmuştur. Hastalık kontrol oranı (DCR), (CR+PR+SD olarak tanımlanır) sırasıyla %75 (6/8 hasta) ve %0 olmuştur. Bu analizlerde hasta sayısının sınırlı olmasından dolayı YERVOY'un tekrar tedavi etkisi tam olarak bilinmemektedir.

YERVOY tedavisini takiben sistemik kortikosteroid kullanılarak veya kullanılmadan klinik aktivite benzer şekilde gelişmiş veya korunmuştur.

CA184-169

Bir çift kör, Faz 3 çalışmaya daha önce tedavi görmüş ya da tedavi görmemiş rezeke edilemeyen Evre III ya da Evre IV melanom hastaları kaydolmuştur. Toplam 727 hasta, 4 doza kadar her 3 haftada bir 362'si YERVOY 3 mg/kg ve 365'i YERVOY 10 mg/kg alacak şekilde randomize edilmiştir.

YERVOY 10 mg/kg grubunda ortalanca OS (%95 GA) 16 ay (11,63, 17,84) ve YERVOY 3 mg/kg grubunda ortalanca OS (%95 GA) 12 aydı (9,86, 13,27). YERVOY 10 mg/kg ve 3 mg/kg grupları arasında karşılaştırılan genel sağkalım HR = 0,84 (%95 GA: 0,70, 0,99; P-değeri = 0,04) göstermiştir. 10 mg/kg ve 3 mg/kg grupları arasında progresyonsuz sağkalımda (PFS) istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlenmemiştir. (HR 0,89, %95 GA 0,76, 1,04 ve log-sıra testi P-değeri = 0,1548). BORR, 10 mg/kg ve 3 mg/kg gruplarında benzerdi. BORR, 10 mg/kg grubunda %15,3 (%95 GA: 11,8, 19,5) ve 3 mg/kg grubunda %12,2 (%95 GA: 9, 16) idi. YERVOY 10 mg/kg, 3 mg/kg doz ile karşılaştırıldığında daha yüksek advers olay oranları ile ilişkilendirilmiştir. 10 mg/kg ve 3 mg/kg gruplarındaki ciddi advers reaksiyon sıklıkları %37 ve %18 olup, en yaygın 3 advers reaksiyon diyare (%10,7'ye %5,5), kolit (%8'e %3) ve hipofizitti (%4,4'e %1,9). 10 mg/kg ve 3 mg/kg gruplarında tedavinin kesilmesine neden olan advers olaylar sırasıyla hastaların %31'i ve %19'unda meydana gelmiş olup, 4 ve 2 hastada ölüme neden olan AO'lar meydana gelmiştir.

Önerilen 3 mg/kg dozunda, ortalanca OS, genel popülasyona kıyasla 50 yaşındaki ve üstündeki kadınların alt grubunda benzerdi: (11,40 aya 11,53). Başlangıçta beyin metastazları olan alt gruptaki ortalanca OS önerilen 3 mg/kg dozunda 5,67 aydı.

YERVOY monoterapisi ile diğer çalışmalar

Melanom

CA184332 ve CA184338

Birleştirilmiş Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda daha önce kemoterapi görmemiş olan hastalarda (N=78: randomize edilen) ve iki retrospektif gözlem çalışmasındaki daha önce tedavi edilmemiş hastalarda (N=273 ve N=157) YERVOY 3 mg/kg monoterapisi ile elde edilen OS, genel olarak tutarlıdır. İki gözlem çalışmasında, hastaların %12,1 ve 33,1'inde ileri evre melanom teşhisi sırasında beyin metastazı mevcuttu. Ortanca OS ve tahmini 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık ve 4 yıllık sağkalım oranları Tablo 8'de sunulmaktadır. Birleştirilmiş Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda daha önce kemoterapi görmemiş olan hastalarda (N=78) tahmini 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık sağkalım oranları, sırasıyla %54,1 (%95 GA: 42,5 – 65,6), %31,6 (%95 GA: 20,7 – 42,9) ve %23,7 (%95 GA: 14,3 – 34,4) idi.

Tablo 8: Gözlem çalışmalarında genel sağkalım

	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Ortanca OS (%95 GA)	14 ay (12,8-18,7)	10 ay (7-12,8)
1.yılda % OS (%95 GA)	%59 (52,5-64,3)	%44 (35,5, 51,4)
2.yılda % OS (%95 GA)	%39 (33,1-44,8)	%26 (18,9-33,3)
3.yılda % OS (%95 GA)	%31 (25,5-36,7)	%22 (15,5-29,2)
4.yılda % OS (%95 GA)	%26 (20,4-31,3)	%22 (15,5-29,2)

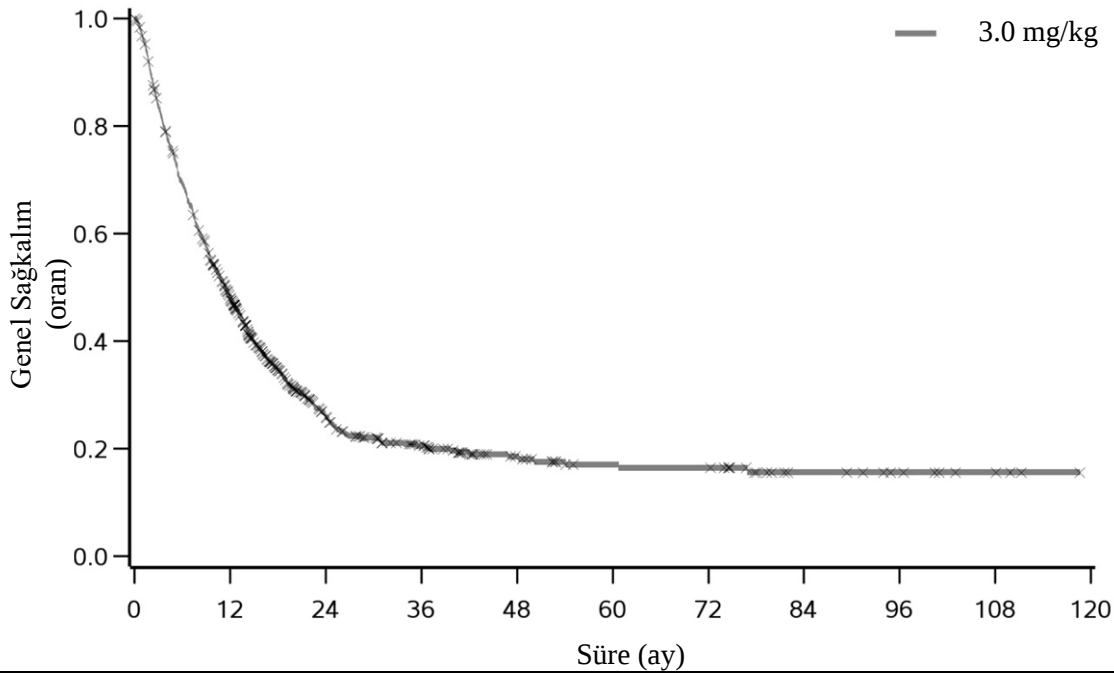
CA184332 çalışmasında beyin metastazı olan hastalarda ortalanca genel sağkalım 7 ay (%95 GA: 5,06 – 12,81) ve beyin metastazı olmayan hastalarda ortalanca genel sağkalım 14,1 ay (%95 GA: 9,96- tahmin edilemiyor) bulunmuştur.

CA184338 çalışmasında beyin metastazı olan hastalarda ortalanca genel sağkalım 6,3 ay (%95 GA: 3,2 – 12) ve beyin metastazı olmayan hastalarda ortalanca genel sağkalım 17,7 ay (%95 GA: 13,6 – 12,1) bulunmuştur.

YERVOY (3mg/kg'da) tedavisinin uzun dönemli sağkalım yararı önceden tedavi görmüş ve hiç tedavi görmemiş ileri melanomlu hastalarda (N = 965) yapılan klinik çalışmalardan alınan OS verilerinin birleştirilmiş analiziyle gösterilmektedir. Kaplan-Meier OS eğrisi yaklaşık 3. yılda

başlayan ve bazı hastalarda 10 yıla kadar uzayan bir platoyu ortaya koymuştur (OS oranı = %21 [%95 GA: 17-24]) (bkz. Şekil 1).

Şekil 1: Birleştirilmiş analizde YERVOY 3 mg/kg ile Genel Sağkalım



Risk altında olanlar											
3 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile klinik çalışmalar

Melanom

YERVOY monoterapisine karşı nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY veya nivolumab monoterapisinin randomize Faz 3 çalışması (CA209067)

İleri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için YERVOY 3 mg/kg monoterapisine karşı 1 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halindeki 3 mg/kg YERVOY'un ve 3 mg/kg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, çift kör çalışmada (CA209067) değerlendirilmiştir. Nivolumab içeren iki grup arasındaki farklılıklar tanımlayıcı şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmaya rezeke edilemeyen Evre III ya da Evre IV melanomun doğrulandığı yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastaların ECOG performans durumunun 0 ya da 1 olması gerekmiştir. Rezeke edilemeyen ya da metastatik melanom için daha önce sistemik kanser tedavisi görmemiş olan hastalar kaydolmuştur. Randomizasyondan en az 6 hafta önce tamamlanmış olması kaydıyla önceki adjuvan/neoadjuvan tedavisine izin verilmiştir. Aktif otoimmün hastalığı, oküler/üveal melonomu veya aktif beyin ya da leptomeningeal metastazları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 945 hasta, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY (n=314), nivolumab monoterapisi (n=316) veya YERVOY monoterapisi (n=315) alacak şekilde randomize edilmiştir. Kombinasyon kolundaki hastalar ilk 4 doz için her 3 haftada bir intravenöz yoldan 60 dakika boyunca 1 mg/kg nivolumab ve 90 dakika boyunca 3 mg/kg YERVOY ardından her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab monoterapisi almıştır. Nivolumab monoterapisi kolundaki hastalar her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab almıştır. Karşılaştırma ilacı kolundaki hastalar 4 doz için her 3 haftada bir intravenöz yoldan 3 mg/kg YERVOY ve nivolumab eşleşmeli plasebo ardından her 2 haftada bir plasebo almıştır. Randomizasyon, PD-L1 ekspresyonu ($\leq 5\%$ e $\geq 5\%$ tümör hücresi membran ekspresyonu),

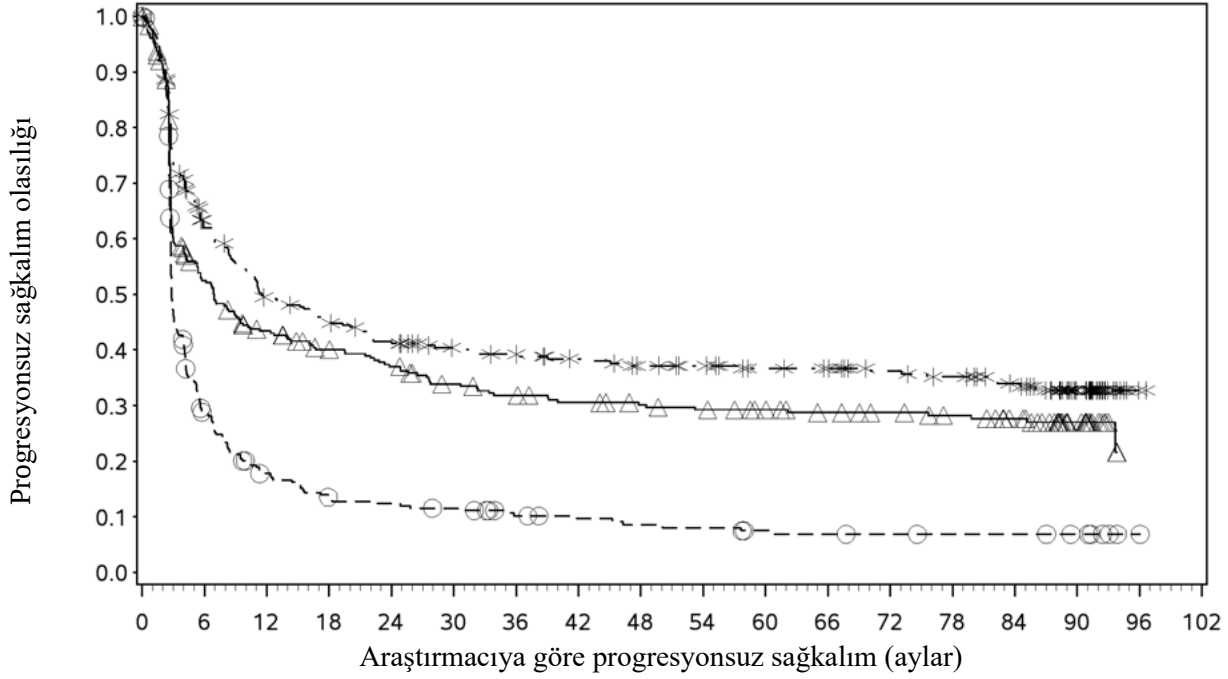
BRAF durumu ve Amerika Kanser Komitesi (AJCC) Evreleme Sistemi uyarınca M evresine göre katmanlandırılmıştır. Tedavi, klinik yarar gözlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından artık tolere edilmeyinceye kadar sürdürülmüştür. Tümör değerlendirmeleri randomizasyondan 12 hafta sonra ve ardından ilk yıl için her 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Primer sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım ve OS idi. ORR ve yanıt süresi de değerlendirilmiştir.

