

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YERVOY 50 mg/10 mL IV infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İpilimumab 5 mg/mL

10 mL'lik bir flakon 50 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 ve 65 yaş ve altındaki ileri evre renal hücreli karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

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 90 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 ipilimumabnivolumab 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 monoterapisi fazı takip eder. 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

	Kombinasyon fazı, 4 doz döngüsü boyunca her 3 haftada bir	Monoterapi fazı
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	90 dakika boyunca 3 mg/kg	

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

Önerilen doz; ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 mg/kg nivolumab 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 monoterapisi 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 dögüsü 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	-

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi, klinik yarar gözleendiği sürece ya da hasta artık tedaviyi tolere edemeyene dek dört doz olarak kombine halde kullanılmaya devam edilmelidir. Atipik yanıtlar (yani ilk birkaç ay içinde tümörün boyutunda başlangıca göre geçici bir artış veya küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörün küçülmesi) gözlenmiştir. 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 immün 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

İmmün 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 güvenilirlik 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. İmmün ilişkili advers reaksiyonların yönetimi için rehber Bölüm 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 3A YERVOY'un tamamen bırakılması gereken durumlar	
Aşağıdaki advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda YERVOY tamamen kesilir. Bu advers reaksiyonların tedavisinde ayrıca, immün sistem ile ilgili olduğu kanıtlanırsa veya bundan şüphelenilirse yüksek dozda sistemik kortikosteroidin kullanılması da gerekebilir (detaylı tedavi bilgisi için bölüm 4.4'e bakın)	
Ciddi veya yaşamı tehdit edici 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 kızarıklıklar (Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz dahil) veya günlük aktiviteleri etkileyen ya da tıbbî müdahale gerektiren ciddi yaygın kaşıntı	Derece 4 kızarıklık 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)	≥ Derece 3 immün sistem ile ilgili reaksiyonlar ^c ≥ Derece 2 topikal immünoşüpresif tedaviye yanıt vermeyen immün ilişkili göz rahatsızlıkları

^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 YERVOY dozlarının atlanması gereken durumlar	
Aşağıdaki immün sistem ile ilgili advers reaksiyonların görüldüğü hastaların YERVOY dozları^a atlanır. Detaylı tedavi bilgisi bölüm 4.4'te verilmiştir.	
Hafif ila orta şiddette immün ilişkili advers reaksiyonlar	Aksiyon
Gastrointestinal: Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen, uzun süren (5-7 gün) veya nükseden orta şiddette diyare veya kolit	<ol style="list-style-type: none"> 1. Advers reaksiyon düzeliş Derece 1 veya Derece 0'a (ya da başlangıçtaki durumuna) gelene kadar doza ara verilir. 2. Eğer düzelişse, tedaviye devam edilir^d. 3. Eğer düzelmezse, düzeleneye 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 kızarıklıkları 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 tirodit gibi şiddetli advers reaksiyonlar	
Nörolojik: Orta şiddette (Derece 2) ^b açıklanamayan motor nöropati, kas zayıflığı veya duyuşsal nöropati (4 günden uzun süren)	
Orta şiddetteki diğer advers reaksiyonlar^c	

^a YERVOY dozunun azaltılması önerilmez.

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

^c İmmün ilişkili olduğu düşünölen 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

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
İmmün 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.
İmmün 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.
İmmün 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.
İmmün 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.
İmmün 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.
İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları	Derece 3 döküntü	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.

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

Not: Toksikite 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 immün ilişkili miyokarditi bulunan hastalarda nivolumab tedavisi ile kombinasyon halinde ipilimumaba 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 doza bağlı olarak 30 ya da 90 dakikadır.

YERVOY dilüe 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 push veya bolus enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, nivolumab aynı gün içerisinde YERVOY'dan önce 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.

Geriyatrik 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

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY

YERVOY, kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce nivolumabın 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 tedavisininin 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 immün 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.

İmmün ilişkili reaksiyonlar

YERVOY, etki mekanizmasına bağlı olabilen artmış veya aşırı immün aktivite sonucu ortaya çıkan enflamatuvar advers reaksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (immün ilişkili advers reaksiyonlar). Ciddi veya yaşamı tehdit edici olabilen immün ilişkili advers reaksiyonlar, gastrointestinal, karaciğer, deri,

sinir, endokrin veya diğer organ sistemlerini içerebilmektedir. Çoğu immün ilişkili advers reaksiyonlar indüksiyon döneminde görülmüş olsa bile, son YERVOY dozu uygulandıktan aylar sonra ortaya çıkanlar da bildirilmiştir. Farklı bir etiyojoloji 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.

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

Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için, etiyojolojiyi 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 immünoşüpresyon 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 immünoşüpresif tedavi eklenmelidir.

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

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

İmmün ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

YERVOY immün 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) immün ilişkili gastrointestinal reaksiyonlar, tedaviye başladıktan sonra ortanca 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 ortanca süre 4 haftadır (aralık: 0,6 ilâ 22 hafta). Hastalar immün 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 immün ilişkili kolit ülserasyon ile birlikte veya ülserasyon olmadan mukoza enflamasyonu ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası, kortikosteroidlere dirençli immün ilişkili kolit hastalarında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Diyarenin ya da kolitin ortaya çıkması durumunda enfeksiyöz ya da farklı etiyojilerinin 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 prednison 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 metilprednisolon 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) kortikosteroide dirençli immün ilişkili kolitte kortikosteroid rejimine alternatif bir immünoşüpresif 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.)

İmmün 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 ila 2 mg/kg/gün metilprednisolon eşdeğer dozda kortikosteroid başlanmalıdır.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile gözlenen Derece 3 diyare veya kolit, tedavinin kalıcı olarak kesilmesini ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednisolon 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 metilprednisolon 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 metilprednisolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün 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.

İmmün ilişkili hepatotoksisite

YERVOY monoterapisi

YERVOY ciddi immün 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) immün ilişkili hepatotoksisite, tedaviye başlandıktan 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 immün 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 düzeleneye kadar gözlemlenmelidir. İmmün 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 düzeleneye 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 metilprednisolon 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 arttırılıp 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 arttırılarak 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.

İmmün 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 immün 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 kızarıklık 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 kızarıklık ve kaşıntı şiddetine göre yönetilmelidir. Hafif ilâ orta şiddette (Derece 1 veya 2) kızarıklık 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 kızarıklık veya kaşıntı vakalarında oral kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (ör. günde bir kere 1 mg/kg prednison ya da eşdeğeri).

Ciddi (Derece 3) kızarıklık 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) kızarıklık 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 metilprednisolon) başlatılmalıdır. Kızarıklık 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).

İmmün ilişkili nörolojik reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

YERVOY immün 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 duyuşsal 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 (duyuşsal ya da duyuşsal 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) duyuşsal nöropatisi olan hastalarda YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Hastalar kurumun duyuşsal nöropatiye yönelik yönetim rehberleri doğrultusunda tedavi edilmeli ve derhal intravenöz kortikosteroidlere (ör. 2 mg/kg/gün metilprednisolon) başlanmalıdır.

Progresif motor nöropati bulguları immün 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).

İmmün 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.

İmmün ilişkili endokrinopati

YERVOY monoterapisi

YERVOY endokrin sistem organlarında enflamasyona neden olabilir; hipofizit, hipopituitarizm, adrenal yetmezlik ve hipotiroidizm (bkz. Bölüm 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) immün ilişkili endokrinopatinin görülmesi tedaviye başlandıktan 7 ilâ yaklaşık 20 hafta sonrasında olmuştur. Klinik çalışmalarda gözlenen immün 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 pitüiter görüntüleme ya da endokrin fonksiyon laboratuvar testleri anormale, etkilenen bezin enflamasyonunu tedavi etmek amacıyla kısa bir süre için yüksek dozda kortikosteroid tedavisi (ör. 6 saatte bir 4 mg deksametason 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.

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 (hipopituitarizm 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 immün 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 hipofiz 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) hipofiz 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.

İmmün ilişkili diğer advers reaksiyonlar

YERVOY monoterapisi

MDX010-20'de 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalarda immün ilişkili olduğundan şüphe edilen aşağıdaki advers reaksiyonlar da 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 ve seröz retina dekolmanı ve infektif olmayan sistit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 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 lenfositik (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 immün ilişkili advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY ile tedavi edilen hastaların %1'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 ve rabdomiyoliz. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ve seröz retina dekolmanı vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). YERVOY ilişkili oküler enflamasyonları olan hastalarda geçici görme kaybı bildirilmiştir.

Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için etiyojolojiyi 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 immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlanması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kalıcı olarak kesilmelidir.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi ile bazıları ölümcül olan nadir 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 kardiyo-pulmoner 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 kardiyojoloji 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 pediyatrik 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 pediyatrik 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 monoterapisi arasında 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 ya da 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.

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-hücresi 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 × ÜNL) ve bilirubin (total bilirubin > 3 × 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-ilaç 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 immün ilişkili advers reaksiyonların tedavi edilmesi için YERVOY'a başlandıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünoşüpresanlar kullanılabilir. YERVOY tedavisine başlandıktan 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 (immün 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, kızarıklık, 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 immün 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 olmayan:	Sepsis ^b , septik şok ^b , üriner sistem enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu
(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
Yaygın olmayan:	Hemolitik anemi ^b , trombositopeni, eozinofili, nütropeni
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

Yaygın olmayan:	Hiponatremi, alkaloz, hipofosfatemi, tümör lizis sendromu, hipokalsemi ^d
Psikiyatrik hastalıkları	
Yaygın:	Konfüzyonal durum
Yaygın olmayan:	Mental durum değişiklikleri, depresyon, azalan libido
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Periferik duyuşal nöropati, sersemlik, baş ağrısı, letarji
Yaygın olmayan:	Guillain-Barré sendromu ^{b,c} , menenjit (aseptik), otoimmün santral nöropati (ensefalit) ^d , senkop, kranial nöropati, beyin ödemi, periferik nöropati, ataksi, tremor, myoklonus, dizartri,
Seyrek:	Myastenia gravis ^d
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görüş, göz ağrısı
Yaygın olmayan:	Uveitis ^c , vitröz 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 olmayan:	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
Yaygın olmayan:	Solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu ^b , akciğer infiltrasyonu, pulmoner ödem, pnömoni, alerjik rinit
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın:	Diyare ^c , bulantı, kusma,
Yaygın:	Gastrointestinal hemoraji, kolit ^{b,c} , konstipasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, karın ağrısı, mukoza enflamasyonu ^d
Yaygın olmayan:	Gastrointestinal perforasyon ^{b,c} , kalın bağırsak perforasyonu ^{b,c} , intestinal perforasyon ^{b,c} , peritonit ^b , gastroenterit, divertikülit, pankreatit, enterokolit, gastrik ülser, kalın bağırsak ülseri, stomatit, özofajit, ileus ^d
Seyrek:	Proktit ^d
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 , psoriazis ^d , Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonları (DRESS) ^d
Bilinmiyor:	Pemfigoid
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, kas ve iskelet ağrısı ^f , kas spazmları
Yaygın olmayan:	Polimiyalji romatika, miyosit ^d , artrit, kas güçsüzlüğü ^d
Seyrek:	Polimiyozit ^d
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Böbrek yetmezliği ^b , glomerulonefrit ^c , otoimmün nefrit ^d , renal tübüler asidoz, hematüri ^d , noninfektif sistit ^d
Seyrek:	Proteinüri ^d
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Amenore
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok yaygın:	Yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, pireksi
Yaygın:	Titremeler, asteni, ödem, ağrı, 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, kilo kaybı
Yaygın olmayan:	Artan gamma-glutamilttransferaz ^d , kanda kreatinin yükselmesi, kanda tiroid stimulan hormonun yükselmesi, kanda kortizol azalması, kanda kortikotropin azalması, lipazın yükselmesi ^c , 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

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.

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 güvenlilik profili ileri evre melanom tedavisi gören hastalarda YERVOY için belirlenen güvenlilik profili ile uyumludur.

Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY (bkz. Bölüm 4.2)

a) Güvenlilik profilinin özeti

YERVOY, nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce nivolumabın Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız. Nivolumab tedavisi ile ilgili uyarılar ve önlemlere ilişkin ek bilgiler için lütfen nivolumab KÜB'üne bakınız.

Melanom

Melanomda nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg için (n = 448) birleştirilmiş veri setinde minimum takip süresi 6 ay ila 28 ay arasında değişmekte olup, en yaygın ($\geq 10\%$) advers reaksiyonlar döküntü (%52), yorgunluk (%46), diyare (%43), kaşıntı (%36), bulantı (%26), pireksi (%19), iştah kaybı (%16), hipotiroidizm (%16), kolit (%15), kusma (%14), artralji (%13), karın ağrısı (%13), baş ağrısı (%11) ve dispne (%10) olmuştur. Advers reaksiyonların büyük çoğunluğu hafif ila orta şiddetteydi (Derece 1 ya da 2).

CA209067'de nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastaların 154/313'ünde (%49) Derece 3 ya da 4 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı kombinasyon fazının başlangıcında olmuştur. Tek ajanlı fazda tedavisi devam eden 147 hastadan 47'si (%32) tek ajan fazında en az bir kez Derece 3 ya da 4 advers reaksiyon deneyimlemiştir. CA209067 çalışmasından minimum 60 aylık takip ile yeni güvenlilik sinyalleri tanımlanmamıştır.

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

RHK'de 3 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 1 mg/kg YERVOY için (n = 547) birleştirilmiş veri setinde minimum takip süresi 17,5 ay olup, en yaygın ($\geq 10\%$) advers reaksiyonlar yorgunluk (%48), döküntü (%34), kaşıntı (%28), diyare (%27), bulantı (%20), hipotiroidizm (%16), kas iskelet ağrısı (%15), artralji (%14), iştah kaybı (%14), pireksi (%14), kusma (%11), hipertiroidizm (%11) olmuştur. Advers reaksiyonlarının çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu gözlenmiştir (Derece 1 ya da 2).

CA209214'te 3 mg/kg nivolumab ile kombinasyon halinde 1 mg/kg YERVOY ile tedavi edilen hastaların 169/547'sinde (%31) Derece 3 ya da 4 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı kombinasyon fazının başlangıcında olmuştur. Tek ajanlı fazda tedavi devam eden 382 hastadan 144'ü (%38) tek ajan fazında en az bir kez derece 3 ya da 4 advers reaksiyon deneyimlemiştir.

b) Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Melanomda nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalar (n=448), RHK'de nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar (n=547), için birleştirilmiş veri setinde 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 ($\geq 1/100$ 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 (mevcut pazarlama sonrası verilerden hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan şiddet derecesine göre listelenmiştir.

Tablo 5: Nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY alan hastalarda görülen advers reaksiyonlar

	Melanomda Nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg*	RHK'de Nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Yaygın	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, konjonktivit
Yaygın olmayan	Bronşit	Bronşit, aseptik menenjit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Yaygın	Eozinofili	
Yaygın olmayan		Eozinofili
Bilinmiyor	Hemofagositik lenfohistiyositoz ^h	Hemofagositik lenfohistiyositoz ^h
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın	İnfüzyon ilişkili reaksiyon, aşırı duyarlılık	İnfüzyon ilişkili reaksiyon, aşırı duyarlılık
Yaygın olmayan	Sarkoidoz	
Bilinmiyor	Solid organ nakli reddi ^h	
Endokrin hastalıkları		
Çok yaygın	Hipotiroidizm	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Yaygın	Adrenal yetmezlik, hipopituitarizm, hipofizit, hipertiroidizm, tiroidit	Adrenal yetmezlik ^c , hipofizit ^c , tiroidit, diabetes mellitus ^c
Yaygın olmayan	Diyabetik ketoasidoz ^c , diabetes mellitus ^c	Diyabetik ketoasidoz ^c , hipopituitarizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	İştah kaybı	İştah kaybı
Yaygın	Dehidratasyon	Dehidratasyon
Yaygın olmayan		Metabolik asidoz
Bilinmiyor	Tümör lizis sendromu ⁱ	
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı	
Yaygın	Periferik nöropati, sersemlik	Baş ağrısı, periferik nöropati, sersemlik
Yaygın olmayan	Guillain-Barré sendromu, polinöropati, nevrit, peroneal sinir felci, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezi dahil), ^e ensefalit ^c	Polinöropati, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezi dahil), myastenia gravis ^c
Göz hastalıkları		
Yaygın	Üveit, bulanık görme	Bulanık görme
Yaygın olmayan		Üveit
Bilinmiyor	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^h	
Seyrek	Seröz retina detaşmanıda kolmanı	Seröz retina detaşmanıda kolmanı
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın	Taşikardi	Taşikardi
Yaygın olmayan	Aritmi (ventriküler aritmi dahil) ^{a,d} , atriyal fibrilasyon, ^a miyokardit ^{a,f}	Aritmi (ventriküler aritmi dahil), miyokardit ^c
Bilinmiyor	Perikardiyal bozukluklar ^j	
Vasküler hastalıklar		
Yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Çok yaygın	Dispne	
Yaygın	Pnömonit ^{a,c} , pulmoner embolizm ^a , öksürük	Pnömonit, dispne, plevral efüzyon, öksürük
Yaygın olmayan	Plevral efüzyon	
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Kolit ^a , diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı	Diyare, kusma, bulantı

