

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

YERVOY 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.
Un flaconcino da 10 mL contiene 50 mg di ipilimumab.
Un flaconcino da 40 mL contiene 200 mg di ipilimumab.

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 (IgG1 κ) interamente umano, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni mL di concentrato contiene 0,1 mmol di sodio, pari a 2,30 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere ed ha un pH di 7,0 ed un'osmolarità di 260-300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

YERVOY in monoterapia è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.4).

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.

Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) per l'associazione di nivolumab ed ipilimumab è stato stabilito solo in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma a cellule renali (RCC)

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

YERVOY in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK.

Mesotelioma maligno della pleura (MPM)

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile.

Carcinoma del colon-retto (CRC) con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC)

YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

Test PD-L1

Se specificato nell'indicazione, la selezione del paziente per il trattamento con YERVOY in base all'espressione tumorale del PD-L1 deve essere confermata da un test convalidato (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

Posologia

YERVOY in monoterapia

Melanoma

Adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Il regime di induzione raccomandato per YERVOY è 3 mg/kg somministrati per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. I pazienti devono completare l'intero trattamento di induzione (4 dosi) in base alla tollerabilità, indipendentemente dalla comparsa di nuove lesioni o dalla crescita delle lesioni esistenti. Le valutazioni della risposta tumorale devono essere condotte soltanto dopo il completamento della terapia di induzione.

YERVOY in associazione a nivolumab

Melanoma

La dose raccomandata è 3 mg/kg di ipilimumab in associazione a 1 mg/kg di nivolumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane **oppure** a 480 mg ogni 4 settimane, come presentato nella Tabella 1. Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione di nivolumab ed ipilimumab se si usano 240 mg ogni 2 settimane; oppure
- 6 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione di nivolumab ed ipilimumab se si usano 480 mg ogni 4 settimane.

Tabella 1. Dosi raccomandate e tempi di infusione per la somministrazione endovenosa di ipilimumab in associazione a nivolumab

	Fase di associazione, ogni 3 settimane per 4 cicli di dose	Fase di monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti
Ipilimumab	3 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	-

Carcinoma a cellule renali e carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H

La dose raccomandata è 1 mg/kg di ipilimumab in associazione a 3 mg/kg di nivolumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane oppure a 480 mg ogni 4 settimane (solo RCC), come presentato nella Tabella 2. Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione ipilimumab e nivolumab se si usano 240 mg ogni 2 settimane; oppure
- 6 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione ipilimumab e nivolumab se si usano 480 mg ogni 4 settimane (solo RCC).

Tabella 2. Dosi raccomandate e tempi di infusione per la somministrazione endovenosa di ipilimumab in associazione a nivolumab per RCC e CRC dMMR o MSI-H

	Fase di associazione, ogni 3 settimane per 4 cicli di dose	Fase di monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti (solo RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	-

Mesotelioma maligno della pleura

La dose raccomandata è 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane in associazione a 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane. Il trattamento viene continuato fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

La dose raccomandata è 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane in associazione a 3 mg/kg di nivolumab ogni 2 settimane oppure 360 mg di nivolumab ogni 3 settimane somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti. Il trattamento è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

YERVOY in associazione a nivolumab e chemioterapia

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

La dose raccomandata è 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane in associazione a 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane, e chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, il trattamento viene continuato con 1 mg/kg di ipilimumab ogni 6 settimane in associazione a 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane. Il trattamento è raccomandato fino a

progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

Durata del trattamento

Il trattamento con YERVOY in associazione a nivolumab, deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente (e fino alla durata massima della terapia se specificata per un'indicazione).

Sono state osservate risposte atipiche (ovvero un aumento transitorio iniziale della dimensione del tumore oppure piccole nuove lesioni entro i primi mesi, seguiti dalla riduzione della dimensione del tumore). Si raccomanda di continuare il trattamento con YERVOY in associazione a nivolumab ai pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia fino a che la progressione della malattia venga confermata.

I test di funzionalità epatica (LFTs) ed i test di funzionalità tiroidea devono essere valutati al basale e prima di ogni dose di YERVOY. Inoltre, durante il trattamento con YERVOY devono essere valutati tutti i segni o i sintomi di reazioni avverse immuno-correlate, incluse diarrea e colite (vedere Tabelle 3A, 3B e paragrafo 4.4).

Bambini di età inferiore a 12 anni

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

Interruzione permanente del trattamento o sospensione delle dosi

La gestione delle reazioni avverse immuno-correlate può richiedere la sospensione di una dose o l'interruzione permanente della terapia con YERVOY e l'istituzione di un trattamento sistemico con alte dosi di corticosteroidi. In alcuni casi, potrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di un'altra terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandato l'aumento graduale o la riduzione della dose. Può essere necessario posticipare la somministrazione o interrompere il trattamento sulla base della sicurezza e della tollerabilità individuale.

Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nelle Tabelle 3A e 3B per YERVOY in monoterapia, e nella Tabella 3C per YERVOY in associazione a nivolumab o per la somministrazione della seconda fase del trattamento (nivolumab in monoterapia) dopo il trattamento in associazione. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 3A. Quando interrompere permanentemente YERVOY in monoterapia

Interrompere permanentemente YERVOY nei pazienti che presentano le seguenti reazioni avverse. La gestione di queste reazioni avverse può anche richiedere una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi se si sono dimostrate essere o si sospetta che siano immuno-correlate (per le linee guida dettagliate sulla gestione, vedere paragrafo 4.4).	
Reazioni avverse	Grado^a NCI-CTCAE v4
Gastrointestinale: Sintomi severi (dolore addominale, diarrea severa o cambiamento significativo della frequenza delle evacuazioni, presenza di sangue nelle feci, emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea o colite di Grado 3 o 4
Epatica: Severo innalzamento di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) o bilirubina totale oppure sintomi di epatotossicità	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumenti di Grado 3 o 4 dei livelli di AST, ALT o della bilirubina totale
Cutanea: Eruzione cutanea che mette in pericolo la vita (incluse la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica) o prurito severo e diffuso che interferisce con le attività della vita quotidiana o che richiede un intervento medico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eruzione cutanea di Grado 4 o prurito di Grado 3
Neurologica: Nuova insorgenza o aggravamento di una neuropatia motoria o sensitiva severa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatia motoria o sensitiva di Grado 3 o 4
Altri organi e sistemi^b: (ad es., nefrite, polmonite, pancreatite, miocardite non infettiva, diabete)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reazioni immuno-correlate^c di Grado ≥ 3 ▪ Disturbi oculari immuno-correlati di Grado ≥ 2 che NON rispondono alla terapia immunosoppressiva topica ▪ Diabete di grado 4

^a I gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute. Versione 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Qualsiasi altra reazione avversa che è stato dimostrato o si sospetta sia immuno-correlata deve essere valutata secondo i criteri CTCAE. La decisione se interrompere YERVOY deve essere basata sulla severità della reazione.