Başlangıç karakteristikleri üç tedavi grubu arasında dengeliydi. Hastaların ortalama yaşı 61 olup (aralık: 18 ila 90 yaş) hastaların %65'i erkek ve %97'si beyazdı. ECOG performans durumu 0 (%73) veya 1 (%27) idi. Hastaların büyük çoğunluğunda AJCC Evre IV hastalık (%93) vardı; %58'inde çalışmaya giriş sırasında M1c hastalık vardı. Hastaların %22'sidaha önce adjuvan tedavisi görmüştü. Hastaların %32'sinde BRAF mutasyon pozitif melanom vardı; hastaların %26,5'inde PD-L1 $\geq$ %5 tümör hücresi membran ekspresyonu vardı. Hastaların yüzde dördünde beyin metastazı öyküsü vardı ve hastaların %36'sında başlangıç LDH düzeyi çalışma başlangıcındaki ÜNL'ten yüksekti. Ölçülebilir tümör PD-L1 ekspresyonu olan hastalar arasında, hastaların dağılımı üç tedavi grubunda dengeliydi. Tümör PD-L1 ekspresyonu, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx miktar tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Birincil analizde (minimum takip 9 ay) ortalama PFS, nivolumab grubunda 6,9 ay iken YERVOY grubunda 2,9 aydı (HR = 0,57, %99,5 GA: 0,43, 0,76; p <0,0001). Ortanca PFS, YERVOY grubundaki 2,9 aya kıyasla nivolumab grubuyla kombinasyon halinde YERVOY'da 11,5 aydı (HR = 0,42, %99,5 GA: 0,31, 0,57; p <0,0001).

Tanımlayıcı analizden PFS sonuçları (en az 90 ay takip süresi ile) Şekil 2'de (tamamı randomize edilmiş popülasyon), Şekil 3 (tümör PD-L1 %5 kesmede) ve Şekil 4'te (tümör PD-L1 %1 kesmede) gösterilmiştir.

Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım (CA209067)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + YERVOY

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 -

YERVOY

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

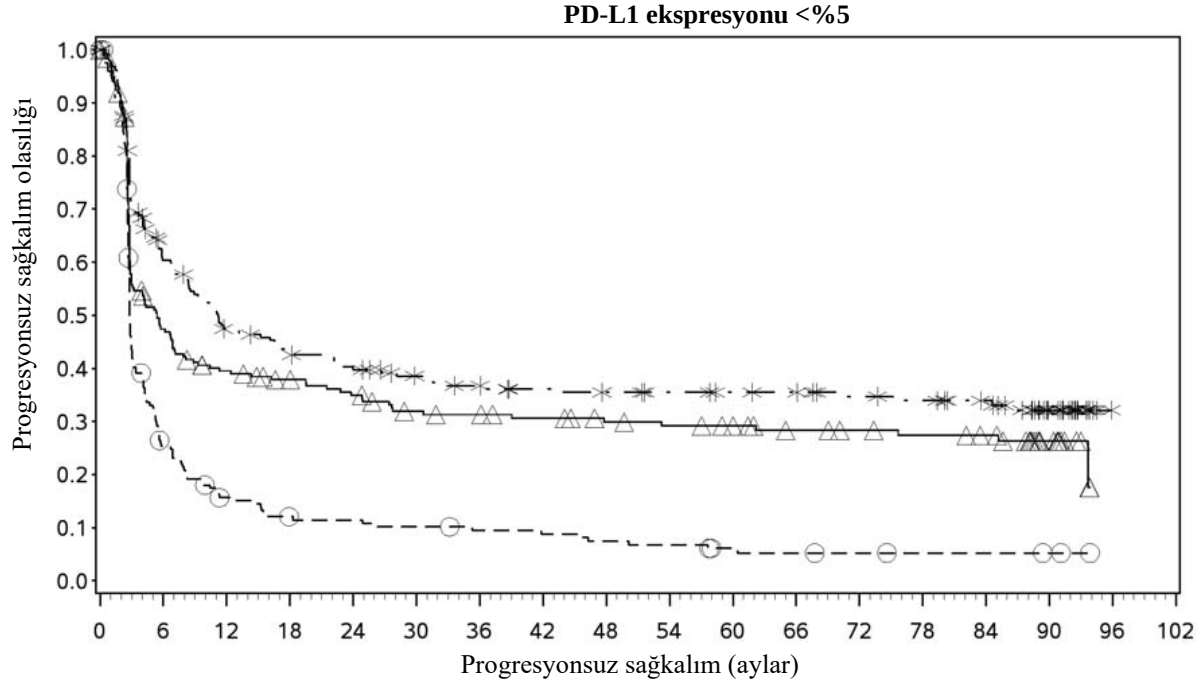
- *--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 189/314), ortalanca ve %95 GA: 11,50 (8,90, 20,04).
12 ayda PFS oranı ve %95 GA: %49 (44, 55), 60 ayda PFS oranı ve %95 GA: %36 (32, 42), 90 ayda PFS oranı % 95
GA: %33 (27,39)
- Δ— Nivolumab (olaylar: 203/316), ortalanca ve %95 GA: 6,93 (5,13, 10,18).
12 ayda PFS oranı ve %95 GA: %42 (36, 47), 60 ayda PFS oranı ve %95 GA: %29 (24, 35), 90 ayda PFS oranı % 95
GA: %27 (22,33)
- YERVOY (olaylar: 245/315), ortalanca ve %95 GA: 2,86 (2,79, 3,15).
12 ayda PFS oranı ve %95 GA: %18 (14, 23), 60 ayda PFS oranı ve %95 GA: %8 (5, 12), 90 ayda PFS oranı ve %95
GA: %7 (4,11)

Nivolumab+YERVOY'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,42 (0,35, 0,51);

Nivolumab'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,53 (0,44, 0,64);

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – risk oranı ve %95 GA: 0,79 (0,65, 0,97)

Şekil 3: PD-L1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım: %5 kesme (CA209067)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + YERVOY

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	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

YERVOY

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

---*- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 127/210), ortanca ve %95 GA: 11,17 (7,98, 17,51)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 139/208), ortanca ve %95 GA: 5,39 (2,96, 7,13)

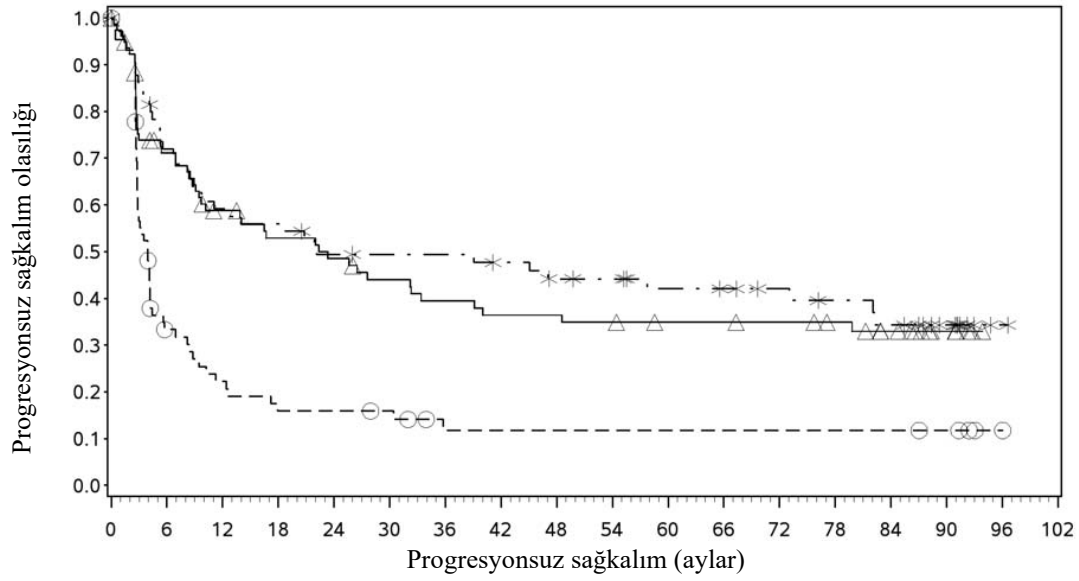
---O--- YERVOY (olaylar: 171/202), ortanca ve %95 GA: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+YERVOY'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – risk oranı ve %95 GA: 0,77 (0,61, 0,98)

PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + YERVOY																
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
YERVOY																
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 36/68), ortalanca ve %95 GA: 22,11 (9,72, 82,07)

—△— Nivolumab (olaylar: 46/80), ortalanca ve %95 GA: 22,34 (9,46, 39,13.)

---○--- YERVOY (olaylar: 60/75), ortalanca ve %95 GA: 3,94 (2,79, 4,21)

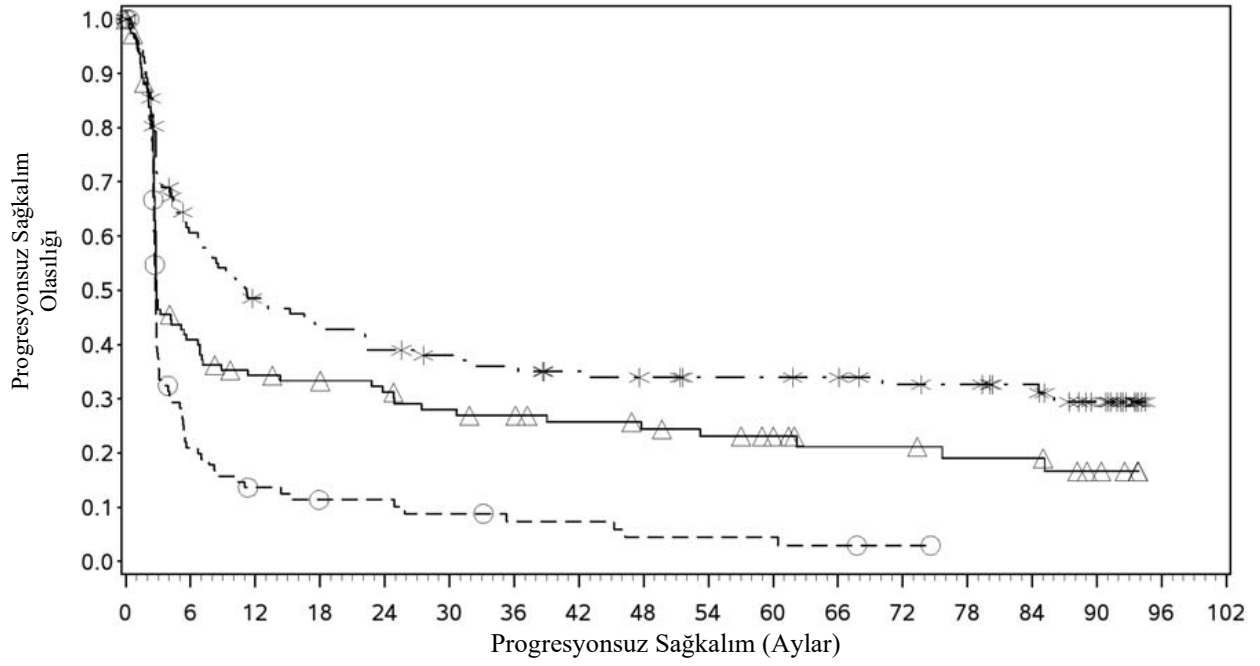
Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY risk oranı ve %95 GA: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – risk oranı ve %95 GA: 0,89 (0,58, 1,35)

Şekil 4: PD-L1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım: %1 kesme (CA209067)

PD-L1 ekspresyonu <%1



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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 -