Yaygın	Stomatit, pankreatit, kabızlık, ağız kuruluğu	Kolit, stomatit, pankreatit, abdominal ağrı, kabızlık, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	İntestinal perforasyon ^a , gastrit, duodenit	Gastrit
Hepato-bilier hastalıklar		
Yaygın	^a Hepatit ^c	Hepatit ^c
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Döküntü ^{bc} , kaşıntı	Döküntü ^c , kaşıntı
Yaygın	Vitiligo, kuru cilt, eritem, alopesi, ürtiker	Kuru cilt, eritem, ürtiker
Yaygın olmayan	Psoriazis	Stevens-Johnson sendromu, vitiligo, eritema multiforme, alopesi, psoriazis
Seyrek	Toksik epidermal nekroliz ^{a,f} , Stevens-Johnson sendromu ^f	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	^e Artralji	Kas iskelet ağrısı ^g , artralji
Yaygın	Kas iskelet ağrısı ^g	Artrit, kas spazmları, kas zayıflığı
Yaygın olmayan	Spondiloartropati, Sjögren sendromu, artrit, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^{a, c} , rabdomiyoliz ^{a,f}	Polimiyalji romatika, miyozit (polimiyozit dahil), rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar hastalıkları		
Yaygın	Renal yetmezlik (akut böbrek hasarı dahil) ^{a, c}	Renal yetmezlik (akut böbrek hasarı dahil) ^c
Yaygın olmayan	Tübülointerstisyel nefrit, noninfektif sistit ⁱ	Tübülointerstisyel nefrit, noninfektif sistit ⁱ
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Yorgunluk, pireksi	Yorgunluk, pireksi
Yaygın	Ödem (periferik ödem dahil), ağrı	Ödem (periferik ödem dahil), ağrı, göğüs ağrısı, üşüme
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı	
Araştırmalar^b		
Çok yaygın	AST artışı, ALT artışı, total bilirubin artışı, alkalin fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, kreatinin artışı, ^a hiperglisemi ^c , hipoglisemi, lenfopeni, lökopeni, ^a nötropeni, trombositopeni, anemi, hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi	AST artışı, ALT artışı, total bilirubin artışı, alkalin fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, kreatinin artışı, hiperglisemi ^c , hipoglisemi, lenfopeni, lökopeni, ^a nötropeni ^c , trombositopeni, anemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi
Yaygın	Hiperkalsemi, hiperkalemi, hipernatremi, kilo kaybı	Hiperkalemi, hipernatremi, kilo kaybı

* Melanomda ilk 4 doz için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisini takiben nivolumab monoterapisi

**RHK'de ilk 4 doz için nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisini takiben nivolumab monoterapisi.

^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 Tamamlanmış ya da devam etmekte olan klinik çalışmalarda yaşamı tehdit eden vakalar bildirilmiştir.

^d CTLA4/BRAF inhibitörü sonrası metastatik melanom popülasyonunda kemoterapi grubuna kıyasla nivolumab grubunda nedenselliğe bağlı olmaksızın kardiyak bozukluk sistem organ sınıfı advers olaylarının sıklığı daha yüksekti. Her 100 hasta maruziyet yılında insidans oranı 0 karşısında 9,3'tü, ciddi kardiyak olaylar araştırmacının seçtiği grupta 0 iken nivolumab grubundaki hastaların %4,9'u tarafından bildirilmiştir. Kardiyak advers olaylarının sıklığı önceden tedavi görmemiş popülasyonunda metastatik melanomda dakarbazin grubuna kıyasla nivolumab grubunda daha düşüktü. Bunların tümü aritmi dışında (atriyal fibrilasyon, taşikardi ve ventriküler aritmi) araştırmacılar tarafından nivolumabla ilişkili değerlendirilmemiştir.

^{b-c} Döküntü; makulopapuler döküntü, eritematöz döküntü, pruritik döküntü, foliküler döküntü, makuler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, veziküler döküntü, yaygın döküntü, eksfoliatif döküntü, dermatit, akneli dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, eksfoliatif dermatit, psöriyaziform dermatit, ilaç erüpsiyonunu ve pemfigoidi kapsayan kompozit bir terimdir.

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

^{e-g} Kas iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.

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

ⁱ Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda bildirilmiştir.

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

Seçilen advers reaksiyonların 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, immün ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. İmmün ilişkili advers reaksiyonlar çoğu vakada uygun tıbbi tedaviyle çözülmüştür. Nivolumab monoterapisi alanlara kıyasla nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY alan hastaların daha yüksek bölümünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. Tablo 6'da nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY tedavisi kalıcı olarak kesilen immün 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: Doz rejimine göre tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açan ya da yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar

	Melanom'da nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg %	RHK'de nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg %
Tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açan immün ilişkili advers reaksiyonlar		
Pnömonit	2	2,2
Kolit	16	4
Hepatit	9	4,4
Nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	1,1	1,3
Endokrinopatiler	2,7	2,9
Deri	0,9	1,5
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	0	0
Yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlara,b		
Pnömonit	63	59
Kolit	46	26
Hepatit	46	35
Nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	17	27
Endokrinopatiler	27	25
Deri	7	7
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	6	9

^a en az 40 mg günlük prednizon eşdeğerleri

^b sıklık, immün ilişkili advers reaksiyon yaşayan hasta sayısına dayanmaktadır

İmmün sistem ile ilgili gastrointestinal reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immün 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) immün 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 immün ilişkili kolit, ülserasyon ile veya olmaksızın mukozal enflamasyon ve lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon bulgusu ile ilişkilendirilmiştir.

İmmün ilişkili kolit

Melanomda nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, diyare ya da kolit insidansı %46,7 idi (209/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %13,6 (61/448), %15,8 (71/448) ve %0,4'ünde (2/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortalama süre 1,2 aydı (aralık: 0-

22,6). 186 hastada (%89,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşmenin ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca süre 3 hafta olmuştur (aralık: 0,1-159,4⁺).

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, diyare ya da kolit insidansı %28,2 idi (154/547). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %10,4 (57/547) ve %4,9'unda (27/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 4 veya Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortanca süre 1,2 aydı (aralık: 0-24,7). 140 hastada (%91,5) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşmenin ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca süre 2,4 hafta olmuştur (aralık: 0,1-103,1⁺).

İmmün ilişkili pnömonit

Melanomda, nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit insidansı %7,8 (35/448) idi. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %4,7'sinde (21/448), %1,1'inde (5/448) ve %0,2'sinde (1/448) bildirilmiştir. Derece 3 pnömonit vakalarından biri ölümcül sonuçla 11 gün içerisinde kötüleşmiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortanca süre 2,6 aydı (aralık: 0,7-12,6). 33 hastada (%94,3) iyileşme görülmüş olup, iyileşmenin ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca sürenin 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,3-35,1).

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit insidansı %6,2 (34/547) idi. Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla %3,1'inde (17/547) ve %1,1'inde (6/547) bildirilmiştir. Bu çalışmada Derece 4 ya da 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortanca süre 2,6 aydı (aralık: 0,25-20,6). 31 hastada (%91,2) iyileşme görülmüş olup, iyileşmenin ortaya çıkmasına kadar geçen ortanca sürenin 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,7-85,9⁺).

İmmün ilişkili hepatotoksisite

YERVOY, ciddi immün 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) immün 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, immün 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, immün ilişkili hepatotoksisite, 3 mg/kg YERVOY monoterapisi alan hastalara kıyasla daha sık olarak meydana gelmiştir.

Nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %29,5'ti (132/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %6,7 (30/448), %15,4 (69/448), ve %1,8'inde (8/448) bildirilmiştir. Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortanca süre 1,5 aydı (aralık: 0-30,1). 124 hastada (%93,9) iyileşme görülmüş olup, iyileşmeye kadar geçen ortanca sürenin 5,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-106,9).

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %18,5'ti (101/547). Derece 2, Derece

3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %4,8 (26/547), %6,6 (36/547) ve %1,6'sında (9/547) bildirilmiştir. Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortalama süre 2 aydır (aralık: 0,4-26,8). 86 hastada (%85,1) iyileşme görülmüş olup, iyileşmeye kadar geçen ortalama sürenin 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1⁺-82,9⁺).