^c I pazienti con endocrinopatia severa (Grado 3 o 4) controllata con terapia ormonale sostitutiva possono rimanere in terapia.

Tabella 3B. Quando sospendere una dose di YERVOY in monoterapia

Sospendere la dose di YERVOY^a nei pazienti che presentano le seguenti reazioni avverse immuno-correlate. Per le linee guida dettagliate sulla gestione, vedere paragrafo 4.4.	
Reazioni avverse	Azione
Gastrointestinale: Diarrea o colite moderate, che o non sono controllate con terapia medica o che persistono (5-7 giorni) o che sono ricorrenti	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere la dose fino a quando la reazione avversa non si risolve al Grado 1 o al Grado 0 (oppure ritorna al valore basale). 2. Se si verifica risoluzione riprendere la terapia.^d 3. Se non si verifica risoluzione, continuare a sospendere le dosi fino a risoluzione e quindi riprendere il trattamento.^d 4. Interrompere YERVOY se non si verifica la risoluzione al Grado 1 o al Grado 0 o il ritorno al basale.
Epatica: Aumenti di Grado 2 dei livelli di AST, ALT o della bilirubina totale	
Cutanea: Eruzione cutanea da moderata a severa (Grado 3) ^b o prurito intenso/diffuso (Grado 2) indipendentemente dall'eziologia	

Sospendere la dose di YERVOY^a nei pazienti che presentano le seguenti reazioni avverse immuno-correlate. Per le linee guida dettagliate sulla gestione, vedere paragrafo 4.4.	
Reazioni avverse	Azione
Endocrina: Reazioni avverse severe alle ghiandole endocrine, quale ipofisite e tiroidite, non adeguatamente controllate con la terapia ormonale sostitutiva o con terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio Diabete di Grado 3	
Neurologica: Neuropatia motoria non spiegata moderata (Grado 2) ^b , debolezza muscolare o neuropatia sensitiva (di durata superiore a 4 giorni)	
Altre reazioni avverse moderate^c	

^a Non si raccomanda la riduzione della dose di YERVOY.

^b I gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute. Versione 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Qualsiasi altra reazione avversa ad organi e sistemi considerata immuno-correlata deve essere valutata secondo i criteri CTCAE. La decisione di sospendere una dose deve essere basata sulla severità della reazione.

^d Fino alla somministrazione di tutte e 4 le dosi o fino a 16 settimane dall'inizio del trattamento, quale delle due evenienze si verifica prima.

Tabella 3C. Modifiche del trattamento raccomandate per YERVOY in associazione a nivolumab o per la somministrazione della seconda fase del trattamento (nivolumab in monoterapia) dopo il trattamento in associazione

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite immuno-correlata	Polmonite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi, al miglioramento delle anomalie radiografiche ed al completamento del trattamento con corticosteroidi
	Polmonite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Colite immuno-correlata	Diarrea o colite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi ed al completamento del trattamento con corticosteroidi
	Diarrea o colite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Epatite immuno-correlata	Aumento di grado 2 di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) o bilirubina totale	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i valori di laboratorio tornano al basale ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Aumenti di grado 3 o 4 dei livelli di AST, ALT o della bilirubina totale	Interrompere permanentemente il trattamento
Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate	Aumento della creatinina di grado 2 o 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando la creatinina torna al valore basale ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Aumento della creatinina di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Endocrinopatie immuno-correlate	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite sintomatici di grado 2 o 3 Insufficienza surrenalica di grado 2 Diabete di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi ed al completamento del trattamento con corticosteroidi (se necessario per i sintomi da infiammazione acuta). Il trattamento deve essere continuato in presenza di terapia ormonale sostitutiva ^a fino alla scomparsa dei sintomi
	Ipotiroidismo di grado 4 Ipertiroidismo di grado 4 Ipofisite di grado 4 Insufficienza surrenalica di grado 3 o 4 Diabete di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Reazioni avverse cutanee immuno-correlate	Eruzione cutanea di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi ed al completamento del trattamento con corticosteroidi
	Eruzione cutanea di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)	Interrompere permanentemente il trattamento (vedere paragrafo 4.4)
Miocardite immuno-correlata	Miocardite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi ed al completamento del trattamento con corticosteroidi. ^b
	Miocardite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Grado 3 (prima comparsa) Grado 4 o grado 3 recidivante; grado 2 o 3 persistente nonostante la modifica del trattamento; impossibilità di ridurre la dose di corticosteroidi a 10 mg/die di prednisone o equivalente	Sospendere la dose (le dosi) Interrompere permanentemente il trattamento

Nota: i gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute, Versione 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a La raccomandazione per l'uso della terapia ormonale sostitutiva è fornita al paragrafo 4.4.

^b Non è nota la sicurezza della ripresa del trattamento con ipilimumab in associazione a nivolumab in pazienti che hanno precedentemente presentato miocardite immuno-correlata.

YERVOY in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di:

- Reazioni avverse di grado 4 o reazioni avverse ricorrenti di grado 3;
- Reazioni avverse di grado 2 o 3 persistenti nonostante siano state trattate.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab, se uno dei due medicinali viene sospeso, deve essere sospeso anche l'altro. In caso di ripresa del trattamento dopo sospensione, è possibile riprendere il trattamento in associazione oppure nivolumab in monoterapia, in base alla valutazione del singolo paziente.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY in monoterapia nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. I dati disponibili sono molto limitati. YERVOY non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY in associazione a nivolumab nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non è possibile formulare raccomandazioni su una posologia.