YERVOY

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

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 76/123), ortalama ve %95 GA: 11,17 (6,93, 22,18)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 85/117), ortalama ve %95 GA: 2,83 (2,76, 5,62)

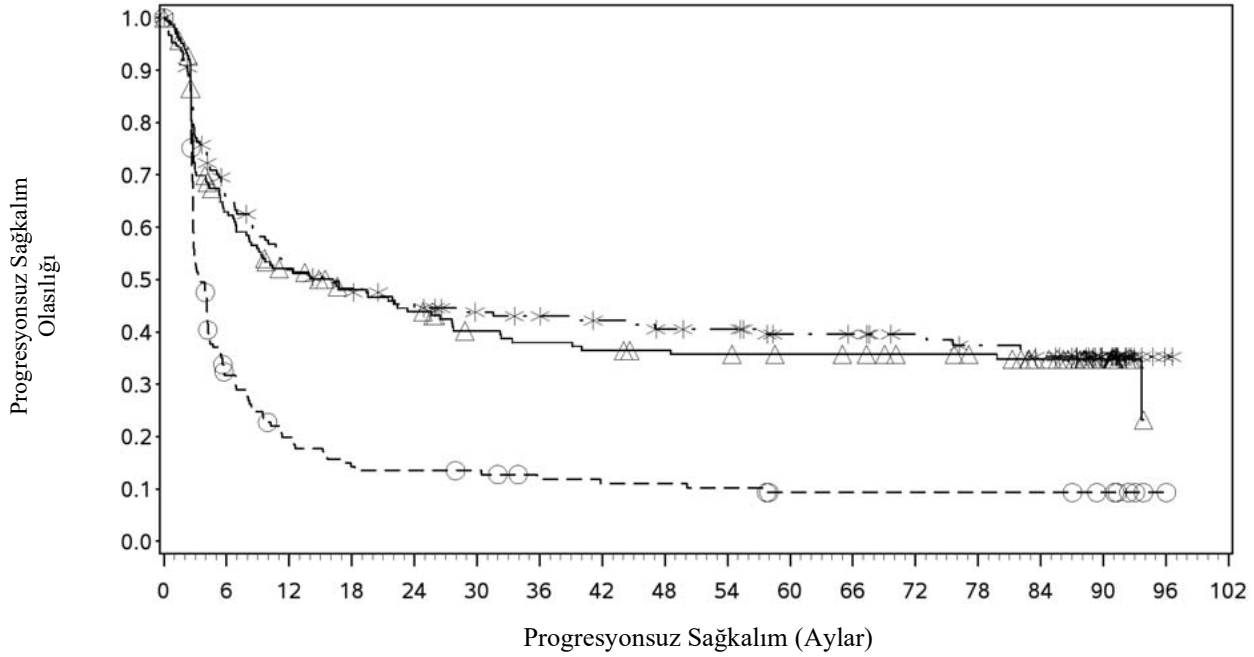
---○--- YERVOY (olaylar: 94/113), ortalama ve %95 GA: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY risk oranı ve %95 GA: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – risk oranı ve %95 GA:0,66 (0,48, 0,90)

PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %1



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 90/155), ortalanca ve %95 GA: 16,13 (8,90, 45,08)

—△— Nivolumab (olaylar: 102/171), ortalanca ve %95 GA: 16,20 (8,11, 27,66)

---○--- YERVOY (olaylar: 137/164), ortalanca ve %95 GA: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY risk oranı ve %95 GA: 0,42 (0,32, 0,55)

Nivolumab'a karşı YERVOY – risk oranı ve %95 GA: 0,45 (0,35, 0,59)

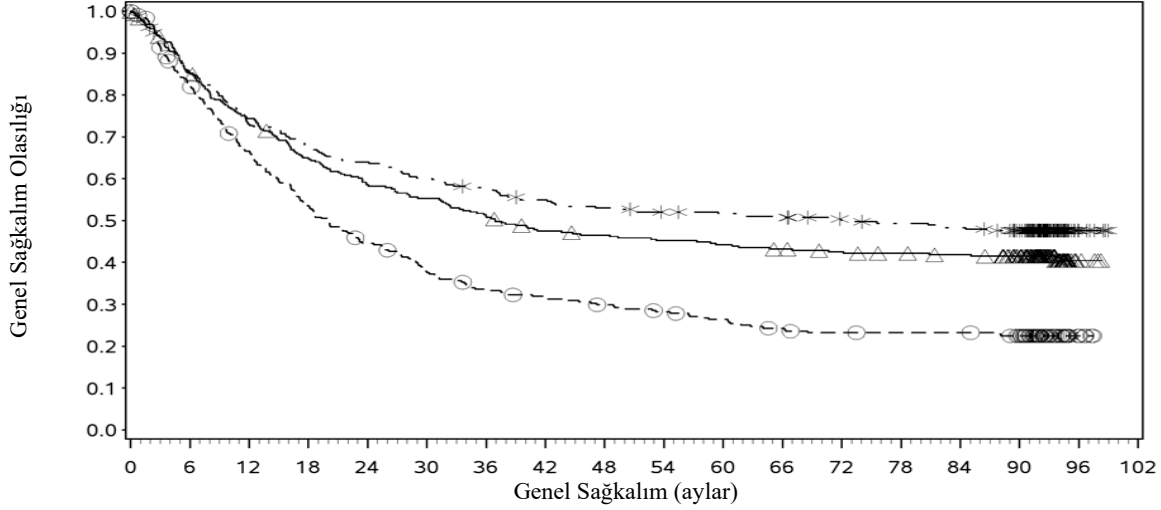
Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – risk oranı ve %95 GA: 0,92 (0,69, 1,22)

Nihai (birincil) OS analizi tüm hastalar için en az 28 aylık takip süresi olduğunda meydana gelmiştir. 28 ayda, YERVOY grubundaki 19,98 aya (HR=0,63, %98 GA: 0,48, 0,81; p-değeri: <0,0001) karşı nivolumab grubunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır. YERVOY grubuyla (HR=0,55; %98 GA: 0,42, 0,72; p-değeri: <0,0001) kıyaslandığında nivolumab ile kombinasyon halindeki YERVOY grubunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır.

En az 90 aylık takip döneminde yapılan ek tanımlayıcı analizin OS sonuçları orijinal primer analizle tutarlı sonuçlar göstermektedir. Bu takip dönemi analizinin OS sonuçları Şekil 5 (tümü randomize), Şekil 6 ve Şekil 7'de (tümör PD-L1'de %5 ve %1 kesme) gösterilmektedir.

OS analizi alınan sonraki tedavileri de hesaplayacak şekilde ayarlanmamıştır. Sırasıyla kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve YERVOY kollarındaki hastaların %36, %49,1 ve %66,3'ü daha sonra sistemik tedavi görmüştür. Sırasıyla kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve YERVOY kollarındaki hastaların %19,1, %34,2 ve %48,3'ü daha sonra immünoterapi (anti-PD1 tedavisi, anti-CTLA-4 antikoru veya başka bir immünoterapi dahil) almıştır.

Şekil 5 Genel Sağkalım (CA209067) – Minimum 90 aylık takip



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab+YERVOY

314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -

YERVOY

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

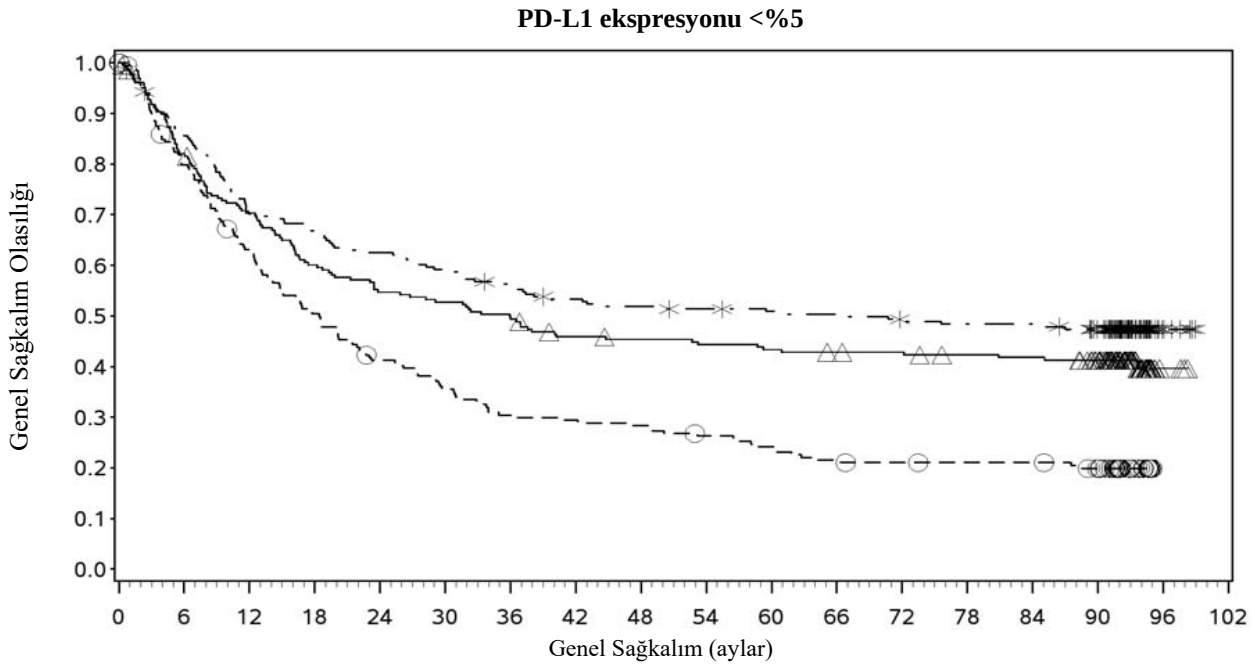
- *--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 162/314), ortanca ve % 95 GA: 72,08. (38,18, Belirlenemedi)
OS oranı ve %95 GA: 12 ayda %73 (68, 78), 24 ayda: %64 (59, 69), 36 ayda: %58 (52, 63), 60 ayda: %52 (46, 57) ve 90 ayda: %48 (42,53)
- Δ— Nivolumab (olaylar: 182/316), ortanca ve %95 GA: 36,93 ay (28,25, 58,71)
OS oranı ve %95 GA: 12 ayda %74 (69, 79), 24 ayda: %59 (53, 64), 36 ayda: %52 (46, 57), 60 ayda: %44 (39, 50) ve 90 ayda: %42 (36,47)
- YERVOY (olaylar: 230/315), ortanca ve % 95 GA: 19,94 ay (16,85, 24,61)
OS oranı ve %95 GA: 12 ayda %67 (61, 72), 24 ayda: %45 (39, 50), 36 ayda: %34 (29, 39), 60 ayda: %26 (22, 31) ve 90 ayda: %22 (18,27)

Nivolumab+ YERVOY’a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,53 (0,44, 0,65);

Nivolumab’a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0.63 (0,52, 0,77);

Nivolumab+ YERVOY’a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,84 (0,68, 1,04)

Şekil 6: PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım: %5 kesme (CA209067) – Minimum 90 aylık takip



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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

Nivolumab

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

YERVOY

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

- - -*- - - Nivolumab+YERVOY (olaylar: 109/210), ortanca ve % 95 GA: 65,94 (32,72, Belirlenemedi)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 121/208), ortanca ve % 95 GA: 35,94 ay (23,06, 60,91)