İmmün ilişkili advers deri reaksiyonları

YERVOY, immün 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 vermektedir. Orta ila şiddetli veya ölümcül (Derece 2 – 5) advers deri reaksiyonlarının başlamasına kadar geçen ortalama süre, tedavinin başlangıcından itibaren 3 haftadır (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 haftadır (aralık 0,6 – 29 hafta).

Melanomda, nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, döküntü insidansı %65'tir (291/448). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %20,3 (91/448), %7,6'sında (34/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 4 ve 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların ortaya çıkışına kadar geçen ortalama süre 0,5 aydır (aralık: 0-19,4). İyileşme 191 hastada (%65,9) görülmüş olup ortalama iyileşme süresi 11,4 hafta olmuştur (aralık: 0,1-150,1⁺). Bazıları ölümle sonuçlanan seyrek SJS ve TEN vakaları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, döküntü insidansı %48,8'tir (267/547). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %13,7 (75/547), %3,7'sinde (20/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 4 ve 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların ortaya çıkışına kadar geçen ortalama süre 0,9 aydır (aralık: 0-17,9). İyileşme 192 hastada (%72,2) görülmüş olup ortalama iyileşme süresi 11,6 hafta olmuştur (aralık: 0,1-126,7⁺).

İmmün ilişkili nörolojik reaksiyonlar

YERVOY, ciddi immün 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.

İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Melanomda, nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, nefrit ya da renal fonksiyon bozukluğu insidansı %5,1'di (23/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %1,6 (7/448), %0,9 (4/448) ve %0,7'sinde (3/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların ortaya çıkışına kadar geçen ortalama süre 2,6 aydır (aralık: 0,5-21,8). 21 hastada (%91,3) iyileşme gözlenmiş olup, iyileşmeye kadar geçen ortalama sürenin 2,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-125,1⁺).

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, nefrit ya da renal fonksiyon bozukluğu insidansı %8,8 olmuştur (48/547). Derece 2, Derece 3 ve

Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %4,4 (24/547), %0,7 (4/547) ve %0,5'inde (3/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Vakaların oluşumuna kadar geçen ortalama süre 2,1 ay idi (aralık: 0-16,1). 37 hastada (%77,1) iyileşme gözlenmiş olup, iyileşmeye kadar geçen ortalama sürenin 13,2 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1⁺-106⁺).

İmmün 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. Çok ciddi (Derece 3 veya 4) adrenal yetmezlik, hipertiroidizm veya hipotiroidizm bildiri yapılmamıştır. Orta ila çok şiddetli (Derece 2 – 4) immün ilişkili endokrinopatinin başlamasına kadar geçen süre, tedavinin başlangıcından itibaren 7 ila yaklaşık 20 hafta arasındaydı. Klinik çalışmalarda gözlemlenen immün ilişkili endokrinopati genelde hormon replasman tedavisi ile kontrol edilmiştir.

Melanomda, nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, tiroid bozukluklarının insidansı %25,2 idi (113/448). Derece 2 ve Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların sırasıyla, %14,5 (65/448) ve %1,3'ünde (6/448) bildirilmiştir.

Hastaların %5,8'si (26/448) ve %2'sinde (9/448) sırasıyla Derece 2 ve Derece 3 hipofizit (lenfositik hipofizit dahil) meydana gelmiştir. Hastaların %0,4'ünde (2/448) ve %0,7'sinde (3/448) sırasıyla Derece 2 ve Derece 3 hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Hastaların %1,6 (7/448), %1,3 (6/448) ve %0,2'sinde (1/448) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil) meydana gelmiştir. Hastaların %0,2'sinde (1/448) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 diabetes mellitus ve Derece 4 diyabetik ketoasidozdan her biri bildirilmiştir. Derece 5 endokrinopati bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen ortalama süre 1,9 aydı (aralık: 0-28,1). 64 hastada (%45,4) iyileşme gözlenmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,4 ila 155,4⁺ hafta arasında değişmiştir.

RHK'de, nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, tiroid bozukluklarının insidansı %27,2 idi (149/547). Derece 2 ve Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların sırasıyla, %15,7 (86/547) ve %1,3'ünde (7/547) bildirilmiştir. Hipofizit hastaların %4'ünde (22/547) meydana gelmiştir. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %0,5 (3/547), %2,4 (13/547) ve %0,4'ünde (2/547) bildirilmiştir. Derece 2 hipopitüitarizm hastaların %0,4'ünde (2/547) meydana gelmiştir. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil) hastaların sırasıyla, %2,9 (16/547), %2,2 (12/547) ve %0,4'ünde (2/547) meydana gelmiştir. Tip 1 diabetes mellitus (3 Derece 2, 2 Derece 3 ve 3 Derece 4) ve diyabetik ketoasidoz (1 Derece 4) dahil diabetes mellitus bildirilmiştir. Derece 5 endokrinopati bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen ortalama süre 1,9 aydı (aralık: 0-22,3). 76 hastada (%42,7) iyileşme gözlenmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,4 ila 130,3⁺ hafta arasında değişmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

Melanomda nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %3,8 (17/448) olup, tümü Derece 1 ya da 2 şiddetindeydi. Derece 2 vakalar hastaların %2,2'sinde (10/448) bildirilmiştir. Derece 3-5 vaka bildirilmemiştir.

RHK'de nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %4 (22/547) olup, tümü Derece 1 ya

da 2 şiddetindeydi. Derece 2 vakalar hastaların %2,4'ünde (13/547) bildirilmiştir. Derece 3-5 vaka bildirilmemiştir.

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 %8,4 arasındaydı. 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, 3 haftada bir nivolumab 1 mg/kg ve YERVOY 3 mg/kg ile %37,8 olmuştur. Nivolumaba karşı nötralize edici antikorların insidansı, 3 haftada bir nivolumab 3 mg/kg ve YERVOY 1 mg/kg ile %0,5, 3 haftada bir nivolumab 1 mg/kg ve YERVOY 3 mg/kg ile %4,6 olmuştur.

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

Nivolumab ile kombinasyon halindeki YERVOY ile laboratuvar anomalileri

Melanomda nivolumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, başlangıca göre laboratuvar değerlerinde Derece 3 ya da 4'e kadar kötüleşme yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi %2,8 (tümü Derece 3), trombositopeni %1,2, lökopeni %0,5, lenfopeni %6,7, nötropeni %0,7, alkalin fosfataz artışı %4,3, AST artışı %12,4, ALT artışı %15,3, total bilirubin artışı %1,2, kreatinin artışı %2,4, hiperglisemi %5,3, amilaz artışı %8,7, lipaz artışı %19,5, hipokalsemi %1,2, hipernatremi ve hiperkalseminin her biri için %0,2, hiperkalemi %0,5, hipermagnezemi %0,3, hipokalemi %4,8 ve hiponatremi %9,5.

RHK'de nivolumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde YERVOY 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, başlangıca göre laboratuvar değerlerinde Derece 3 ya da 4'e kadar kötüleşme hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi %3 (tümü Derece 3), trombositopeni %0,7, lökopeni %0,6, lenfopeni %5,1, nötropeni %1,1, alkalin fosfataz artışı %2, AST artışı %4,8, ALT artışı %6,5, total bilirubin artışı %1,1, kreatinin artışı %2,1, hiperglisemi %7,2, hipoglisemi %1,8, amilaz artışı %12,2, lipaz artışı %20,1, hipokalsemi %0,4, hiperkalsemi %1,3, hiperkalemi %2,4, hipermagnezemi %1,1, hipomagnezemi %0,4, hipokalemi %1,9 ve hiponatremi %9,9.

Pediyatrik Popülasyon

YERVOY 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

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 (TUFAM)'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 antikolar, ATC kodu: L01XC11.

Etki mekanizması

Sitotoksik T-lenfosit antijeni (CTLA-4) T-hücresi aktivasyonunun 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'ydi. 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 tehlike 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, sırasıylaSD 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 ortanca OS (%95 GA) 16 ay (11,63, 17,84) ve YERVOY 3 mg/kg grubunda ortanca 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, ortanca OS, genel popülasyona kıyasla 50 yaşındaki ve üstündeki kadınların alt grubunda benzerdi: (11,40 aya 11,53). Başlangıçta beyin metastazları olan alt gruptaki ortanca 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'd 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.