Anziani

Non sono state riferite differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) ed i pazienti più giovani (< 65 anni). I dati sui pazienti in prima linea RCC di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione (vedere paragrafo 5.1). In questa popolazione, non è necessario un aggiustamento specifico della dose (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale. Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di YERVOY non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica. Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con disfunzione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose (vedere paragrafo 5.2). YERVOY deve essere somministrato con cautela nei pazienti con livelli di transaminasi ≥ 5 x LSN o livelli di bilirubina > 3 x LSN al basale (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

YERVOY è per uso endovenoso. Il periodo di infusione raccomandato è di 30 minuti.

YERVOY può essere somministrato per via endovenosa non diluito o può essere diluito in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure in una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%) a concentrazioni comprese tra 1 e 4 mg/mL.

YERVOY non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Se somministrato in associazione a nivolumab o in associazione a nivolumab e chemioterapia, nivolumab deve essere somministrato per primo, seguito da YERVOY e quindi dalla chemioterapia (se applicabile) nella stessa giornata. Usare sacche per infusione e filtri separati per ciascuna infusione.

Per le istruzioni sulla preparazione e manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Valutazione dello stato di PD-L1

Nel valutare lo stato di PD-L1 del tumore, è importante utilizzare una metodologia valida e robusta.

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Quando ipilimumab è somministrato in associazione, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri componenti della terapia di associazione prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con nivolumab, si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di nivolumab.

Gran parte delle reazioni avverse immuno-correlate è migliorata o è scomparsa con misure appropriate quali la somministrazione di corticosteroidi e le modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Le reazioni avverse immuno-correlate si sono verificate con maggiore frequenza quando nivolumab era somministrato in associazione ad ipilimumab rispetto alla somministrazione di nivolumab in monoterapia.

Con la terapia di associazione sono stati segnalati anche eventi avversi cardiaci e polmonari, inclusa embolia polmonare. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo delle reazioni avverse cardiache e polmonari e al monitoraggio dei segni clinici, dei sintomi e delle alterazioni dei valori di laboratorio indicativi di squilibri elettrolitici e disidratazione prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto in caso di reazioni avverse cardiache e polmonari severe ricorrenti o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo (almeno fino a 5 mesi dopo l'ultima dose) poiché una reazione avversa con ipilimumab in associazione a nivolumab può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia o dopo la sua interruzione.

Reazioni immuno-correlate

Ipilimumab è associato a reazioni avverse infiammatorie risultanti da un'attività immunitaria aumentata o eccessiva (reazioni avverse immuno-correlate), probabilmente correlate al meccanismo d'azione del farmaco. Reazioni avverse immuno-correlate, che possono essere severe o che possono mettere in pericolo la vita possono coinvolgere l'apparato gastrointestinale, il fegato, la cute, i nervi, il sistema endocrino o altri sistemi e organi. Anche se gran parte delle reazioni avverse immuno-correlate compare durante il periodo di induzione, la loro insorgenza è stata riportata anche mesi dopo l'ultima somministrazione di ipilimumab. A meno che non sia identificata una diversa eziologia, la diarrea, l'aumento della frequenza delle evacuazioni, la presenza di sangue nelle feci, gli aumenti dell'LFT, l'eruzione cutanea e l'endocrinopatia devono essere considerati infiammatori e correlati a ipilimumab. Una diagnosi precoce ed una gestione appropriata sono essenziali per ridurre al minimo le complicazioni che possono mettere in pericolo la vita.

Una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi con o senza terapia immunosoppressiva addizionale può rendersi necessaria per gestire le reazioni avverse severe immuno-correlate. Le linee guida specifiche per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate di ipilimumab in monoterapia e in associazione a nivolumab sono descritte di seguito.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, ipilimumab o ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Se l'immunosoppressione con corticosteroidi è utilizzata per il trattamento di una reazione avversa, una sospensione graduale in un periodo di almeno 1 mese deve essere iniziata dopo il miglioramento. Una sospensione graduale rapida può portare ad un peggioramento o al ripresentarsi della reazione avversa. Una terapia immunosoppressiva non corticosteroidica deve essere aggiunta se, nonostante l'uso di corticosteroidi, vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento.

La somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab non deve essere ripresa mentre il paziente sta ricevendo dosi immunosoppressive di corticosteroidi o altra terapia immunosoppressiva. La profilassi antibiotica deve essere utilizzata per prevenire le infezioni opportunistiche in pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva.

Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente e per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

Reazioni gastrointestinali immuno-correlate

Ipilimumab in monoterapia

Ipilimumab è associato a reazioni gastrointestinali gravi immuno-correlate. Negli studi clinici sono stati riferiti decessi in seguito ad una perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia in uno studio di Fase 3 sul melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) (MDX010-20, vedere paragrafo 5.1), il tempo mediano all'insorgenza di reazioni gastrointestinali immuno-correlate severe o fatali (Grado 3-5) è stato di 8 settimane (intervallo 5-13 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione (definita come miglioramento fino alla forma lieve [Grado 1] o inferiore oppure fino alla severità al basale) si è verificata in gran parte dei casi (90%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 4 settimane (intervallo 0,6-22 settimane).

I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi gastrointestinali che potrebbero essere indicativi di una colite immuno-correlata o di una perforazione gastrointestinale. La presentazione clinica può comprendere diarrea, aumento della frequenza dei movimenti intestinali, dolore addominale o ematochezia, con o senza febbre. Negli studi clinici, la colite immuno-correlata è stata associata ad evidenze di infiammazione delle mucose, con o senza ulcerazioni, e di infiltrazione di linfociti e neutrofili. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di infezione/riattivazione da citomegalovirus (CMV) in pazienti affetti da colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi. Se si manifestano diarrea o colite, per escludere infezioni o altre eziologie alternative, occorre eseguire l'esame delle feci.