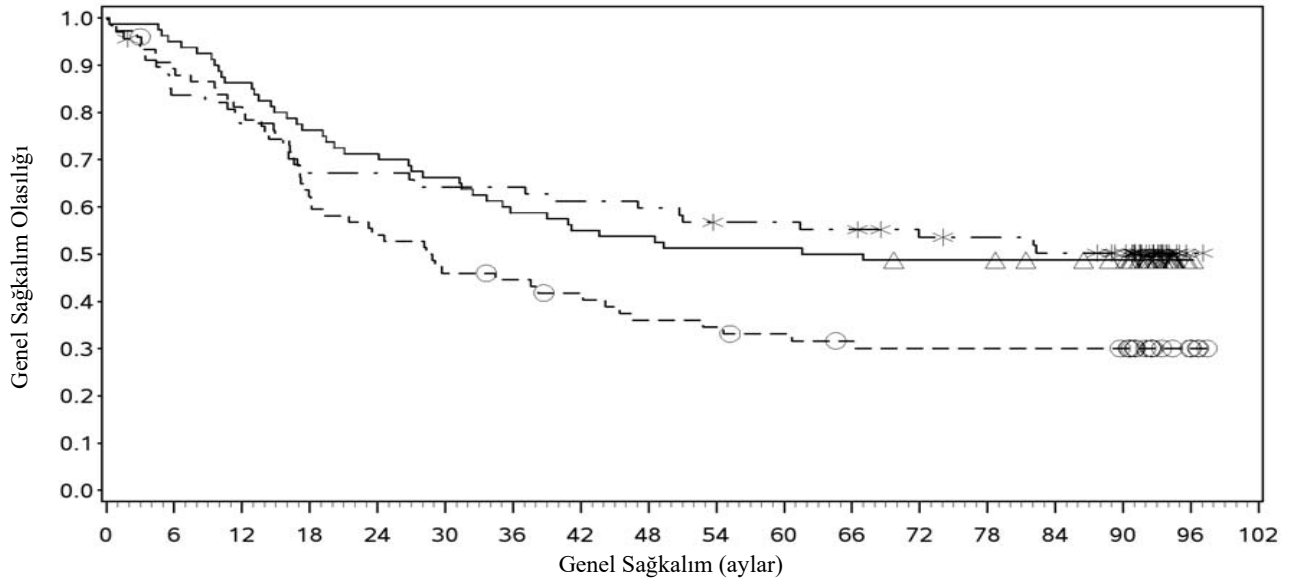
- - -○- - - YERVOY (olaylar: 157/202), ortanca ve % 95 GA: 18,40 ay (13,70, 22,51)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %5



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab+YERVOY

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 -

YERVOY

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

- - *- - -Nivolumab+YERVOY (olaylar: 33/68, ortanca ve % 95 GA: Belirlenemedi (39,06, Belirlenemedi)

—Δ—Nivolumab (olaylar: 41/80), ortanca ve %95 GA: 64,28 (33,64, Belirlenemedi)

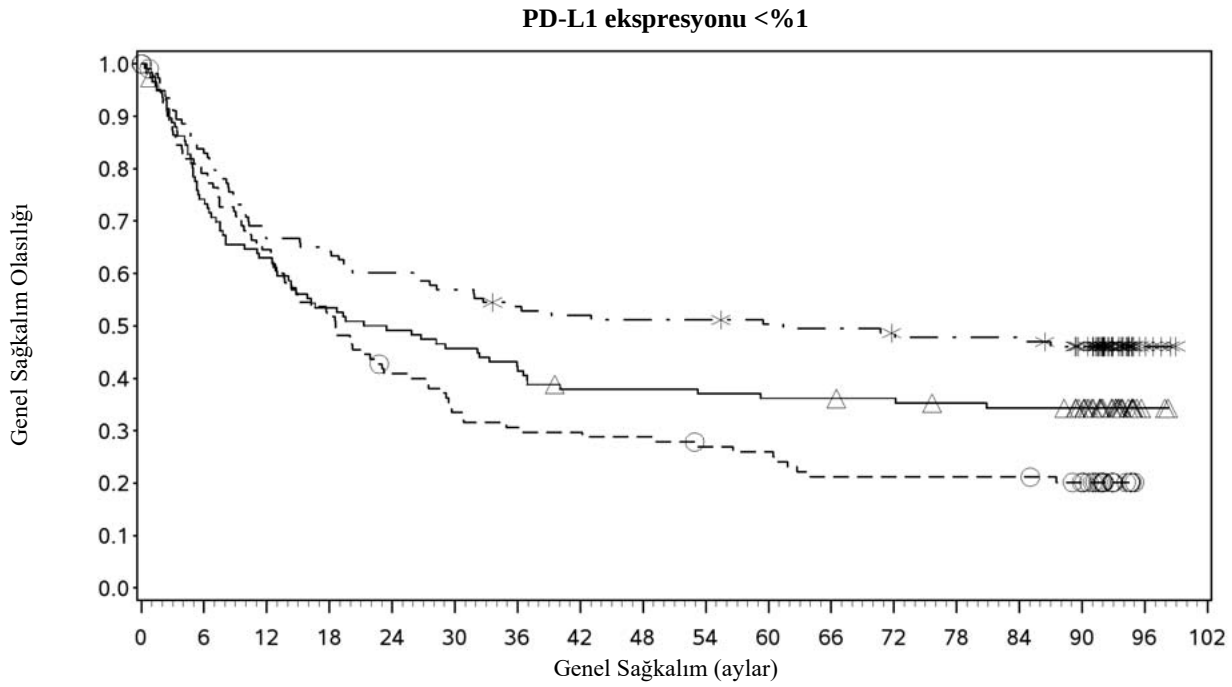
- - □ - - -YERVOY (olaylar: 51/75), ortanca ve %95 GA: 28,88 ay (18,10, 44,16)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,99 (0,63, 1,57)

Şekil 7: PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım: %1 kesme (CA209067) – Minimum 90 aylık takip



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

YERVOY

113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

- - *- - - Nivolumab+YERVOY (olaylar: 66/123), ortanca ve % 95 GA: 61,44 (26,45, Belirlenemedi)

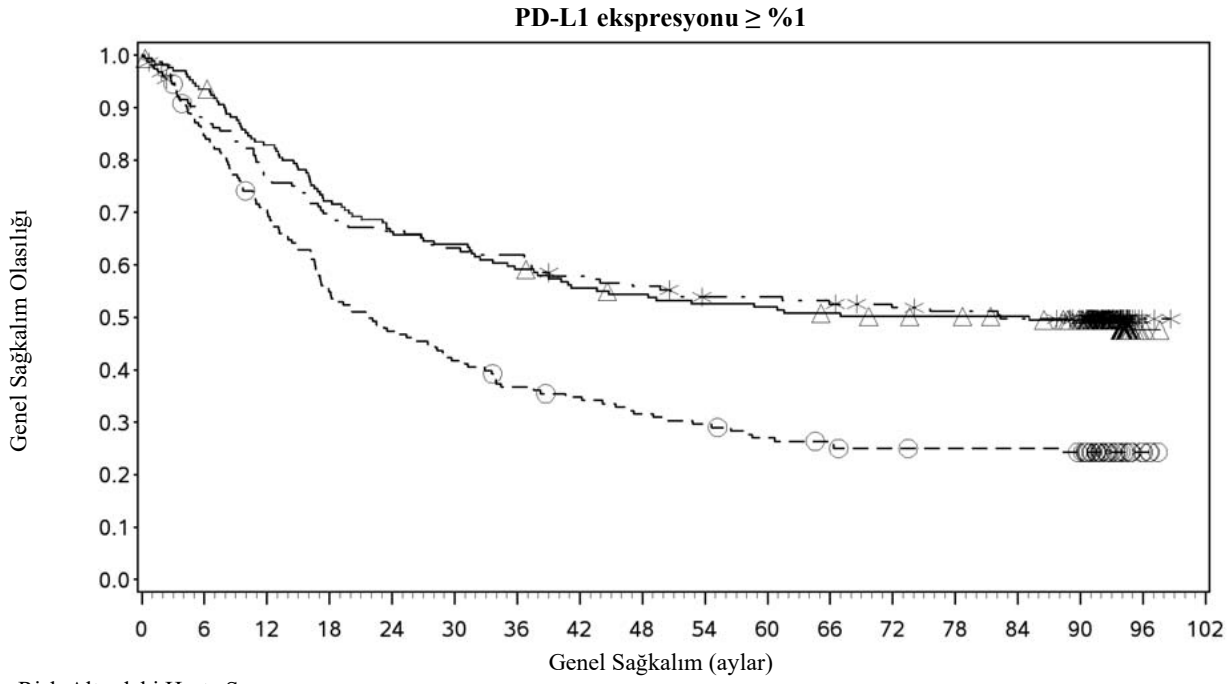
—Δ— Nivolumab (olaylar: 76/117), ortanca ve %95 GA: 23,46 ay (13,01, 36,53)

- - -○- - - YERVOY (olaylar: 87/113), ortanca ve %95 GA: 18,56 ay (13,67, 23,20)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,71 (0,51, 0,99)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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 -

YERVOY

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

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 76/155), ortalanca ve % 95 GA: 82,30 (39,06, Belirlenemedi)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 86/171), ortalanca ve %95 GA: 85,09 (39, Belirlenemedi)

---□--- YERVOY (olaylar: 121/164), ortalanca ve %95 GA: 21,49 ay (16,85, 29,08)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,52 (0,39, 0,70)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,52 (0,39, 0,69)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 1,01 (0,74, 1,37)

Objektif Yanıt Oranı (ORR) analizi için minimum takip süresi 90 aydı. Yanıtlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Objektif yanıt (CA209067)

	nivolumab + YERVOY (n=314)	nivolumab (n=316)	YERVOY (n=315)
Objektif yanıt	183 (%58)	142 (%45)	60 (%19)
(%95 GA)	(52,6, 63,8)	(39,4 50,6)	(14,9, 23,8)
Risk oranı (YERVOY'a karşı)	6,35	3,5	
(%95 GA)	(4,38, 9,22)	(2,49 - 5,16)	
Tam yanıt (CR)	71 (%23)	59 (%19)	19 (%6)
Kısmi yanıt (PR)	112 (%36)	83 (%26)	41 (%13)
Stabil hastalık (SD)	38 (%12)	29 (%9)	69 (%22)
Yanıt süresi			
Ortanca (aralık), aylar	Belirlenemedi (69,1- Belirlenemedi)	90,8 (45,7- Belirlenemedi)	19,3 (8,8 – 47,4)
Oran ≥ 12 aylık sürede	%68	%73	%44
Oran ≥ 24 aylık sürede	%58	%63	%30
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR (%95 GA)			
<%5	%56 (48,7, 62,5) n=210	%43 (36, 49,8) n=208	%18 (12,8, 23,8) n=202
$\geq$ %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) n=113
$\geq$ %1	%65 (56,4, 72) n=155	%55 (47,2, 62,6) n=171	%20 (13,7, 26,4) n=164

Nivolumab içeren her iki kol, tek başına YERVOY ile kıyaslandığında anlamlı PFS ve OS faydası ile daha yüksek ORR sergilemiştir. 18 aylık takip süresinde gözlemlenen PFS sonuçları ile 28 aylık takipte ORR ve OS sonuçları başlangıç ECOG performans durumu, BRAF durumu, M evresi, yaş, beyin metastaz öyküsü ve başlangıç LDH düzeyi dahil hasta alt gruplarında tutarlı şekilde gösterilmiştir. Bu gözlem minimum 90 aylık takipte OS sonuçlarında korunmuştur.

28 aylık takip süresinden sonra advers reaksiyon nedeniyle kombinasyon tedavisi kesilen 131 hasta arasında ORR %71 olup (93/131), %20'si (26/131) tam yanıtı sağlamış ve ortanca OS'ye ulaşamamıştır.

Nivolumab içeren her iki kol, PD-L1 ekspresyon seviyelerine bakılmaksızın YERVOY'dan daha yüksek objektif yanıt oranları sergilemiştir. ORR'ler, 90 aylık takip sonrasında tümör PD-L1 ekspresyon seviyeleri genelinde (Tablo 9) nivolumab monoterapisine göre nivolumab ve YERVOY kombinasyonu için daha yüksek olup, tam yanıtın en iyi genel yanıtı iyileşen sağkalım oranıyla ilişkilendirilmiştir.

90 aylık takip sonrasında, tümör PD-L1 ekspresyon seviyesi $\geq$ %5 olan hastalar için ortanca yanıt sürelerine kombinasyon kolunda 78,19 ay (aralık: 18,07 – Belirlenemedi), nivolumab monoterapisine kolunda 77,21 ay (aralık: 26,25 – Belirlenemedi) ve YERVOY kolunda 31,28 aydı (aralık: 6,08 – Belirlenemedi). Tümör PD-L1 ekspresyonu <%5'te, ortanca yanıt sürelerine kombinasyon kolunda ulaşılmamış (aralık: 61,93 – Belirlenemedi), nivolumab monoterapisine kolunda 90,84 (aralık: 50,43 – Belirlenemedi) ve YERVOY monoterapisine kolunda 19,25 aydı (aralık: 5,32 – 47,44).

Tümör yanıtı ile PFS ve OS'nin ilgili sonlanım noktalarını değerlendirirken PD-L1 ekspresyonu için net bir kesme değeri güvenli şekilde belirlenememektedir. Keşifsel çok değişkenli analizlere ait sonuçlar, sağkalım sonucuna katkıda bulunabilecek hasta ve tümör karakteristiklerini (ECOG

performans durumu, M evresi, başlangıçtaki LDH, BRAF mutasyon durumu, PD-L1 durumu ve cinsiyet) tanımlamıştır.