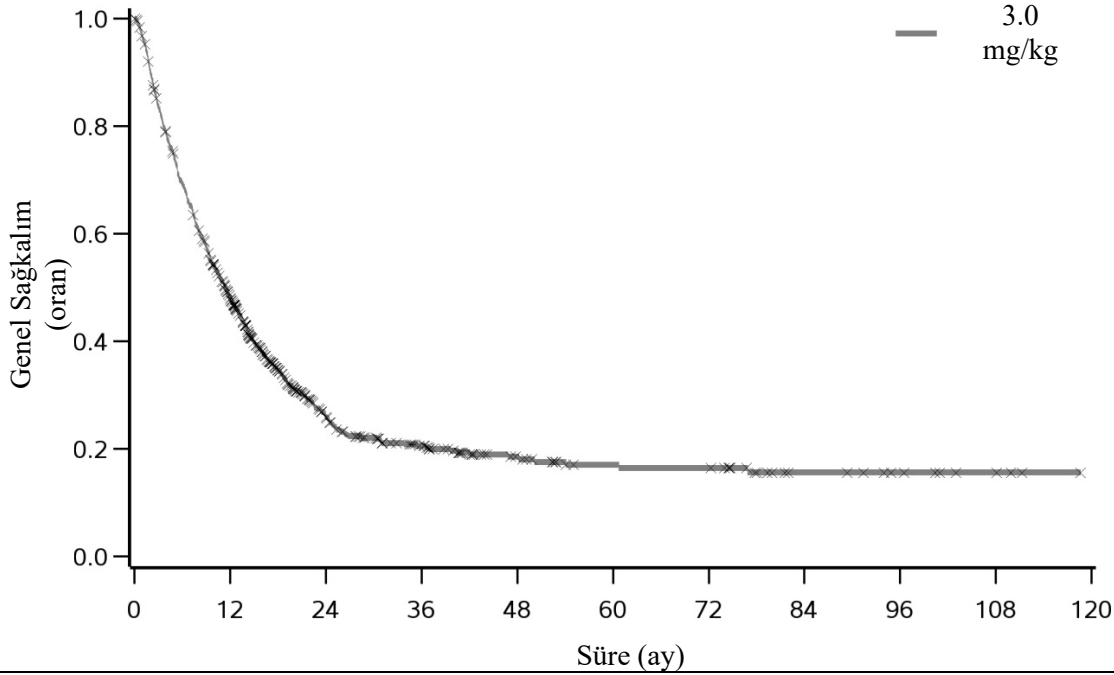
Tablo 8: Gözlem çalışmalarında genel sağkalım		
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Ortanca OS (%95 GA)	14 ay (12,8-18,7)	10 ay (7-12,8)
1.yılda % OS (%95 GA)	%59 (52,5-64,3)	%44 (35,5, 51,4)
2.yılda % OS (%95 GA)	%39 (33,1-44,8)	%26 (18,9-33,3)
3.yılda % OS (%95 GA)	%31 (25,5-36,7)	%22 (15,5-29,2)
4.yılda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

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

CA184338 çalışmasında beyin metastazı olan hastalarda ortanca genel sağkalım 6,3 ay (%95 GA: 3,2 – 12) ve beyin metastazı olmayan hastalarda ortanca 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 Sağlıkım



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 monoterapisine alınan randomize Faz 3 çalışma (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 monoterapisine (n=316) veya YERVOY monoterapisine (n=315) olacak 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 monoterapisine almıştır. Nivolumab monoterapisine 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 (<%5'e ≥ %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

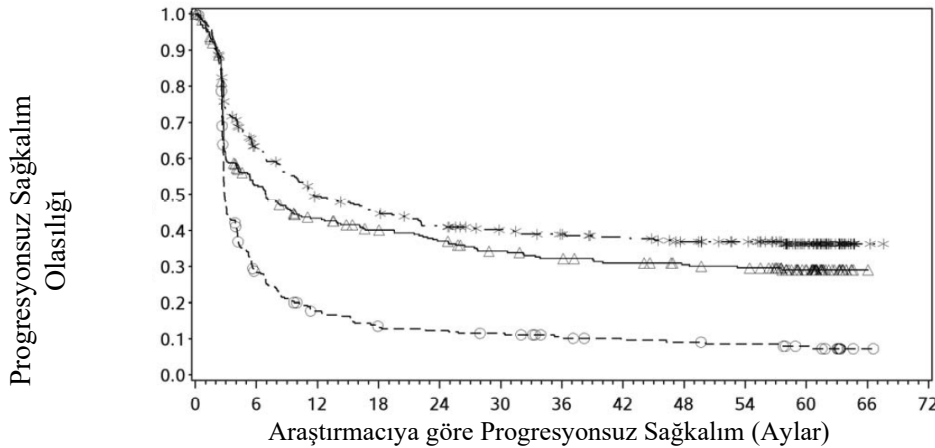
ardından ilk yıl için her 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Primer sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım ve OS idi. ORR ve yanıt süresi de değerlendirilmiştir.

Başlangıç karakteristikleri üç tedavi grubu arasında dengeliydi. Hastaların ortanca 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 yüzde yirmi üçü daha önce adjuvan tedavisi görmüştü. Hastaların yüzde otuz ikisinde 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) ortanca 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 60 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 Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

314 174 136 124 110 101 95 90 82 76 45 2 0

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 68 65 40 1 0

YERVOY

315 78 46 34 31 28 21 18 17 15 11 1 0

- *--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 182/314), ortanca ve %95 GA: 11,50 (8,74, 19,32).
12 ayda PFS oranı ve %95 GA: %49 (44, 55), 60 ayda PFS oranı ve %95 GA: %36 (32, 42)
- Δ— Nivolumab (olaylar: 203/316), ortanca 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)
- YERVOY (olaylar: 245/315), ortanca 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)

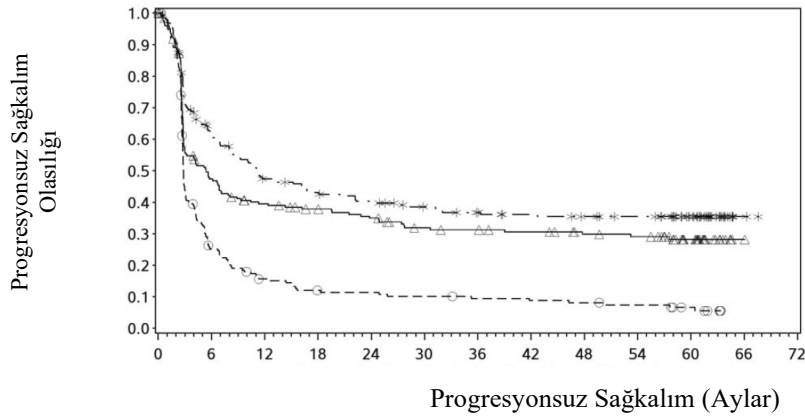
Nivolumab+YERVOY'a karşı YERVOY – tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,35, 0,51);

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

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,79 (0,64, 0,96)

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

PD-L1 ekspresyonu < %5



Risk Altındaki Hasta Sayısı
Nivolumab + YERVOY

210	113	87	78	71	64	59	55	52	49	33	2	0	
Nivolumab	208	91	73	66	60	50	48	45	40	38	23	1	0
YERVOY	202	45	26	19	18	16	14	13	12	10	6	0	0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 123/210), ortalanca ve %95 GA: 11,17 (7,98, 17,51)

—△— Nivolumab (olaylar: 136/208), ortalanca ve %95 GA: 5,39 (2,96, 7,13)

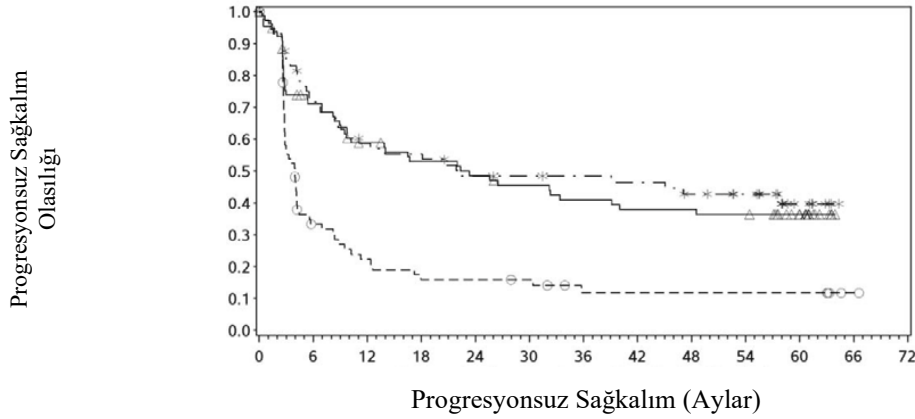
---○--- YERVOY (olaylar: 171/202), ortalanca ve %95 GA: 2,83 (2,76, 3,02)