Le raccomandazioni per la gestione della diarrea e della colite, si basano sulla severità dei sintomi (classificazione dei livelli di severità secondo NCI-CTCAE v4). I pazienti con diarrea (aumento fino a 6 evacuazioni al giorno) da lieve a moderata (Grado 1 o 2) o con sospetta colite da lieve a moderata (ad es., dolore addominale o presenza di sangue nelle feci) possono continuare ad assumere ipilimumab. Si consigliano un trattamento sintomatico (ad es., loperamide, reintegrazione dei fluidi) ed uno stretto monitoraggio. Se i sintomi da lievi a moderati ricorrono o persistono per 5-7 giorni, la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa e deve essere iniziata una terapia con corticosteroidi (ad es., prednisone 1 mg/kg per via orale una volta al giorno o equivalente). In caso di risoluzione ai Gradi 0-1 o ritorno al basale, il trattamento con ipilimumab può essere ripristinato (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con diarrea o colite severe (Grado 3 o 4) (vedere paragrafo 4.2) e deve essere iniziata immediatamente una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa. (Negli studi clinici è stato utilizzato metilprednisolone alla dose di 2 mg/kg/die). Dopo aver ottenuto il controllo della diarrea e degli altri sintomi, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. Negli studi clinici, una sospensione graduale rapida (in un periodo < 1 mese) ha portato ad una recidiva della diarrea o della colite in alcuni pazienti. I pazienti devono essere valutati per individuare i segni di perforazione gastrointestinale o peritonite.

L'esperienza degli studi clinici sulla gestione della diarrea o della colite refrattarie ai corticosteroidi è limitata. Occorre considerare l'aggiunta di un agente immunosoppressivo alternativo al regime a base di corticosteroidi nel trattamento della colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi se si escludono altre cause (tra cui l'infezione/la riattivazione da citomegalovirus (CMV) valutata con PCR virale durante una biopsia e altre eziologie virali, batteriche e parassitarie). Negli studi clinici, a meno di controindicazioni, è stata aggiunta una singola dose di 5 mg/kg di infliximab. Infliximab non deve essere utilizzato in caso di sospetto di perforazione gastrointestinale o sepsi (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di infliximab).

Colite immuno-correlata

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Diarrea o colite severe sono state osservate con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per diarrea e sintomi addizionali di colite, quali

dolore addominale e muco o sangue nelle feci. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di colite o diarrea di grado 4, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

Colite o diarrea di grado 3 osservate con ipilimumab in associazione a nivolumab richiedono l'interruzione permanente del trattamento e l'inizio dei corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di colite o diarrea di grado 2, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso. Diarrea o colite persistenti devono essere trattate con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio del trattamento con dei corticosteroidi, la dose deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

Polmonite immuno-correlata

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Polmonite o malattia polmonare interstiziale severe, compresi casi con esito fatale, sono state osservate con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite quali alterazioni radiografiche (ad es., opacità focali a vetro smerigliato, infiltrati a chiazze), dispnea ed ipossia. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di polmonite di grado 3 o 4, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di polmonite (sintomatica) di grado 2, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio del trattamento con dei corticosteroidi, la dose deve essere aumentata ad una equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone e ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

Epatotossicità immuno-correlata

Ipilimumab in monoterapia

Ipilimumab è associato a grave epatotossicità immuno-correlata. Un'insufficienza epatica ad esito fatale è stata riportata negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo all'insorgenza di un'epatotossicità immuno-correlata da moderata a severa o fatale (Grado 2-5) è risultato compreso tra 3 e 9 settimane dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, il tempo alla risoluzione è risultato essere compreso tra 0,7 e 2 settimane.

Le transaminasi epatiche e la bilirubina devono essere valutate prima di ciascuna somministrazione di ipilimumab, in quanto le alterazioni precoci dei valori di laboratorio possono essere indicative dell'insorgenza di un'epatite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.2). Gli aumenti dei valori di funzionalità epatica (LFTs) possono svilupparsi in assenza di sintomi clinici. Gli aumenti di AST e ALT o della bilirubina totale devono essere valutati per escludere altre cause di danno epatico, inclusi

le infezioni, la progressione del tumore, o i medicinali concomitanti, e devono essere monitorati fino alla risoluzione. Le biopsie epatiche di pazienti con epatotossicità immuno-correlata hanno mostrato evidenze di infiammazione acuta (neutrofili, linfociti e macrofagi).

Nei pazienti con aumenti di Grado 2 dei livelli delle transaminasi o della bilirubina totale, la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa e i valori di funzionalità epatica (LFTs) devono essere monitorati fino alla normalizzazione. Al miglioramento, il trattamento con ipilimumab può essere ripristinato (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con aumenti di Grado 3 o 4 dei livelli delle transaminasi o della bilirubina totale, il trattamento deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2) e deve essere iniziata immediatamente una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa (ad es., 2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). In questi pazienti, i valori della funzionalità epatica (LFTs) devono essere monitorati fino alla normalizzazione. Una volta che i sintomi si sono risolti e che i valori della funzionalità epatica (LFTs) mostrano un miglioramento costante o un ritorno al basale, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese. Gli aumenti dei valori di funzionalità epatica (LFTs) nel corso di questa sospensione graduale possono essere gestiti con un incremento della dose di corticosteroidi e con una sospensione più lenta.

Nei pazienti con aumenti significativi dei parametri di funzionalità epatica (LFTs) refrattari alla terapia con corticosteroidi, può essere considerata l'aggiunta di un agente immunosoppressivo alternativo al regime a base di corticosteroidi. Negli studi clinici, il micofenolato mofetile è stato utilizzato nei pazienti che non rispondevano alla terapia con corticosteroidi o presentavano un aumento dei parametri di funzionalità epatica (LFTs) durante la sospensione graduale dei corticosteroidi che non rispondeva ad un incremento della dose di corticosteroidi (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del micofenolato mofetile).

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Epatite severa è stata osservata con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite quali aumento delle transaminasi e della bilirubina totale. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 3 o 4, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 2, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso. Aumenti persistenti in questi valori di laboratorio devono essere trattati con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio del trattamento con dei corticosteroidi, la dose deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'utilizzo di ipilimumab o ipilimumab in associazione a nivolumab in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o pericolosa per la vita durante una precedente terapia anti-tumorale immuno-stimolante.