BRAF durumuna göre etkililik:

90 aylık takip süresinden sonra, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY koluna randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF negatif tip hastalar için ortalama PFS sırasıyla 16,76 ay (%95 GA: 8,28-32) ve 11,17 ay (%95 GA: 7-19,32) iken, nivolumab monoterapisi kolundaki hastalar için ortalama PFS sırasıyla 5,62 ay (%95 GA: 2,79- 9,46) ve 8,18 ay (%95 GA: 5,13-19,55) olmuştur. YERVOY monoterapisine randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF negatif tip hastalarda ortalama PFS sırasıyla 3,09 ay (%95 GA: 2,79; 5,19) ve 2,83 ay (%95 GA: 2,76; 3,06) olmuştur.

90 aylık takip süresinden sonra, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY koluna randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF negatif tip hastalar için ortalama ORR %67 (%95 GA: 57, 75,9; n = 103) ve %54 (%95 GA: 47,1, 60,9; n = 211) iken, nivolumab monoterapisi kolundaki hastalar için ortalama ORR sırasıyla %37,87 (%95 GA: 28,2, 48,1; n = 98) ve %48,2 (%95 GA: 41,4, 55,0; n = 218) olmuştur. YERVOY monoterapisine randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF negatif tip hastalarda ortalama ORR sırasıyla %23 (%95 CI: 15,2, 32,5; n = 100) ve %17,2 (%95 GA: 12,4, 22,9; n = 215).

90 aylık takip sonrasında, BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda, kombinasyon kolunda ortalama OS'ye ulaşılmamıştı ve nivolumab monoterapisi kolunda 45,5 aydı. YERVOY tedavi kolundaki BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda ortalama OS 24,6 aydı. BRAF negatif tip hastalarda ortalama OS kombinasyon kolunda 39,06 ay, nivolumab monoterapisi kolunda 34,37 ay ve YERVOY monoterapisi kolunda 18,5 aydı. YERVOY ile kombinasyon halinde nivolumaba karşı nivolumab monoterapisi için OS HR değerleri, BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalar için 0,66 (%95 GA: 0,44, 0,98) ve BRAF mutasyonu negatif hastalar için 0,95 (%95 GA: 0,74, 1,22) olarak belirlenmiştir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ve YERVOY'un randomize faz 2 çalışması (CA209069)
Çalışma CA209069, ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanomu olan, CA209067 çalışmasının ve BRAF-negatif tip melanomu olan hastalardaki (hastaların %77'si) primer analize benzer dahil etme kriterlerine sahip 142 hastada nivolumab ve YERVOY kombinasyonunu tek başına YERVOY ile karşılaştıran randomize, çift kör, Faz 2 çalışmasıydı. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR kombinasyon kolunda %61 (%95 GA: 48,9, 72,4) iken YERVOY kolunda %11'di (%95 GA: 3, 25,4). Tahmini 2 yıllık ve 3 yıllık OS oranları kombinasyon (n=73) için sırasıyla %68 (%95 GA: 56, 78) ve %61 (%95 GA: 49, 71) ve YERVOY (n = 37) için sırasıyla %53 (%95 GA: 36, 68) ve %44'tü (%95 GA: 28, 60).

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisinin Sunitinib ile karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA209214)

İleri evre/metastatik RHK tedavisi için nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg'nin güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışmada (CA209214) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önce tedavi edilmemiş, berrak hücreli komponenti olan ileri evre veya metastatik renal hücreli karsinom hastaları (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Primer etkililik popülasyonu, Uluslararası Metastatik RHK Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) kriterlerine göre 6 prognostik risk faktöründen en az 1 veya daha fazla olan orta/kötü riskli hastaları içermiştir (ilk renal hücreli karsinom teşhisi zamanından randomizasyona kadar bir yıldan az, Karnofsky performans durumu <%80, normal alt sınırdan daha düşük hemoglobin, 10 mg/dL'den daha yüksek düzeltilmiş kalsiyum, normal üst sınırdan daha yüksek trombosit sayımı ve normal üst sınırdan daha yüksek mutlak nötrofil sayımı). Hastalar bu çalışmaya tümör PD-L1 durumlarından bağımsız olarak dahil

edilmiştir. Karnofsky performans durumunun <70 olduğu ve herhangi bir geçmiş veya mevcut beyin metastazı olan, aktif otoimmün hastalığa sahip veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi koşulları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar IMDC prognostik skoru ve bölgeye göre katmanlandırılmıştır.

Çalışmaya toplam 1096 hasta randomize edilmiş olup, bunlardan 847'si orta/kötü riskli RHK'ye sahipti ve 4 doza kadar her 3 haftada bir 60 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan nivolumab ile kombinasyon halinde 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg YERVOY (n=425) ve bunu takiben 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab monoterapisi almış veya her kürde 4 hafta boyunca oral yoldan günde 50 mg sunitinib (n=422) almış ve bunu 2 haftalık tedavisiz dönem izlemiştir. Tedaviye klinik yarar gözlemlendiği sürece veya hasta tedaviyi artık tolere edemeyene dek devam edilmiştir. İlk tümör değerlendirmesi randomizasyondan 12 hafta sonra yapılmış ve değerlendirmeler, ilk yıl için 6 haftada bir ve daha sonra progresyona veya tedavinin kesilmesine kadar, hangisi sonra meydana gelirse, her 12 haftada bir devam etmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST, versiyon 1.1'de tanımlı ilk progresyondan sonra tedaviye, araştırmacı tarafından belirlenen şekilde hastanın klinik yarar elde etmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda izin verilmiştir. Primer sonlanım noktaları, orta/kötü riskli hastalarda Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile belirlenen OS, ORR ve PFS idi.

Başlangıç karakteristikleri iki grup arasında genellikle dengeli olmuştur. Ortanca yaş 61 (aralık: 21-85) olup, %38'i ≥ 65 yaşında ve %8'i ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu erkek (%73) ve beyazdı (%87) ve hastaların %31 ve %69'unda başlangıç KPS değeri sırasıyla %70 ila 80 ve %90 ila 100 olarak belirlenmiştir. İlk tanıdan randomizasyona kadar geçen ortalama süre hem nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg hem de sunitinib gruplarında 0,4 yıldır. Ortanca tedavi süresi nivolumab ve YERVOY ile tedavi edilen hastalarda 7,9 ay (aralık: 1 gün-21,4⁺ ay) ve sunitinib ile tedavi edilen hastalarda 7,8 ay (aralık: 1 gün-20,2⁺ ay) olmuştur. Nivolumab ile YERVOY, hastaların %29'unda progresyondan sonra da devam etmiştir.

Orta/kötü riskli hastalardan elde edilen etkililik sonuçları Tablo 10'da (minimum 17,5 aylık takip ve minimum 60 aylık takiple primer analiz) ve Şekil 8'de (minimum 60 aylık takip) gösterilmektedir.

Minimum 60 aylık takiple yapılan tanımlayıcı analizden elde edilen OS sonuçları, orijinal primer analizden elde edilen sonuçlarla uyumlu idi.

Tablo 10: Orta/kötü riskli hastalarda etkililik sonuçları (CA209214)

	nivolumab + YERVOY (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Primer analiz			
Minimum takip: 17,5 ay			
Genel sağkalım			
Olaylar	140 (%33)		188 (%45)
Risk oranı ^a		0,63	
%99,8 GA		(0,44- 0,89)	
P değeri ^{b, c}		< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	NE (28,2-NE)		25,9 (22,1- NE)
Oran (%95 GA)			
6. ayda	89,5 (86,1- 92,1)		86,2 (82,4- 89,1)
12. ayda	80,1 (75,9-83,6)		72,1 (67,4-76,2)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	228 (%53,6)		228 (%54)
Risk oranı ^a		0,82	
%99,1 GA		(0,64-1,05)	
P değeri ^{b,h}		0,0331	
Medyan (%95 GA)	11,6 (8,71-15,51)		8,4 (7,03-10,81)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	177 (%41,6)		112 (%26,5)
(%95 GA)	(36,9-46,5)		(22,4-31)
ORR farkı (%95 GA) ^d		16 (9,8- 22,2)	
P değeri ^{e,f}		< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	40 (%9,4)		5 (%1,2)
Kısmi yanıt (PR)	137 (%32,2)		107 (%25,4)
Stabil hastalık (SD)	133 (%31,3)		188 (%44,5)
Medyan yanıt süresi^g			
Ay (aralık)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)		18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Yanıta kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,8 (0,9-11,3)		3 (0,6-15)
Güncellenmiş analiz*			
Minimum takip: 60 ay			
Genel sağkalım			
Olaylar	242 (%57)		282 (%67)
Risk oranı ^a		0,68	
%95 GA		(0,58- 0,81)	
Medyan (%95 GA)	46,95 (35,35-57,43)		26,64 (22,08- 33,54)
Oran (%95 GA)			
24. ayda	66,3 (61,5-70,6)		52,4 (47,4-57,1)
36. ayda	54,6 (49,7-59,3)		43,7 (38,7-48,5)
48. ayda	49,9 (44,9-54,6)		35,8 (31,1-40,5)
60. ayda	43 (38,1-47,7)		31,3 (26,8-35,9)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	245 (%57,6)		253 (%60)
Risk oranı ^a		0,73	
%95 GA		(0,61-0,87)	
Medyan (%95 GA)	11,6 (8,44-16,63)		8,3 (7,03-10,41)

Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	179 (%42,1)	113 (%26,8)
(%95 GA)	(37,4-47)	(22,6-31,3)
ORR farkı (%95 GA) ^d		16,2 (10- 22,5)
Tam yanıt (CR)	48 (%11,3)	9 (%2,1)
Kısmi yanıt (PR)	131 (%30,8)	104 (%24,6)
Stabil hastalık (SD)	131 (%30,8)	187 (%44,3)
Medyan yanıt süresi^g		
Ay (aralık)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)

Yanıta kadar geçen medyan süre

Ay (aralık)	2,8 (0,9-35)	3,1 (0,6-23,6)
-------------	--------------	----------------

^a Basamaklandırılmış orantısız risk modeline dayanır.

^b Basamaklandırılmış log-sıra testine dayanır.

^c İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,002 ile karşılaştırılmıştır.

^d Basamağa göre ayarlanmış fark.

^e Basamaklandırılmış DerSimonian-Laird testine dayanır.

^f İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,001 ile karşılaştırılmıştır.

^g Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

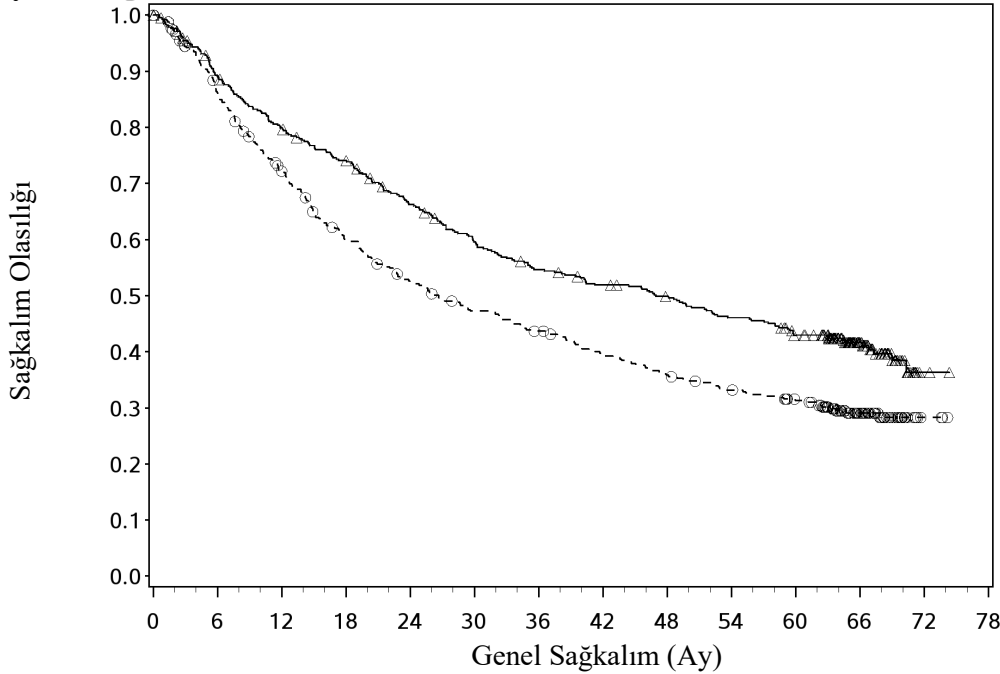
^h İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,009 ile karşılaştırılmıştır.