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

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

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,77 (0,60, 0,98)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %5



Risk Altındaki Hasta Sayısı
Nivolumab + YERVOY

68	44	35	33	28	27	26	25	22	19	7	0	0
Nivolumab	80	52	41	36	33	30	27	25	24	15	0	0
YERVOY	75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	1	0

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

—△— Nivolumab (olaylar: 46/80), ortalanca ve %95 GA: 22,34 (9,46, 40,02)

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

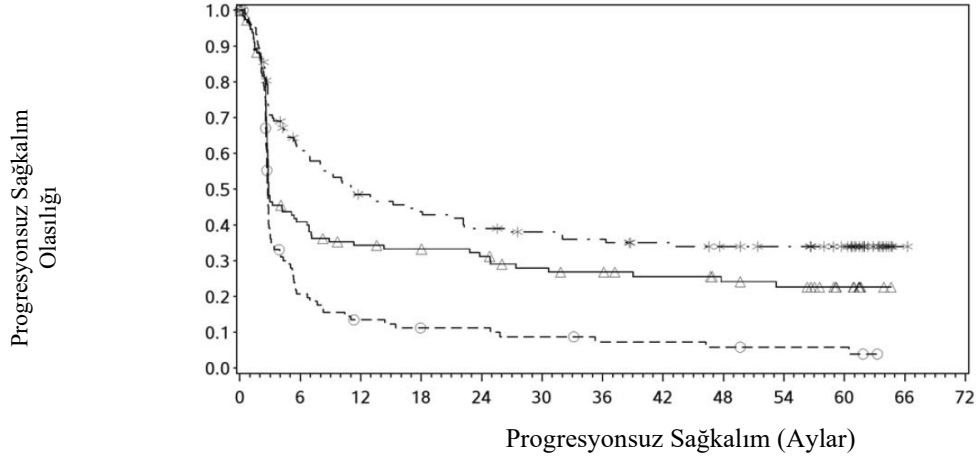
Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY tehlike oranı ve %95 GA: 0,37 (0,24, 0,56)

Nivolumab'a karşı YERVOY – tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,28, 0,62)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,89 (0,57, 1,37)

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 30 28 21 1 0

Nivolumab

117 44 35 33 30 25 23 20 17 15 8 0 0

YERVOY

113 20 12 9 9 7 5 5 4 3 3 0 0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 73/123), ortanca ve %95 GA: 11,17 (6,93, 22,18)

—△— Nivolumab (olaylar: 82/117), ortanca ve %95 GA: 2,83 (2,76, 5,62)

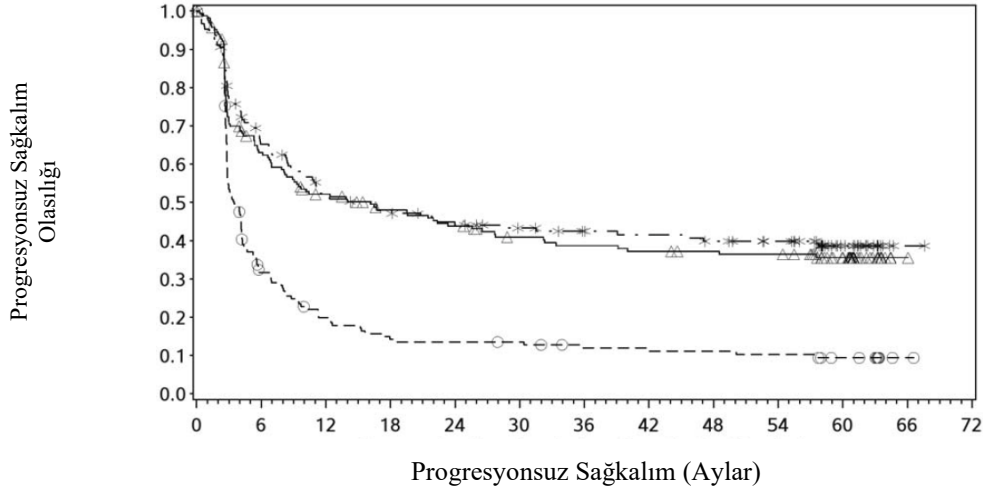
---○--- YERVOY (olaylar: 94/113), ortanca ve %95 GA: 2,76 (2,66, 2,86)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY tehlike oranı ve %95 GA: 0,39 (0,29, 0,54)

Nivolumab'a karşı YERVOY – tehlike oranı ve %95 GA: 0,59 (0,44, 0,80)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – tehlike oranı ve %95 GA:0,66 (0,48, 0,91)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %1



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

155 92 71 65 58 53 49 47 44 40 19 1 0

Nivolumab

171 99 79 69 63 55 52 50 48 47 30 1 0

YERVOY

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 8 1 0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 86/155), ortanca ve %95 GA: 16,13 (8,90, 39,06)

—△— Nivolumab (olaylar: 100/171), ortanca ve %95 GA: 16,20 (8,11, 27,66)

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

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY tehlike oranı ve %95 GA: 0,41 (0,31, 0,5)

Nivolumab'a karşı YERVOY – tehlike oranı ve %95 GA: 0,45 (0,35, 0,58)

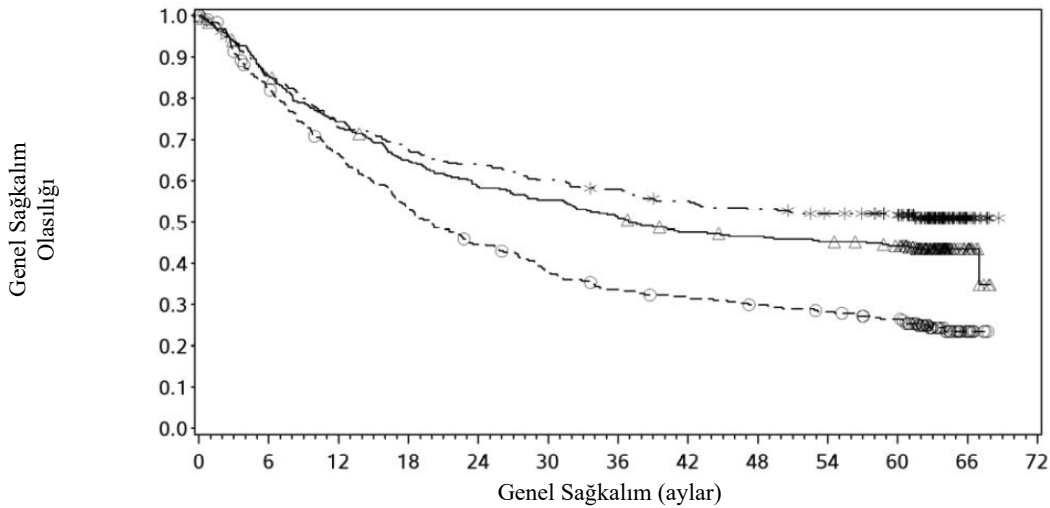
Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,91 (0,68, 1,22)

Nihai 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 60 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 %34,7, %48,1 ve %65,7'si daha sonra sistemik tedavi görmüştür. Sırasıyla kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve YERVOY kollarındaki hastaların %17,5, %33,2 ve %47,3'ü daha sonra immünoterapi (anti-PD1 tedavisi, anti-CTLA-4 antikoru veya başka bir immünoterapi dahil) almıştır.