Ipilimumab in monoterapia

Ipilimumab è associato a reazioni avverse cutanee gravi che possono essere immuno-correlate. Sono stati osservati rari casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) (inclusa la sindrome di Steven Johnson) alcuni dei quali ad esito fatale. Negli studi clinici e durante l'uso post-commercializzazione sono stati

riportati anche rari casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

La DRESS si presenta come una eruzione cutanea con eosinofilia associata a una o più delle seguenti caratteristiche: febbre, linfadenopatia, edema facciale e coinvolgimento di un organo interno (epatico, renale, polmonare). La DRESS può essere caratterizzata da un lungo periodo di latenza (da due a 8 settimane) tra l'esposizione al medicinale e l'insorgenza della malattia.

L'eruzione cutanea ed il prurito indotti da ipilimumab sono stati prevalentemente lievi o moderati (Grado 1 o 2) ed hanno risposto alla terapia sintomatica. Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni avverse cutanee da moderate a severe o fatali (Grado 2-5) è stato di 3 settimane (intervallo 0,9-16 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione si è verificata in gran parte dei casi (87%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 5 settimane (intervallo 0,6-29 settimane).

L'eruzione cutanea ed il prurito indotti da ipilimumab devono essere gestiti in base alla loro severità. I pazienti con eruzione cutanea da lieve a moderata (Grado 1 o 2) possono continuare ad assumere ipilimumab unitamente ad un trattamento sintomatico (ad es., antistaminici). In presenza di eruzione cutanea da lieve a moderata o prurito lieve che persiste per 1-2 settimane e non migliora con i corticosteroidi per uso topico, deve essere iniziata una terapia con corticosteroidi orali (ad es., 1 mg/kg/die di prednisone o equivalente).

Nei pazienti con eruzione cutanea severa (Grado 3), la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa. Se i sintomi iniziali migliorano a lievi (Grado 1) o si risolvono, la terapia con ipilimumab può essere ripresa (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con eruzione cutanea molto severa (Grado 4) o prurito severo (Grado 3) (vedere paragrafo 4.2) e una terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa (ad es., 2 mg/kg/die di metilprednisolone) deve essere iniziata immediatamente. Dopo aver ottenuto il controllo dell'eruzione cutanea o del prurito, deve essere iniziata la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese.

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Eruzione cutanea severa è stata osservata con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso in caso di eruzione cutanea di grado 3 ed interrotto in caso di eruzione cutanea di grado 4. L'eruzione cutanea severa deve essere trattata con corticosteroidi ad alte dosi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

Sono stati osservati rari casi di SJS e TEN alcuni dei quali ad esito fatale. In caso compaiano segni o sintomi di SJS o di TEN, il trattamento con ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto ed il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se il paziente ha sviluppato la SJS o la TEN con l'uso di ipilimumab in associazione a nivolumab, si raccomanda l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse neurologiche immuno-correlate

Ipilimumab in monoterapia

Ipilimumab è associato a reazioni avverse neurologiche immuno-correlate gravi. La sindrome di Guillain-Barré ad esito fatale è stata riportata negli studi clinici. Sono stati inoltre riportati sintomi simili a quelli della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.8). I pazienti possono presentare debolezza muscolare. Può anche insorgere una neuropatia sensitiva.

Una neuropatia motoria, una debolezza muscolare o una neuropatia sensitiva di durata > 4 giorni inspiegabili devono essere valutate e devono essere escluse cause non infiammatorie quali

progressione della malattia, infezioni, sindromi metaboliche e medicinali concomitanti. Nei pazienti con neuropatia (neuropatia motoria con o senza neuropatia sensitiva) moderata (Grado 2) probabilmente correlata a ipilimumab, la dose prevista deve essere sospesa. Se i sintomi neurologici si risolvono e tornano al basale, il paziente può riprendere ad assumere ipilimumab (vedere paragrafo 4.2).

Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente in pazienti con neuropatia sensitiva severa (Grado 3 o 4) per la quale si sospetti una correlazione con ipilimumab (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere trattati come stabilito dalle linee guida istituzionali per il trattamento della neuropatia sensitiva e deve essere iniziato immediatamente un trattamento con corticosteroidi per via endovenosa (ad es., metilprednisolone 2 mg/kg/die).

I segni progressivi di neuropatia motoria devono essere considerati immuno-correlati e gestiti di conseguenza. Ipilimumab deve essere interrotto in modo permanente nei pazienti con neuropatia motoria severa (Grado 3 o 4), indipendentemente dal rapporto di causalità (vedere paragrafo 4.2).

Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Nefrite e disfunzione renale severe sono state osservate con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di nefrite o disfunzione renale. Gran parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 4, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 2 o 3 ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente.

Endocrinopatia immuno-correlata

Ipilimumab in monoterapia

Ipilimumab può causare un'infiammazione degli organi del sistema endocrino, che si manifesta come ipofisite, ipopituitarismo, insufficienza surrenalica, ipotiroidismo, diabete mellito di tipo 1 e chetoacidosi diabetica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8), e i pazienti possono presentare sintomi aspecifici che potrebbero simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. La presentazione clinica più comune è rappresentata da cefalea e stanchezza. Altri sintomi possono essere: difetti del campo visivo, alterazioni del comportamento, disordini elettrolitici ed ipotensione. È necessario escludere una crisi surrenalica come causa della sintomatologia manifestata dal paziente. L'esperienza clinica sull'endocrinopatia associata a ipilimumab è limitata.

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20, il tempo all'insorgenza di un'endocrinopatia immuno-correlata da moderata a molto severa (Grado 2-4) è risultato compreso tra 7 e quasi 20 settimane dall'inizio del trattamento. L'endocrinopatia immuno-correlata osservata negli studi clinici è stata generalmente controllata con terapia immunosoppressiva e terapia ormonale sostitutiva.

In presenza di segni di crisi surrenalica quali disidratazione severa, ipotensione o shock, si raccomanda di somministrare appena possibile corticosteroidi ad attività mineralcorticoide per via endovenosa e di valutare nel paziente la presenza di sepsi o infezioni. Se vi sono segni di insufficienza surrenalica ma il

paziente non è in crisi surrenalica, devono essere presi in considerazione ulteriori test inclusi gli esami di laboratorio ed una valutazione con tecniche per immagini. Prima dell'inizio della terapia con corticosteroidi, possono essere valutati i risultati dei test di funzionalità endocrina. Se l'imaging ipofisario o le prove di laboratorio per la valutazione della funzionalità endocrina presentano anomalie, si raccomanda un breve ciclo di terapia con alte dosi di corticosteroidi (ad es., desametasone 4 mg ogni 6 ore o equivalente) per trattare l'infiammazione della ghiandola interessata e la dose prevista di ipilimumab deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.2). Attualmente non è noto se il trattamento con corticosteroidi renda reversibile la disfunzione ghiandolare. Deve essere inoltre istituita un'appropriata terapia ormonale sostitutiva. Può essere necessaria una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.