⁺ gizlenmiş gözlemi ifade eder.

NE = hesaplanamaz

*26 Şubat 2021 veri kesim tarihine dayalı tanımlayıcı analiz

Şekil 8: Orta/kötü riskli hastalarda OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209214) -Minimum 60 aylık takip



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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 + YERVOY (olaylar: 166/425), ortanca ve %95 GA: 46,95 (35,35-57,43)

- - -□- - - Sunitinib (olaylar: 282/422), ortanca ve %95 GA: 26,64 (22,08-33,54)

Tüm hastalar minimum 24 ay takip edildiğinde güncellenmiş bir tanımlayıcı OS analizi yapılmıştır . Bu analiz sırasında, kombinasyon kolunda 166/425 olay ve sunitinib kolunda 209/422 olay ile risk oranı 0,66 (%99,8 GA 0,48-0,91) idi. Orta/kötü riskli hastalarda, OS oranı tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız şekilde sunitinib koluna kıyasla nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için OS yararı gözlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu $\geq 1\%$ olan hastalarda, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için medyan OS'ye erişilmemiş ve sunitinib için 19,61 ay olmuştur (HR=0,52; %95 GA: 0,34-0,78). Tümör PD L1 ekspresyonu $< 1\%$ olan hastalarda, medyan OS nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için 34,7 ay iken sunitinib kolunda 32,2 ay olmuştur (HR=0,70; %95 GA: 0,54-0,92).

CA209214 çalışmasında ayrıca IMDC kriterlerine göre iyi riskli 249 hasta nivolumab artı YERVOY (n = 125) veya sunitinib (n = 124) kollarına randomize edilmiştir. Bu hastalar primer etkililik popülasyonunun bir parçası olarak değerlendirilmemiştir. 24 aylık takipte sunitinibe kıyasla nivolumab artı YERVOY alan iyi riskli hastalarda OS için risk oranı 1,13 (%95 GA: 0,64-1,99; p = 0,6710) idi. 60 aylık takipte OS için HR 0,94 idi (%95 GA: 0,65-1,37).

Birinci basamak RHK'de berrak hücreli olmayan histolojiye sahip hastalarda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY'un kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

75 yaşında ve daha büyük hastalar CA209214'teki tüm orta/kötü riskli hastaların %8'ini temsil etmiştir ve nivolumab ve YERVOY kombinasyonu, minimum 17,5 aylık takiple bu alt grupta genel popülasyona kıyasla OS sonuçları sayısal olarak daha az etki göstermiştir (HR 0,97, %95 GA: 0,48, 1,95). Bu alt grubun küçük olmasından dolayı, bu verilerden kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin birinci basamak tedavisi

4 kür platin bazlı kemoterapiye karşı YERVOY'UN nivolumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonun araştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA2099LA)

3 haftada bir nivolumab 360 mg ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg'ın güvenliliği ve etkililiği, bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA2099LA) değerlendirilmiştir. Çalışmaya histolojik olarak teyit edilmiş skuamöz olmayan veya skuamöz Evre IV veya rekürren KHDAK (7^{inci} Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneğinin sınıflandırmasına göre), ECOG performans durumu 0 veya 1 olan ve daha önce hiçbir kanser tedavisi görmemiş (EGFR ve ALK inhibitörleri dahil) hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumlarına bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir.

EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları, aktif (tedavi edilmemiş) beyin metastazları, karsinomatöz menenjit, aktif otoimmün hastalık veya sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşullara sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedavi edilen beyin metastazları olan hastalar, kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik olarak başlangıç seviyesine dönmüşlerse ve kortikosteroidleri kesmişlerse veya günde < 10 mg prednizon eşdeğeri olan stabil veya azalan bir doz alıyorsa çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon histolojiye (skuamöze karşı skuamöz olmayan), tümör PD-L1 ekspresyon düzeyine ($\geq 1\%$ 'e karşı $< 1\%$) ve cinsiyete (erkek ve kadın) göre basamaklandırılmıştır.

Toplam 719 hasta, nivolumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY (n= 361) veya platin bazlı kemoterapi (n= 358) alacak şekilde randomize edilmiştir. Nivolumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY kolundaki hastalar, her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab ve 2 kür için her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg YERVOY almıştır. Kemoterapi kolundaki hastalara 4 kür boyunca her 3 haftada bir platin bazlı kemoterapi uygulanmıştır; skuamöz olmayan hastaların isteğe bağlı pemetrekset idame tedavisi almasına izin verilmiştir.

Platin bazlı kemoterapi skuamöz olmayan KHDAK için karboplatin (EAA 5 ya da 6) ve pemetrekset 500 mg/m² ya da sisplatin 75 mg/m² ve pemetrekset 500 mg/mm² veya skuamöz KHDAK için karboplatin (EAA 6) ve paklitaksel 200 mg/m² içermiştir.

Tedavi, hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar devam etmiştir. Hasta klinik olarak stabilse ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağladığı kabul edilirse, hastalığın ilerlemesinden sonra devam eden tedaviye izin verilmiştir. YERVOY'a atfedilen bir advers olay nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan hastaların nivolumab monoterapisine devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, çalışma tedavisinin ilk dozundan sonra ilk 12 ay boyunca 6 haftada bir, daha sonra hastalık progresyonuna veya çalışma tedavisi kesilene kadar her 12 haftada bir yapılmıştır.

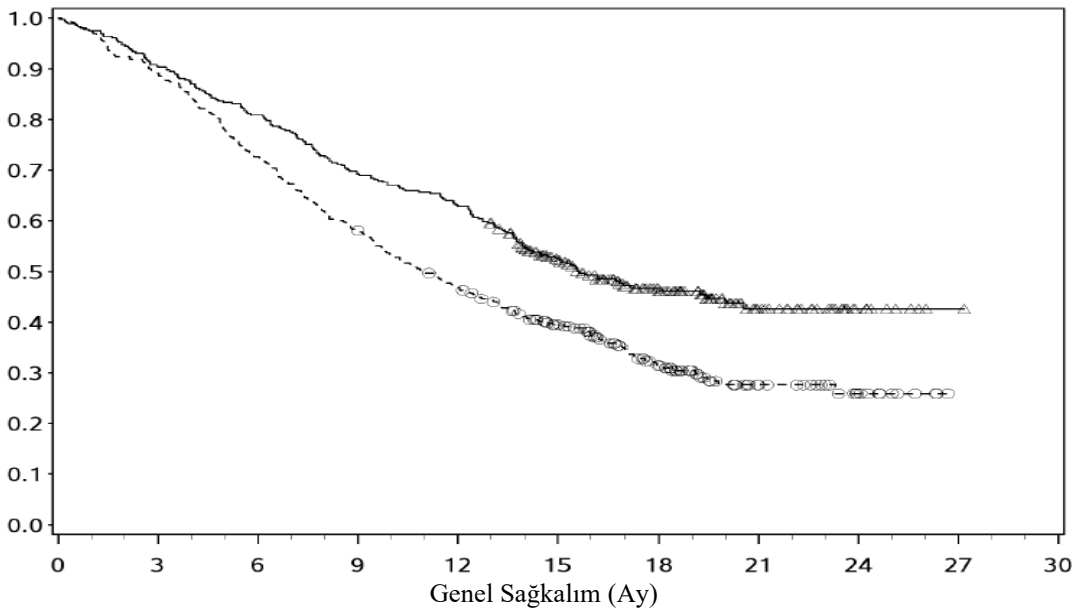
CA2099LA başlangıç özellikleri genel olarak tüm tedavi gruplarında dengelenmişti. Medyan yaş 65 (aralık: 26-86) olup, %51'i ≥ 65 yaşında ve %10'u ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%89) ve erkekti (%70). Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%31) veya 1 (%68) iken hastaların %57'sinde PD-L1 ≥ 1 ve %37'sinde PD-L1 < 1 idi, % 31'inde skuamöz ve %69'unda skuamöz olmayan histoloji vardı, %17'sinde beyin metastazı vardı ve %86'sı daha önce/halen sigara içiyordu. Hiçbir hasta daha önce immünoterapi almamıştır.

CA2099LA çalışmasının primer etkililik sonuç ölçümü OS idi. İlave etkililik sonlanım noktaları, BICR ile belirlenen ORR, PFS ve yanıt süresi idi.

Çalışma, 351 olay gözlemlendiğinde önceden belirlenmiş ara analizde tek başına platin bazlı kemoterapiye kıyasla nivolumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY koluna randomize edilen hastalarda OS, PFS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı bir yarar olduğunu göstermiştir (son analiz için planlanan olay sayısının %87'si). OS için minimum takip süresi 8,1 aydı.

Etkililik sonuçları Şekil 9'da (minimum 12,7 aylık takip ile güncellenmiş OS analizi) ve Tablo 11'de (minimum 8,1 aylık takip ile birincil analiz) gösterilmektedir. Tüm hastalar en az 12,7 ay takip edildikten sonra güncellenmiş bir etkililik analizi yapılmıştır (Bkz. Şekil 9). Bu analiz sırasında, OS için risk oranı 0,66 (%95 GA: 0,55-0,80) ve PFS için risk oranı 0,68 (%95 GA: 0,57-0,82) idi.

Şekil 9 OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA2099LA)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY + kemoterapi	361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Kemoterapi	358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—Δ— Nivolumab + YERVOY + kemoterapi (olaylar: 190/361), medyan ve %95 GA: 15,64 (13,93-19,98)

- - □ - - Kemoterapi (olaylar: 242/358), medyan ve %95 GA: 10,91 (9,46 – 12,55)

Tablo 11: Etkililik sonuçları (CA2099LA)

	nivolumab + YERVOY + kemoterapi (n = 361)	kemoterapi (n = 358)
Genel sağkalım		
Olaylar	156 (%43,2)	195 (%54,5)
Risk oranı (%96,71 GA) ^a		0,69 (0,55-0,87)
Basamaklandırılmış log- sıralı p- değeri ^b		0,0006
Medyan (ay) (%95 GA)	14,1 (13,24-16,16)	10,7 (9,46-12,45)
6 ayda oran (%95 GA)	80,9 (76,4-84,6)	72,3 (67,4-76,7)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	232 (%64,3)	249 (%69,6)
Risk oranı (%97,48 GA) ^a		0,70 (0,57-0,86)
Basamaklandırılmış log-sıralı p-değeri ^c		0,0001
Medyan (ay) ^d (%95 GA)	6,83 (5,55-7,66)	4,96 (4,27-5,55)
6 ayda oran (%95 GA)	51,7 (46,2-56,8)	35,9 (30,5-41,3)
Genel yanıt oranı^e (%95 GA)	136 (%37,7) (32,7-42,9)	90 (%25,1) (20,7-30)
Basamaklandırılmış CMH testi p-değeri ^f		0,0003
Tam yanıt (CR)	7 (%1,9)	3 (%0,8)
Kısmi yanıt (PR)	129 (%35,7)	87 (%24,3)
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (%95 GA) ^d	10,02 (8,21-3,01)	5,09 (4,34-7)
≥ 6 ay süre ile % ^g	74	41

^a Basamaklandırılmış Cox orantısal risk modeline dayanır.

^b Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,0329 ile karşılaştırılmıştır.

^c Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,0252 ile karşılaştırılmıştır.

^d Kaplan-Meier tahmini.

^e Tam veya kısmi yanıt verenlerin oranı, GA Clopper ve Pearson Yöntemine dayalıdır.

^f Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,025 ile karşılaştırılmıştır.

^g Kaplan-Meier yanıt süresi tahminlerine dayalıdır.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %28,8'i ve %41,1'i sistemik tedavi almıştır. Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %3,9 ve %27,9'u daha sonra immünoterapi (anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti-CTLA4 dahil) almıştır.

CA2099LA çalışmasında, kemoterapiye göre bir tanımlayıcı alt grup analizinde, nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY ile tedavi edilen skuamöz histolojiye sahip hastalarda (HR [%95 GA] 0,65 [0,46-0,93], n = 227) ve skuamöz olmayan histolojiye sahip hastalarda (HR [%95 GA] 0,72 [0,55-0,93], n = 492) OS yararı gösterilmiştir.

Tablo 12’de, önceden tanımlanmış alt grup analizlerinde tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 12: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları (CA2099LA)

	nivolumab + YERVOY + kemoterapi	kemoterapi	nivolumab + YERVOY + kemoterapi	Kemoterapi	nivolumab + YERVOY + kemoterapi	Kemoterapi	nivolumab + YERVOY + kemoterapi	kemoterapi
	PD-L1 < %1 (n = 264)		PD-L1 ≥ %1 (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% ile 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ %50 (n = 173)	
OS risk oranı (%95 GA)^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 risk oranı (%95 GA)^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

^aBasamaklandırılmamış Cox orantılı risk modeli.