Şekil 5 Genel Sağkalım (CA209067) – Minimum 60 aylık takip



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

314 265 227 210 199 187 179 169 163 157 150 14 0

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 130 14 0

YERVOY

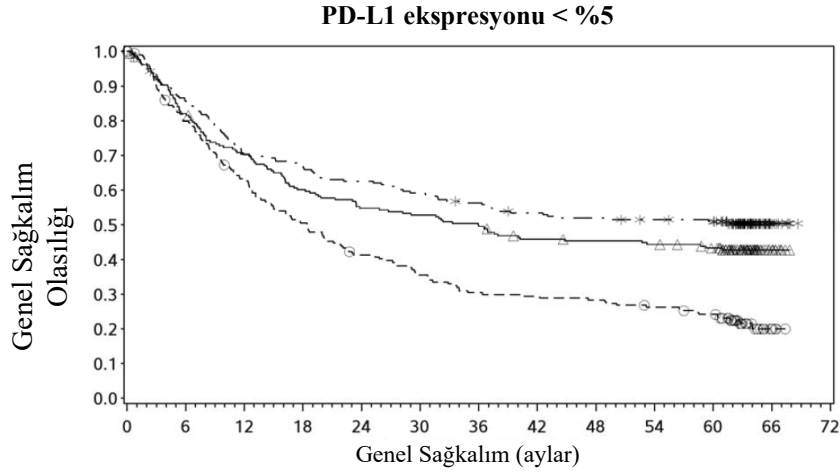
315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 73 12 0

- *--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 152/314), ortanca ve % 95 GA: Belirlenemedi. (38,18, Belirlenemedi)
OS oranı ve %95 GA: 12 ayda %73 (68, 78), 24 ayda: %64 (59, 69), 36 ayda: %58 (52, 63) ve 60 ayda: %52 (46, 57)
- Δ— Nivolumab (olaylar: 176/316), 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) ve 60 ayda: %44 (39, 50)
- 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) ve 60 ayda: %26 (22, 31)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,63 (0,52, 0,76);

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,52 (0,42, 0,64);

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,83 (0,67, 1,03) **Şekil 6: PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım: %5 kesme (CA209067) – Minimum 60 aylık takip**



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

210 178 146 139 130 123 116 109 106 103 101 9 0

Nivolumab

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 82 9 0

YERVOY

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 45 5 0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 103/210), ortalanca ve % 95 GA: Belirlenemedi (32,72, Belirlenemedi)

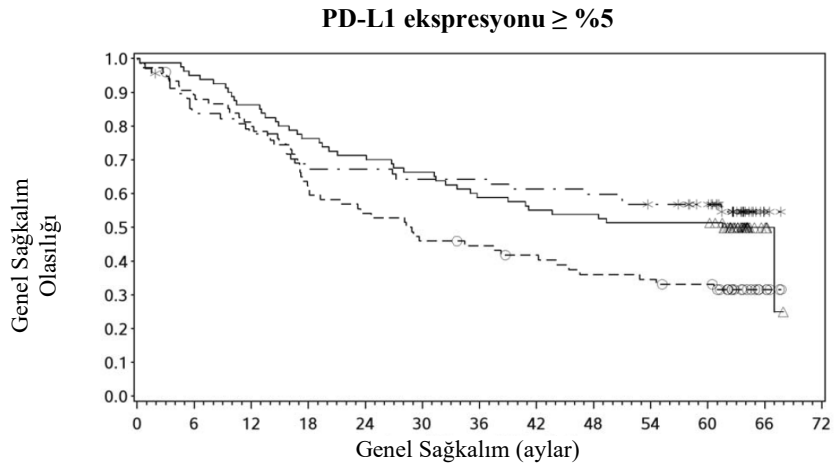
—Δ— Nivolumab (olaylar: 117/208), ortalanca ve % 95 GA: 35,94 ay (23,06, 59,24)

---o--- YERVOY (olaylar: 154/202), ortalanca ve % 95 GA: 18,40 ay (13,70, 22,51)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,50 (0,39, 0,65)

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

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,81 (0,62, 1,06)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

68 56 52 45 45 43 43 41 40 37 33 2 0

Nivolumab

80 76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 5 0

YERVOY

75 66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 5 0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 30/68), ortalanca ve % 95 GA: Belirlenemedi (39,06, Belirlenemedi)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 41/80), ortalanca ve %95 GA: 61,57 (36,64, Belirlenemedi)

---o--- YERVOY (olaylar: 50/75), ortalanca ve %95 GA: 28,88 ay (18,10, 44,16)

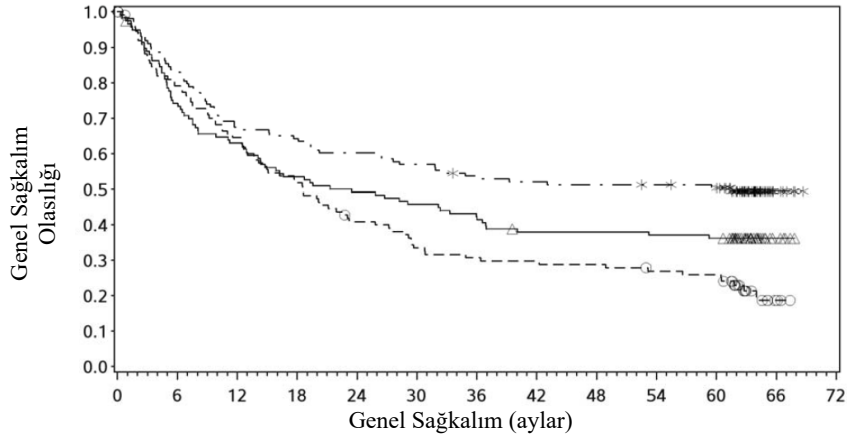
Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,58 (0,37, 0,91)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,63 (0,42, 0,96)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,91 (0,657, 1,46)

Şekil 7: PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım: %1 kesme (CA209067) – Minimum 60 aylık takip

PD-L1 ekspresyonu < %1



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY												
123	102	82	79	74	70	65	63	62	61	59	6	0
Nivolumab												
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	5	0
YERVOY												
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	3	0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 62/123), ortanca ve % 95 GA: 61,44 (26,45, Belirlenemedi)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 74/117), ortanca ve %95 GA: 23,46 ay (13,01, 36,53)

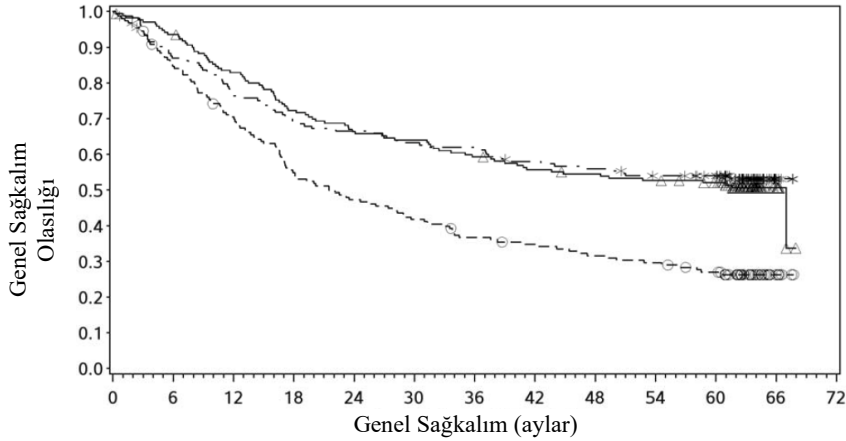
---○--- YERVOY (olaylar: 86/113), ortanca ve %95 GA: 18,56 ay (13,67, 23,20)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,53 (0,38, 0,74)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,77 (0,56, 1,05)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,69 (0,50, 0,97)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %1



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY												
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	75	5	0
Nivolumab												
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	82	9	0
YERVOY												
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	40	7	0

---*--- Nivolumab+YERVOY (olaylar: 71/155), ortanca ve % 95 GA: Belirlenemedi (39,06, Belirlenemedi)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 84/171), ortanca ve % 95 GA: 66,99 (39, Belirlenemedi)

---○--- YERVOY (olaylar: 118/164), ortanca ve % 95 GA: 21,49 ay (16,85, 29,08)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,51 (0,38, 0,69)

Nivolumab'a karşı YERVOY – HR (%95 GA): 0,53 (0,40, 0,70)

Nivolumab+ YERVOY'a karşı nivolumab – HR (%95 GA): 0,97 (0,70, 1,32)

ORR analizi için minimum takip süresi 60 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)	141 (%45)	60 (%19)
(%95 GA)	(52,6, 63,8)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Risk oranı (YERVOY'a karşı)	6,35	3,5	
(%95 GA)	(4,38, 9,22)	(2,46, 5,10)	
Tam yanıt (CR)	69 (%22)	60 (%19)	18 (%6)
Kısmi yanıt (PR)	114 (%36)	81 (%26)	42 (%13)
Stabil hastalık (SD)	38 (%12)	30 (%10)	69 (%22)
Yanıt süresi			
Ortanca (aralık), aylar	Belirlenemedi (0 – 65,2)	Belirlenemedi (0 – 63,3)	14,39 (0 – 61,9)
Oran \geq 12 aylık sürede	%67	%71	%47
Oran \geq 24 aylık sürede	%57	%55	%36
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	%58 (45,9, 68,5) 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	%54 (46,6, 62) 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 60 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, 60 aylık takip sonrasında tümör PD-L1 ekspresyon seviyeleri genelinde (Tablo 11) nivolumab monoterapisine göre nivolumab ve YERVOY kombinasyonu için daha yüksek olup, tam yanıtın en iyi genel yanıtı iyileşen sağkalım oranıyla ilişkilendirilmiştir.