Per il diabete sintomatico, ipilimumab deve essere sospeso e, se necessario, deve essere iniziata la terapia sostitutiva con l'insulina. Il monitoraggio della glicemia deve continuare per garantire l'utilizzo di un'adeguata terapia sostitutiva con l'insulina. Ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di diabete pericoloso per la vita.

Dopo aver ottenuto il controllo dei sintomi o delle alterazioni dei valori di laboratorio e quando risulta evidente un miglioramento generalizzato del paziente, è possibile ripristinare il trattamento con ipilimumab ed iniziare la sospensione graduale dei corticosteroidi secondo il giudizio clinico. La sospensione graduale deve avvenire in un periodo di almeno 1 mese.

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Endocrinopatie severe, inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria), ipofisite (incluso ipopituitarismo), diabete mellito e chetoacidosi diabetica sono state osservate con ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie e per iperglicemia e modifiche nella funzione tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento, e quando indicato in base alla valutazione clinica). I pazienti possono presentarsi con stanchezza, cefalea, alterazioni dello stato mentale, dolore addominale, insolite abitudini intestinali e ipotensione o con sintomi aspecifici che potrebbero simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. A meno che non sia stata identificata un'eziologia alternativa, segni o sintomi di endocrinopatie devono essere considerati immuno-correlati.

In caso di ipotiroidismo sintomatico, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e deve essere iniziata, ove necessario, una terapia sostitutiva con ormone tiroideo. In caso di ipertiroidismo sintomatico, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e deve essere iniziato un farmaco antitiroideo, ove necessario. Se si sospetta un'infiammazione acuta della tiroide deve essere presa in considerazione anche la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione tiroidea deve essere continuato per assicurare che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di ipertiroidismo o ipotiroidismo pericoloso per la vita.

In caso di insufficienza surrenalica sintomatica di grado 2, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia sostitutiva del corticosteroide fisiologico. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di insufficienza surrenalica severa (grado 3) o pericolosa per la vita (grado 4). Il monitoraggio della funzione surrenalica e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia sostitutiva steroidea.

In caso di ipofisite sintomatica di grado 2 o 3, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia ormonale sostitutiva. Se si sospetta un'infiammazione acuta della ghiandola pituitaria deve essere presa in considerazione anche la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al

miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di ipofisite pericolosa per la vita (grado 4). Il monitoraggio della funzione pituitaria e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

In caso di diabete sintomatico, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia insulinica sostitutiva. Il monitoraggio del glucosio ematico deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia insulinica sostitutiva. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di diabete pericoloso per la vita.

Reazione all'infusione

Ipilimumab in monoterapia o in associazione a nivolumab

Negli studi clinici condotti con ipilimumab o ipilimumab in associazione a nivolumab sono state riportate reazioni severe all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione all'infusione severa o pericolosa per la vita, l'infusione di ipilimumab o di ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotta e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti con reazione all'infusione lieve o moderata possono ricevere ipilimumab o ipilimumab in associazione a nivolumab sotto stretto monitoraggio ed utilizzando la premedicazione prevista in accordo alle linee guida locali per la profilassi delle reazioni da infusione.

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Ipilimumab in monoterapia

Le seguenti reazioni avverse, che si sospettano essere immuno-correlate, sono state riportate nei pazienti trattati con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello Studio MDX010-20: uveite, eosinofilia, aumento della lipasi e glomerulonefrite. Inoltre, irite, anemia emolitica, aumenti dell'amilasi, insufficienza multiorgano e polmonite sono stati segnalati nei pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg + vaccino peptidico gp100 nello Studio MDX010-20. Dopo la commercializzazione del medicinale sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, distacco sieroso della retina e cistite non infettiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Se queste reazioni sono severe (Grado 3 o 4), possono richiedere un'immediata terapia sistemica con alte dosi di corticosteroidi e l'interruzione di ipilimumab (vedere paragrafo 4.2). Per il trattamento di uveite, irite, distacco sieroso della retina o episclerite correlati a ipilimumab, deve essere presa in considerazione la somministrazione di gocce oculari per uso topico a base di corticosteroidi, secondo indicazione medica. Perdita transitoria della vista è stata riportata nei pazienti con infiammazione oculare correlata ad ipilimumab.

Il rigetto del trapianto di organo solido è stato riportato nella fase successiva all'immissione in commercio nei pazienti trattati con ipilimumab. Il trattamento con ipilimumab può aumentare il rischio di rigetto nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. In questi pazienti deve essere considerato il beneficio del trattamento con ipilimumab rispetto al rischio di possibile rigetto di organo.

Ipilimumab in monoterapia o in associazione ad un inibitore di PD-1 o PD-L1

La linfoistocitosi emofagocitica (HLH) è stata riportata con ipilimumab in monoterapia e con ipilimumab in associazione a un inibitore del PD-1 o PD-L1 (incluso con nivolumab). Quando ipilimumab è somministrato in monoterapia o in associazione a un inibitore del PD-1 o PD-L1, deve essere usata cautela. Se la HLH è confermata, la somministrazione di ipilimumab o di ipilimumab in associazione a un inibitore del PD-1 o PD-L1 deve essere interrotta e deve essere iniziato il trattamento per la HLH.