CA2099LA çalışmasına ≥ 75 yaşında toplam 70 KHDAK hastası dahil edilmiştir (nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY kolundaki 37 hasta ve kemoterapi kolundaki 33 hasta). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye kıyasla nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY için OS’de 1,36 HR (%95 GA: 0,74-2,52) ve PFS’de 1,12 HR (%95 GA:0,64-1,96) gözlenmiştir. ORR, nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda %27 ve kemoterapi kolunda %15,2 idi. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastaların %43’ü, nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisini bırakmıştır. Bu hasta popülasyonunda nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY’un etkililik ve güvenlik verileri sınırlıdır.

Bir alt grup analizinde, daha önce hiç sigara içmemiş olan hastalarda kemoterapiye kıyasla nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY alan hastalarda azalan sağkalım yararı gözlenmiştir. Ancak düşük hasta sayısından dolayı bu verilerden kesin bir sonuç çıkarılamaz.

Malign plevral mezotelyoma

Kemoterapiye karşı nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY’un araştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA209743)

Her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 6 haftada bir 1 mg/kg YERVOY’un güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir (CA209743). Çalışma, histolojik olarak teyit edilmiş ve daha önce tedavi edilmemiş epitelioid veya epitelioid olmayan histolojiye sahip malign plevral mezotelyoma bulunan, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan ve ilk çalışma tedavisinden önceki 14 gün içinde palyatif radyoterapi uygulanmamış hastaları (18 yaş veya üzeri) içermiştir. Hastalar, tümör PD-L1 durumlarına bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir.

Primitif peritoneal, perikardiyal, testis veya tunika vajinalis mezotelyoması, interstisyel akciğer hastalığı, aktif otoimmün hastalığı, sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşullar ve beyin

metastazı olan hastalar (cerrahi olarak rezeke edilmedikçe veya stereotaksik radyoterapi ile tedavi edilmedikçe ve çalışmaya dahil edilmeden önceki 3 ay içinde herhangi bir gelişme olmadıkça) çalışmaya dahil edilmemiştir. Randomizasyon, histolojiye (epitelioide karşı sarkomatoid veya karışık histoloji alt tipleri) ve cinsiyete (erkek ve kadın) göre basamaklandırılmıştır.

Toplam 605 hasta, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY (n = 303) veya kemoterapi (n = 302) almak üzere randomize edilmiştir. Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolundaki hastalar, 2 yıla kadar 2 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 3mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg YERVOY almıştır. Kemoterapi kolundaki hastalar 6 küre kadar kemoterapi almıştır (her kür 21 gündü). Kemoterapi sisplatin 75 mg/m² ve pemetrekset 500 mg/m² veya karboplatin 5 EAA ve pemetrekset 500 mg/m² terapilerini içermiştir.

Tedavi, hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar devam etmiştir. Hasta klinik olarak stabilse ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağladığı kabul edilirse, hastalığın ilerlemesinden sonra tedaviye izin verilmiştir. YERVOY'a atfedilen bir advers reaksiyon nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan hastaların nivolumab monoterapisine devam etmesine izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, çalışma tedavisinin ilk dozundan sonra ilk 12 ay boyunca 6 haftada bir, daha sonra hastalık progresyonuna veya çalışma tedavisi kesilene kadar her 12 haftada bir yapılmıştır.

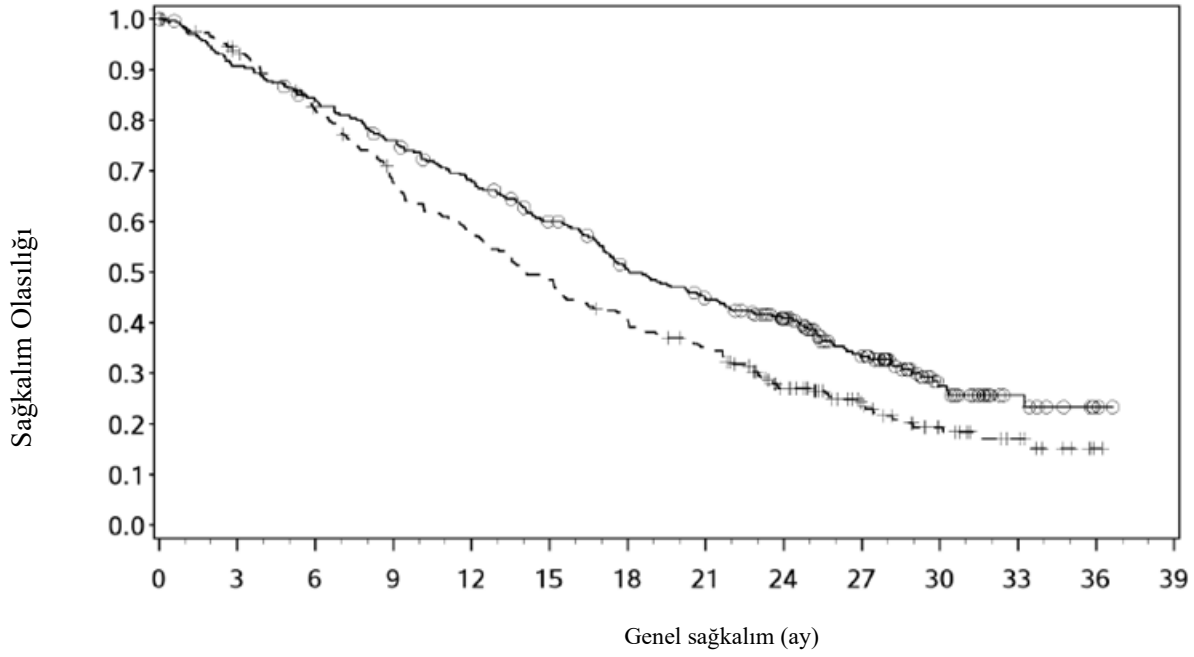
CA209743 başlangıç özellikleri genel olarak tüm tedavi gruplarında dengeliydi. Medyan yaş 69 (aralık: 25-89) olup, hastaların %72'si ≥ 65 ve %26'sı ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%85) ve erkekti (%77). Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%40) veya 1 (%60), hastaların %80'inde PD-L1 $\geq$ %1 ve hastaların %20'sinde PD-L1 $<$ %1 idi, %75'inde epiteloid ve %25'inde epiteloid olmayan histoloji mevcuttu.

CA209743 primer etkililik sonuç ölçümü OS idi. Kilit ikincil etkililik sonlanım noktaları, plevral mezotelyoma için modifiye RECIST kriterleri kullanılarak BICR ile belirlenen PFS, ORR ve yanıt süresiydi. Bu ikincil sonlanım noktaları için tanımlayıcı analizler Tablo 13'te sunulmuştur.

Çalışma, 419 olay gözlemlendiğinde (nihai analiz için planlanan olay sayısının %89'u) önceden belirlenmiş ara analizde kemoterapiye kıyasla nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY koluna randomize edilen hastalarda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. OS için minimum takip süresi 22 aydı.

Etkililik sonuçları Şekil 10 ve Tablo 13'te gösterilmektedir.

Şekil 10: OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209743)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

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

Kemoterapi

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

--o-- Nivolumab + YERVOY (olaylar: 200/303), medyan ve %95 GA: 18,07 (16,82-21,45)

---+-- Kemoterapi (olaylar: 219/302), medyan ve %95 GA: 14,09 (12,45-16,23)

Tablo 13: Etkililik sonuçları (CA209743)

	nivolumab + YERVOY (n = 303)	kemoterapi (n = 302)
Genel Sağkalım		
Olaylar	200 (%66)	219 (%73)
Risk oranı	0,74	
(%96,6 GA) ^a	(0,60-0,91)	
Basamaklandırılmış log-sıralı p- değeri ^b	0,002	
Medyan (ay) ^c	18,1	14,1
(%95 GA)	(16,8-21,5)	(12,5-16,2)
24 ayda oran (%95 GA) ^c	%41 (35,1-46,5)	%27 (21,9-32,4)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	218 (%72)	209 (%69)
Risk oranı	1,0	
(%95 GA) ^a	(0,82-1,21)	
Medyan (ay) ^c	6,8	7,2
(%95 GA)	(5,6-7,4)	(6,9-8,1)
Genel yanıt oranı	%40	%43
(%95 GA)	(34,1-45,4)	(37,1-48,5)
Tam yanıt (CR)	%1,7	0
Kısmi yanıt (PR)	%38	%43
Yanıt süresi		
Medyan (ay) ^c	11	6,7
(%95 GA)	(8,1-16,5)	(5,3-7,1)

^a Basamaklandırılmış Cox orantılı risk modeli.

^b p değeri, bu ara analiz için tahsis edilen 0,0345 alfa ile karşılaştırılır.

^c Kaplan-Meier tahmini.

Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %44,2 ve %40,7'si daha sonra sistemik tedavi almıştır. Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %3,3 ve %20,2'si daha sonra immünoterapi (anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti - CTLA - 4 dahil) almıştır.

Tablo 14'te, önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde histolojiye göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 14: Histolojiye göre etkililik sonuçları (CA209743)

	Epiteloid (n = 471)		Epiteloid olmayan (n = 134)	
	nivolumab +	kemoterapi (n = 235)	nivolumab +	kemoterapi (n = 67)
	YERVOY (n = 236)		YERVOY (n = 67)	
Genel sağkalım				
Olaylar	157	164	43	55
Risk oranı (%95 GA) ^a	0,85 (0,68- 1,06)		0,46 (0,31-0,70)	
Medyan (ay) (%95 GA)	18,73 (17,05-21,72)	16,23 (14,09-19,15)	16,89 (11,83-25,20)	8,80 (7,62-11,76)
24 ayda oran (%95 GA)	41,2 (34,7-47,6)	31,8 (25,7-38,1)	39,5 (27,5-51,2)	9,7 (3,8-18,9)
Progresyonsuz sağkalım				
Risk oranı (%95 GA) ^a	1,14 (0,92- 1,41)		0,58 (0,38-0,90)	
Medyan (ay) (%95 GA)	6,18 (5,49-7,03)	7,66 (7,03-8,31)	8,31 (3,84-11,01)	5,59 (5,13-7,16)
Genel yanıt oranı (%95 GA)^b	%38,6 (32,3-45,1)	%47,2 (40,7-53,8)	%43,3 (31,2-56)	%26,9 (16,8-39,1)
Yanıt süresi	8,44	6,83	24,02	4,21
Medyan (ay) (%95 GA) ^c	(7,16-14,59)	(5,59-7,13)	(8,31-NA)	(2,79-7,03)

^a Basamaklandırılmamış Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı.

^b Clopper ve Pearson yöntemine dayalı güven aralığı

^c Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan medyan

Tablo 15’te, önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde başlangıç tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 15: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları (CA209743)

	PD-L1 < %1 (n = 135)		PD-L1 ≥ %1 (n = 451)	
	YERVOY + nivolumab (n = 57)	kemoterapi (n = 78)	YERVOY + nivolumab (n = 232)	kemoterapi (n = 219)
Genel sağkalım				
Olaylar	40	58	150	157
Risk oranı (%95 GA) ^a	0,94 (0,62-1,40)		0,69 (0,55-0,87)	
Medyan (ay) (%95 GA) ^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)
24 ayda oran (%95 GA)	38,7 (25,9-51,3)	24,6 (15,5-35)	40,8 (34,3-47,2)	28,3 (22,1-34,7)
Progresyonsuz sağkalım				
Risk oranı (%95 GA) ^a	1,79 (1,21-2,64)		0,81 (0,64-1,01)	
Medyan (ay) (%95 GA) ^b	4,1 (2,7-5,6)	8,3 (7-11,1)	7 (5,8-8,5)	7,1 (6,2-7,6)
Genel yanıt oranı (%95 GA)^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 Basamaklandırılmamış Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı.

^b Kaplan- Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan medyan.

^c Clopper ve Pearson yöntemine dayalı güven aralığı.