60 aylık takip sonrasında, tümör PD-L1 ekspresyon seviyesi \geq %5 olan hastalar için ortanca yanıt sürelerine kombinasyon kolunda ulaşılmamış (aralık: 18,07 – Belirlenemedi), nivolumab monoterapisine kolunda ulaşılmamış (aralık: 26,71 – Belirlenemedi) ve YERVOY kolunda 31,28 aydı (aralık: 6,08 – Belirlenemedi). Tümör PD-L1 ekspresyonu <%5'te, ortanca yanıt sürelerine kombinasyon kolunda ulaşılmamış (aralık: 40,08 – Belirlenemedi), nivolumab monoterapisine kolunda ulaşılmamış (aralık: 50,43 – Belirlenemedi) ve YERVOY monoterapisine kolunda 12,75 aydı (aralık: 5,32 – 53,65).

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:

60 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: 7-18,14) iken, nivolumab monoterapisi kolundaki hastalar için ortalama PFS sırasıyla 5,6 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 3,38 ay (%95 GA: 2,79; 5,19) ve 2,83 aydı (%95 GA: 2,76; 3,06) olmuştur.

60 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 %47,7 (%95 GA: 40,9, 54,6; 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) and %17,2 (%95 GA: 12,4, 22,9; n = 215).

60 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 0,70 (%95 GA: 0,46, 1,05) ve BRAF mutasyonu negatif hastalar için 0,89 (%95 GA: 0,69, 1,15) 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

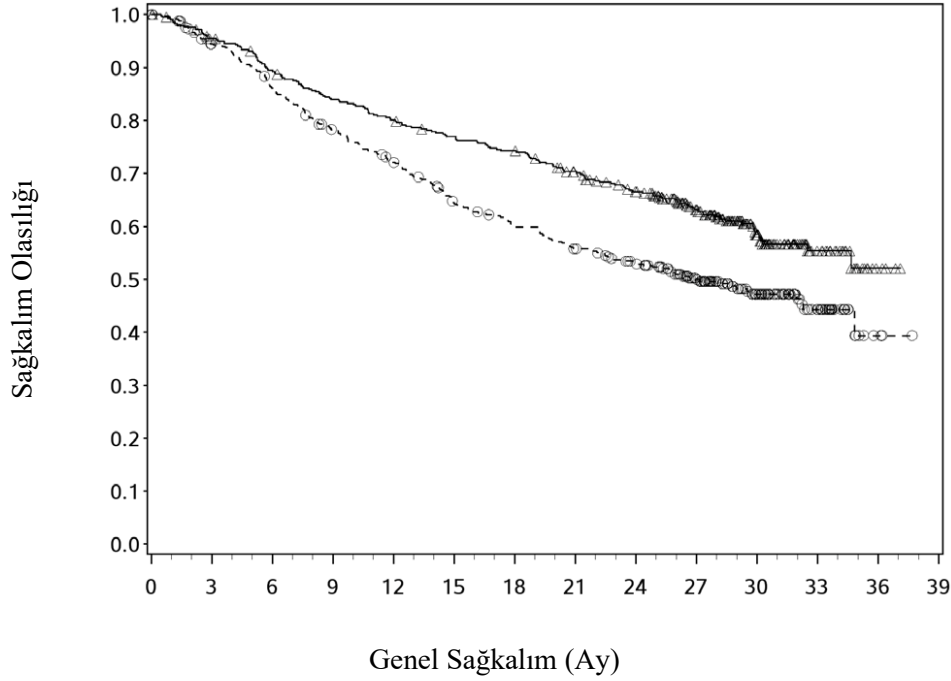
edilmiştir. Karnofsky performans durumunun <%70 olduğu ve herhangi bir geçmiş veya mevcut beyin metastazı olan, aktif otoimmün hastalığa sahip veya sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşulları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar IMDC prognostik skoru ve bölgeye göre katmanlandırılmıştır.

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 gözlendiği sürece veya hasta tedaviyi artık tolere edemeyene dek devam edilmiştir. İlk tümör değerlendirilmesi 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 ortanca 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 hastalarda OS için Kaplan-Meier eğrileri (minimum 24 aylık takiple) Şekil 8'de gösterilmektedir.

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



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + YERVOY

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + YERVOY (olaylar: 166/425), ortalanca ve %95 GA: NA (32,49-NA)

- - -○- - - Sunitinib (olaylar: 209/422), ortalanca ve %95 GA: 26,97 (22,08-34,83)

Orta/kötü riskli hastalarda, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak sunitinibe karşı nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda OS yararı gözlemlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu ≥ 1 olan hastalarda ortalanca OS değerine nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda ulaşılacakken, sunitinib kolunda bu değer 19,61 ay olmuştur (HR = 0,52; %95 GA: 0,34, 0,78). Tümör PD-L1 ekspresyonu < 1 olan hastalar için, ortalanca OS nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY kolunda 34,7 ay ve 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. Sunitinibe kıyasla nivolumab artı YERVOY alan iyi riskli hastalarda OS için tehlike oranı 1,13 (%95 GA: 0,64, 1,99; p = 0,6710) idi.

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

Orta/kötü riskli hastalar için etkililik sonuçları Tablo 10'da gösterilmektedir.

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

	nivolumab + YERVOY (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Genel sağkalım			
Olaylar	140 (%33)		188 (%45)
Tehlike oranı ^a		0,63	
%99,8 GA		(0,44, 0,89)	
p-değeri ^{b, c}		< 0,0001	
Ortanca (%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)
Tehlike oranı ^a		0,82	
%99,1 GA		(0,64-1,05)	
p-değeri ^{b, h}		0,0331	
Ortanca (%95 GA)	11,6 (8,71, 15,51)		8,4 (7,03, 10,81)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)			
(%95 GA)	177 (%41,6)		112 (%26,5)
ORR farkı (%95 GA) ^d	(36,9, 46,5)		(22,4, 31)
P değeri ^{c, f}		16 (9,8- 22,2)	
		< 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)
Ortanca yanıt süresi^g			
Ay (aralık)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)		18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Yanıta kadar geçen ortanca süre			
Ay (aralık)	2,8 (0,9-11,3)		3 (0,6-15)

^a Katmanlandırılmış orantısız tehlike modeline dayanır.

^b Katmanlandırılmış log-sıra testine dayanır.

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

^d Katmana göre ayarlanmış fark.

^e Katmanlandırılmış 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 = tahmin edilemez

Tüm hastalar minimum 24 ay takip edildiğinde güncellenmiş bir OS analizi yapılmıştır (bkz. Şekil 8). Bu analiz sırasında, kombinasyon kolunda 166/425 olay ve sunitinib kolunda 209/422 olay ile tehlike oranı 0,66 (%99,8 GA 0,48-0,91) idi. 18 ayda OS oranı nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için %74,3 (%95 GA 69,8-78,2) ve sunitinib için %59,9 (%95 GA 54,9-64,5) olmuştur. 24 ayda OS oranı, nivolumab ile kombinasyon halinde YERVOY için %66,5 (%95 GA 61,8-70,9) ve sunitinib için %52,9 (%95 GA 47,9-57,7) idi.

75 yaşında ve daha büyük hastalar CA209214'teki tüm orta/kötü riskli hastaların %8'ini temsil etmiştir ve nivolumab ile YERVOY kombinasyonu, 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.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

maksmin

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 µg/ml (%74,6) olmuştur.

Biyotransformasyon:

YERVOY'un insanlarda metabolizmasını ve metabolik yollarını değerlendirmek üzere klinik farmakoloji çalışmaları yapılmamıştır. Terapötik proteinlerin çoğu gibi, ipilimumab, 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 16,8ml/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:

r.

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 Cminss plazma konsantrasyonları ile birlikte artmıştır.

Irk:

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:

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Maymunlarda yapılan intravenöz dozların tekrarlandığı toksikoloji çalışmalarında YERVOY genelde iyi tolere edilmiştir. İmmün 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 ureterde tek taraflı böbrek agenezisi ve bir erkek bebekte imperforat uretra 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 (diethylenetriaminepentaasetik 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) 10 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 “push” veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

YERVOY infüzyonu, doza bağlı olarak 30 ya da 90 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 µm ila 1,2 µm).

YERVOY infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC infüzyon setleri
- Polietersülfon (0,2 µm ila 1,2 µm) ve naylon (0,2 µm) 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”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)

2014/480

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 05.06.2014

Ruhsat Yenileme Tarihi: 17.06.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