CA209743 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 157 MPM hastası kaydedilmiştir (nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda 78 ve kemoterapi kolunda 79). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye kıyasla nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda OS'de 1,02'lik risk oranı (% 95 GA: 0,70-1,48) gözlenmiştir. Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY alan tüm hastalara kıyasla 75 yaş ve üstü hastalarda daha yüksek ciddi advers reaksiyon ve advers reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi bırakma oranı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Ancak, bu alt grup analizinin keşifsel doğası nedeniyle, kesin sonuçlara varılamaz.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

YERVOY terapötik bir protein olup, sadece intravenöz bir infüzyon olarak melanomun tedavisi için uygulanır. Dolayısıyla, YERVOY için emilim ve biyoyararlanım değerlendirmesi geçerli değildir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, YERVOY için aşağıdaki ortalama (yüzde varyasyon katsayısı) parametreler elde edilmiştir: kararlı durumdaki dağılım hacmi 7,47 L (%10,1) olmuştur. 3 mg/kg indüksiyon rejimi ile kararlı durumda elde edilen ortalama (yüzde varyasyon katsayısı) YERVOY C_{min} 19,4 mikrogram/mL (%74,6) olmuştur.

Biyotransformasyon:

YERVOY'un insanlarda metabolizmasını ve metabolik yollarını değerlendirmek üzere klinik farmakoloji çalışmaları yapılmamıştır. Terapötik proteinlerin çoğu gibi, YERVOY, karaciğer sitokromu P-450 (CYP) veya diğer metabolize edici enzimlerle metabolize olmaz ve inhibisyon ve indüksiyon bakımından CYP'ler veya diğer metabolize edici enzimler üzerinde herhangi bir etkiye sahip olma olasılığı yoktur. Dolayısıyla, YERVOY'un anlamlı metabolizma bazlı ilaç-ilaç etkileşimleri olması olasılığı yoktur.

YERVOY gibi monoklonal antikorlar, CYP'lerin veya taşıyıcıların aşağı regülasyonu ile CYP450 substratları olan ilaçların sistemik konsantrasyonlarındaki değişimler ve sitokinlerin salınımı yoluyla küçük moleküllerin farmakokinetiği ile etkileşime girebilir. CYP izozimleri (özellikle CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2E1) substratları (paklitaksel [175 mg/m²] ve DTIC [850 mg/m²]) ile potansiyel etkileşimi değerlendiren bir klinik çalışma (CA184078) yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, YERVOY için aşağıdaki ortalama (yüzde varyasyon katsayısı) parametreler elde edilmiştir: sistemik CL 16,8 mL/sa (%38,1) ve terminal yarılanma ömrü 15,4 gün (%34,4) olmuştur ve bunlar, insan monoklonal antikorlarının eliminasyonu ile uyumludur.

YERVOY CL'si, başlangıçta vücut ağırlığındaki artış ve laktat dehidrojenaz (LDH) arttıkça yükselmiştir; ancak, mg/kg bazında uygulama sonrasında, yükselmiş LDH veya vücut ağırlığı için doz ayarlaması gerekmez. CL yaş (aralık: 23-88 yaş), cinsiyet, eşzamanlı budesonid veya dakarbazin kullanımı, performans durumu, HLA-A2*0201 durumu, hafif karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, immünojenisite ve önceki anti-kanser tedavilerinden etkilenmemiştir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

YERVOY'un farmakokinetiği 0,3 ilâ 10 mg/kg arasında değişen indüksiyon dozlarını alan 3 haftada bir 4 doz uygulanmış 785 ileri evre melanom hastasında araştırılmıştır. YERVOY'un C_{maks}, C_{min} ve EAA incelenen doz aralığında doz ile orantılı bulunmuştur. Her 3 haftada bir tekrarlanan YERVOY dozlarında, klirens (CL) zamana göre değişmemiş olarak bulunmuş ve akümülyasyon indeksi 1,5 kat veya daha düşük olmak üzere belirgin olarak minimal bir sistemik akümülyasyon gözlenmiştir. Üçüncü doz ile YERVOY kararlı duruma ulaşmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İleri evre melanomlu 497 hastada yapılan maruziyet-yanıt analizine göre, OS önceki sistemik anti kanser tedavilerinden bağımsızdı ve daha yüksek YERVOY C_{minss} plazma konsantrasyonları ile birlikte artmıştır.

İrk:

Beyaz ırka ait olmayan etnik gruplarda yeterli veri bulunmadığından ırkın etkisi incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

YERVOY'un böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiğinin değerlendirilmesi için hiçbir kontrollü çalışma yapılmamıştır.

Metastatik melanomlu hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizinde, önceden mevcut hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği, YERVOY CL'sini etkilememiştir. Önceden mevcut ciddi böbrek yetmezliği ile klinik ve farmakokinetik veriler sınırlıdır; doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Metastatik melanomlu hastalarla yapılan klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizinde, önceden mevcut hafif karaciğer yetmezliği, YERVOY CL'sini etkilememiştir. Önceden mevcut hafif karaciğer yetmezliği ile klinik ve farmakokinetik veriler sınırlıdır; doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir. Klinik çalışmalarda önceden mevcut ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar tanımlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

YERVOY monoterapisi için faz 4, 2 yetişkin çalışmasından (N=521) ve 2 pediyatrik çalışmadan (N=44) 565 hastadan elde edilen mevcut birleştirilmiş verileri kullanan bir popülasyon FK analizine göre, artan başlangıç vücut ağırlığı ile YERVOY'un CL'si artmıştır. Yaş (2-87 yaş) YERVOY'un CL'si üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahip değildi. Tahmini geometrik ortalama CL, 12 yaşında ve daha büyük ila 18 yaşından küçük yaş arası adolesan hastalarda 8,72 mL/sa'dır. Adolesanlardaki maruziyet, aynı mg/kg dozunu alan yetişkinlerdeki maruziyetlerle karşılaştırılabilir. Yetişkinlerde ve pediyatrik popülasyondaki simülasyona göre, yetişkinlerde ve pediyatrik popülasyonda her 3 haftada bir önerilen 3 mg/kg dozunda karşılaştırılabilir maruziyet elde edilmiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY: YERVOY 1 mg/kg, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde uygulandığında, YERVOY CL'si %1,5 azalmış ve nivolumab CL'si %1 artmış olup, klinik açıdan ilgili kabul edilmemiştir. YERVOY 3 mg/kg, nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde uygulandığında, YERVOY CL'si %9 artmış ve nivolumab CL'si %29 artmış olup, klinik açıdan ilgili kabul edilmemiştir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, YERVOY CL'si anti-YERVOY antikorlarının varlığında %5,7 artmış ve nivolumab CL'si anti-nivolumab antikorlarının varlığında %20 artmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak ilgili kabul edilmemiştir.

Nivolumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde YERVOY:

6 haftada bir YERVOY 1 mg/kg 3 haftada bir nivolumab 360 mg ve 2 kür kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, YERVOY CL değeri yaklaşık %22 artmış ve nivolumab CL değeri yaklaşık %10 düşmüş ve bu düşüş klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Maymunlarda yapılan intravenöz dozların tekrarlandığı toksikoloji çalışmalarında YERVOY genelde iyi tolere edilmiştir. İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar nadiren (~3%) gözlemlenmiş ve kolit (tek bir ölüm vakası ile sonuçlanmıştır), dermatit ve infüzyon reaksiyonunu (muhtemelen yüksek enjeksiyon hızından kaynaklanan akut sitokin salımı nedeniyle) içermiştir. Bir çalışmada eşlik eden histopatolojik bulgular olmaksızın tiroid ve testislerin ağırlığında düşüş olduğu görülmüştür ve bu bulgunun klinik ilgisi bilinmemektedir.

YERVOY'un prenatal ve postnatal gelişimdeki etkileri sinomolgus maymunlarında yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Hamile maymunlar, doğuma kadar ilk trimesterde organogenezin başlangıcından itibaren 3 haftada bir, klinik 3 mg/kg YERVOY dozu ile ilişkili olanlara benzer veya onlardan yüksek maruziyet (EAA) düzeylerinde YERVOY almışlardır. Hamileliğin ilk iki trimesteri sırasında üreme üzerinde tedavi ilişkili hiçbir yan etki tespit edilmemiştir. Üçüncü trimesterden başlayarak, her iki YERVOY grubundaki kürtaj, ölü doğum, prematüre doğum (ve bununla ilişkili

olarak düşük doğum ağırlığı) ve bebek mortalitesi insidansı kontrol hayvanlarına göre daha yüksek olmuştur; bu bulguların doza bağlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ana rahminde YERVOY'a maruz kalan 2 bebeğin ürogenital sisteminde harici ve viseral gelişimsel anomaliler tespit edilmiştir. Bir dişi bebekte sol böbrekte ve üreterde tek taraflı böbrek agenezisi ve bir erkek bebekte imperforat üretra ve bununla ilişkili üriner obstrüksiyon ve subkütan skrotal ödem görülmüştür. Bu malformasyonların tedavi ile ilişkisi açık değildir.

YERVOY'un mutajenik ve karsinojenik potansiyelini değerlendirecek çalışma yapılmamıştır. Fertilite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tris hidroklorür (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propanediol hidroklorür)
Sodyum klorür
Mannitol (E421)
Pentetik asit (dietilenetriaminepentaasetik asit)
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Açıldıktan sonra:

İnfüzyon solüsyonu: mikrobiyolojik bakış açısından, bir kere açıldıktan sonra, tıbbi ürünün infüzyonu ya da dilüsyonu ve infüzyonu hemen yapılmalıdır. İnfüzyon solüsyonu (dilüe edilmiş ya da edilmemiş) açıldıktan sonra hemen kullanılmazsa 2°-8°C'de buzdolabında ya da 25'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saate kadar saklanabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 -8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün ilk açılışından veya dilüe edilmesinden sonraki saklama şartları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

Tıpalı (butil lastik kaplanmış) ve “flip off” mühürlü (alüminyum) bir flakonda (Tip I cam) 40 mL konsantre. 1'lik ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlama aşaması, özellikle asepsi ile ilgili olarak iyi uygulamalara ilişkin kurallara uygun olarak eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Dozun hesaplanması:

YERVOY monoterapisi veya nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY:

Hasta için reçete edilen doz mg/kg cinsinden verilir. Reçete edilen bu doza dayanılarak uygulanacak toplam doz hesaplanır. Hastaya tam doz uygulanabilmesi için birden fazla YERVOY konsantresi flakonu gerekli olabilir.

- Her bir 10 mL'lik YERVOY konsantresi flakonu 50 mg ipilimumab, her bir 40 mL'lik flakon ise 200 mg ipilimumab içermektedir.
- mg olarak toplam ipilimumab dozu = kg olarak hastanın ağırlığı x mg/kg olarak reçete edilen doz.
- Dozun hazırlanması için YERVOY konsantresinin hacmi (mL) = 5'e bölünmüş olarak, toplam doz (mg) (YERVOY konsantresinin dozu 5 mg/mL'dir).

İnfüzyonun hazırlanması:

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır. YERVOY, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

- Seyreltme yapılmaksızın uygun bir steril enjektör kullanılarak bir infüzyon kabına aktarıldıktan sonra;
- veya
- Orijinal konsantre hacminin 5 katına kadar seyreltme yapıldıktan sonra (1 hacim konsantreye 4 hacim seyreltici). Nihai konsantrasyon 1 ila 4 mg/mL arasında olmalıdır. YERVOY konsantresinin seyreltilmesi için aşağıdakiler kullanılabilir:
- 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya,
- 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1:

- Uygun sayıda YERVOY flakonu yaklaşık 5 dakika kadar oda sıcaklığında bekletilir.
- YERVOY konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. YERVOY konsantresi, hafif (az miktarda) partikül içerebilen, berrak ila hafif opak renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Alışılmadık miktarda partikül veya renk bozukluğu belirtisi varsa konsantre kullanılmamalıdır.
- Uygun steril bir enjektör kullanılarak gerekli hacimde YERVOY konsantresi alınır.

AŞAMA 2:

- Konsantre, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da intravenöz torbaya (PVC veya PVC olmayan) aktarılır.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlama kolaylığı için, konsantre ayrıca uygun hacimde sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi içeren kullanıma hazır torbaya doğrudan aktarılabilir. Elinizde döndürülerek infüzyon hafifçe karıştırılır.

Uygulama:

YERVOY infüzyonu, intravenöz “puşe” veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

YERVOY infüzyonu, 30 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır.

YERVOY infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için ayrı bir infüzyon hattı kullanılır.

Bir infüzyon seti ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtre kullanılır (por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre).

YERVOY infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC infüzyon setleri
- Polietersülfon (0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre) ve naylon (0,2 mikrometre) in-line filtreler

İnfüzyon sonunda 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile hat yıkanır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer – İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496
e-mail: ruhsat@bms.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/481

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 05.06.2014

Ruhsat Yenileme Tarihi: 21.06.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