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab nell'ambito di studi clinici condotti con dosi e su tipi di

tumore diversi: pancreatite, uveite, demielinizzazione, neuropatia autoimmune (incluse paresi facciale e del nervo abducente), sindrome di Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrome miastenica, meningite asettica, encefalite, gastrite, sarcoidosi, duodenite, miosite, miocardite e rhabdomiolisi. Dopo la commercializzazione del medicinale sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, di distacco sieroso della retina e cistite non infettiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Nei pazienti con infiammazione oculare correlata ad ipilimumab è stata riportata la perdita transitoria della vista.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, devono essere effettuate delle valutazioni adeguate per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Al miglioramento, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente e per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

Con ipilimumab in associazione a nivolumab sono stati osservati casi di miotossicità (miosite, miocardite e rhabdomiolisi), alcuni dei quali ad esito fatale. Se il paziente sviluppa segni e sintomi di miotossicità, deve essere attuato un monitoraggio stretto ed il paziente deve essere immediatamente inviato dallo specialista per la valutazione ed il trattamento. Sulla base della severità della miotossicità, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospeso od interrotto (vedere paragrafo 4.2), e deve essere istituito un trattamento appropriato.

La diagnosi di miocardite richiede un alto indice di sospetto. I pazienti con sintomi cardiaci o cardiopolmonari devono essere valutati per una potenziale miocardite. Se si sospetta una miocardite, si deve procedere tempestivamente con una dose elevata di steroidi (prednisone da 1 a 2 mg/kg/die o metilprednisolone da 1 a 2 mg/kg/die) ed un consulto cardiologico con percorso diagnostico in accordo alle correnti linee guida cliniche. Una volta stabilita la diagnosi di miocardite, la somministrazione di ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere sospesa o interrotta in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni malattia-specifiche

Melanoma

Nello studio clinico MDX010-20 non sono stati inclusi i pazienti con melanoma oculare, melanoma primario del SNC e metastasi cerebrali attive (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio clinico CA184-169 non sono stati inclusi i pazienti con melanoma oculare. Tuttavia i pazienti con metastasi cerebrali sono stati inclusi in questo studio se non presentavano sintomi neurologici correlati a lesioni cerebrali metastatiche e se non avevano richiesto o ricevuto terapia sistemica corticosteroidica nei 10 giorni precedenti l'inizio della terapia con ipilimumab (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio clinico pediatrico CA184070 non sono stati inclusi i pazienti con melanoma oculare, metastasi cerebrali attive e precedente terapia con ipilimumab (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio clinico pediatrico CA184178 non sono stati inclusi i pazienti con melanoma oculare, metastasi cerebrali attive e precedente terapia con agenti che hanno come bersaglio il CTLA-4, il PD-1, il PD-L1 o il CD137 (vedere paragrafo 5.1).

Dagli studi clinici con ipilimumab in associazione a nivolumab sono stati esclusi i pazienti con un performance status al basale ≥ 2 , metastasi cerebrali attive o malattia autoimmune ed i pazienti che avevano ricevuto immunosoppressori per via sistemica prima di entrare negli studi. Dagli studi clinici nel melanoma sono stati esclusi i pazienti con melanoma oculare/uveale. In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della PFS per l'associazione ipilimumab e nivolumab è stato accertato solo nei pazienti con bassa espressione tumorale del PD-L1. Il

miglioramento in termine di OS di ipilimumab in associazione a nivolumab e di nivolumab in monoterapia è stato simile nei pazienti con alta espressione tumorale del PD-L1 (PD-L1 \geq 1%). Prima di iniziare il trattamento con questa associazione, si consiglia ai medici di valutare attentamente il singolo paziente e le caratteristiche del tumore, tenendo in considerazione i benefici osservati e la tossicità dell'associazione rispetto a nivolumab in monoterapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Uso di nivolumab in pazienti con melanoma con progressione rapida di malattia

I medici devono tenere in considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di ipilimumab in associazione a nivolumab prima di iniziare il trattamento in un paziente con una progressione rapida della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule renali

Dagli studi clinici registrativi di ipilimumab in associazione a nivolumab sono stati esclusi i pazienti con storia di metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Dallo studio clinico registrativo nel trattamento in prima linea del NSCLC sono stati esclusi i pazienti con malattia autoimmune in fase attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, metastasi cerebrali attive (non trattate), pazienti che avevano ricevuto precedente trattamento sistemico per malattia avanzata, o che presentavano mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Sono disponibili dati limitati in pazienti anziani (\geq 75 anni) (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia deve essere usato con cautela dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Mesotelioma maligno della pleura

Dallo studio clinico registrativo nel trattamento in prima linea del MPM sono stati esclusi i pazienti con mesotelioma primitivo del peritoneo, del pericardio, del testicolo o della tunica vaginale, malattia polmonare interstiziale, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica e metastasi cerebrali (a meno che non siano state reseccate chirurgicamente o trattate con radioterapia stereotassica e non vi sia stata alcuna evoluzione nei 3 mesi precedenti all'inclusione nello studio) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H

Dallo studio clinico nel CRC metastatico dMMR o MSI-H sono stati esclusi i pazienti con performance status al basale \geq 2, metastasi cerebrali attive o metastasi leptomeningee, malattia autoimmune attiva, o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni, e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

Dallo studio clinico nel OSCC sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale \geq 2, storia di metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, o ad alto rischio di sanguinamento o fistola causata dall'apparente invasione da parte del tumore degli organi adiacenti al tumore esofageo (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, ipilimumab in associazione a nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni, e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Nello studio in prima linea nel OSCC è stato osservato un maggior numero di decessi entro 4 mesi con ipilimumab in associazione a nivolumab rispetto alla chemioterapia. I medici devono tenere in

considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di ipilimumab in associazione a nivolumab prima di iniziare il trattamento in pazienti con fattori prognostici più sfavorevoli e/o malattia aggressiva (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con malattia autoimmune

Negli studi clinici non sono stati valutati i pazienti con una storia di patologia autoimmune (diversa da vitiligine e deficit endocrini adeguatamente controllati quali l'ipotiroidismo) inclusi quelli che richiedono terapia immunosoppressiva sistemica per una malattia autoimmune pre-esistente in fase attiva o per il mantenimento del trapianto d'organo. Ipilimumab è un potenziatore delle cellule T che attiva la risposta immunitaria (vedere paragrafo 5.1) e potrebbe interferire con la terapia immunosoppressiva, esacerbando la patologia di base o aumentando il rischio di rigetto del trapianto. La somministrazione di ipilimumab deve essere evitata nei pazienti con malattia autoimmune severa attiva, quando un'ulteriore attivazione del sistema immunitario potrebbe costituire un imminente pericolo per la vita. Negli altri pazienti con una storia di patologia autoimmune, deve essere usata con cautela dopo una attenta considerazione, su base individuale, del potenziale rischio-beneficio.

Pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio per flaconcino da 10 mL e 92 mg di sodio per flaconcino da 40 mL, equivalenti rispettivamente a 1,15% e 4,60% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. È necessario tenerne conto quando vengono trattati i pazienti sottoposti ad un regime dietetico con contenuto di sodio controllato.

Somministrazione concomitante a vemurafenib

In uno studio di fase 1, sono stati riportati con la somministrazione concomitante di ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg BID o 720 mg BID) aumenti asintomatici di Grado 3 delle transaminasi (ALT/AST > 5 × LSN) e della bilirubina (bilirubina totale > 3 × LSN). Sulla base di questi dati preliminari, la somministrazione concomitante di ipilimumab e vemurafenib non è raccomandata.

Somministrazione sequenziale a vemurafenib

In uno studio di fase 2, il trattamento sequenziale di vemurafenib seguito da 10 mg/kg di ipilimumab in pazienti con melanoma metastatico BRAF-mutati ha mostrato una più alta incidenza di reazioni avverse cutanee di Grado 3+ rispetto ad ipilimumab da solo. Quando ipilimumab è somministrato dopo una precedente somministrazione di vemurafenib deve essere usata cautela.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza disponibili sull'uso di ipilimumab negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni sono limitati e non a lungo termine.

Nei bambini di età inferiore a 12 anni sono disponibili solo dati molto limitati. Pertanto, ipilimumab non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Prima di iniziare il trattamento con ipilimumab in monoterapia negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, si raccomanda al medico di valutare attentamente il singolo paziente, tenendo in considerazione la limitatezza dei dati disponibili, il beneficio e la tossicità osservati con ipilimumab in monoterapia nella popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale umano che non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYPs) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci.

Negli adulti è stato condotto uno studio di farmaco-interazione su ipilimumab somministrato da solo ed in combinazione con la chemioterapia (dacarbazina o paclitaxel/carboplatino) per valutare l'interazione con gli isoenzimi CYP (in particolare CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, e CYP3A4) in pazienti con melanoma avanzato non precedentemente trattati. Non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti tra ipilimumab e paclitaxel/carboplatino, dacarbazina o il suo metabolita, 5-aminoimidazolo-4-carboxamide (AIC).

Altre forme di interazione

Corticosteroidi

L'uso di corticosteroidi sistemici al basale, prima dell'inizio del trattamento con ipilimumab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e con l'efficacia di ipilimumab. Tuttavia, i corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio della somministrazione di ipilimumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate. L'uso di corticosteroidi sistemici dopo l'inizio del trattamento con ipilimumab non sembra compromettere l'efficacia di ipilimumab.

Anticoagulanti

È noto che l'utilizzo di anticoagulanti aumenta il rischio di emorragie gastrointestinali. Poiché l'emorragia gastrointestinale è una reazione avversa a ipilimumab (vedere paragrafo 4.8), i pazienti che richiedono una terapia anticoagulante concomitante devono essere strettamente controllati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ipilimumab in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sulla riproduzione animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'IgG1 umana attraversa la barriera placentare. Il rischio potenziale del trattamento per lo sviluppo fetale non è noto. YERVOY non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio.

Allattamento

Ipilimumab si è mostrato presente a livelli molto bassi nel latte delle scimmie cynomolgus trattate durante la gravidanza. Non è noto se ipilimumab sia escreto nel latte materno. La secrezione dell'IgG1 umana nel latte materno è generalmente limitata e le IgGs hanno una bassa biodisponibilità orale. Non è attesa un'esposizione sistemica significativa del lattante e si ritiene che non vi siano effetti sui bambini allattati con latte materno. Tuttavia, a causa del rischio potenziale di reazioni avverse nei lattanti deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con YERVOY tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con YERVOY per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di ipilimumab sulla fertilità. Pertanto, non è noto l'effetto di ipilimumab sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

YERVOY altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

In considerazione delle potenziali reazioni avverse come stanchezza (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari finché siano ragionevolmente sicuri che ipilimumab non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Ipilimumab in monoterapia (vedere paragrafo 4.2)

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Ipilimumab è stato somministrato approssimativamente a 10.000 pazienti in un programma clinico finalizzato a valutare l'utilizzo del farmaco a varie dosi ed in vari tipi di tumore. Salvo che sia specificato diversamente, i dati riportati sotto si riferiscono all'esposizione a 3 mg/kg di ipilimumab negli studi clinici sul melanoma. Nello studio MDX010-20 di Fase 3 (vedere paragrafo 5.1), i pazienti hanno ricevuto una mediana di 4 dosi (intervallo 1-4).

Ipilimumab è più comunemente associato a reazioni avverse derivanti da un'attività aumentata o eccessiva del sistema immunitario. Gran parte delle reazioni, anche severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o dopo la sospensione di ipilimumab (per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate, vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia nello studio MDX010-20, le reazioni avverse riferite più frequentemente ($\geq 10\%$ dei pazienti) sono state: diarrea, eruzione cutanea, prurito, stanchezza, nausea, vomito, appetito ridotto e dolore addominale e sono state, per la maggior parte, da lievi a moderate (Grado 1 o 2). La terapia con *ipilimumab* è stata interrotta a causa delle reazioni avverse nel 10% dei pazienti.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nei pazienti con melanoma avanzato e trattati con 3 mg/kg di ipilimumab negli studi clinici (n= 767) e nella sorveglianza post-commercializzazione sono elencate nella Tabella 4.

Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati post-commercializzazione disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Le percentuali di reazioni avverse immuno-correlate in pazienti HLA-A2*0201 positivi che hanno ricevuto ipilimumab nello Studio MDX010-20 sono risultate simili a quelle osservate nel programma clinico generale.

Il profilo di sicurezza di ipilimumab 3 mg/kg nei pazienti naive alla chemioterapia, derivante da studi clinici di fase 2 e 3 (N=75; trattati), nei pazienti naive al trattamento in due studi osservazionali retrospettivi (N= 273 e N= 157) e nello studio CA184-169 (N= 362) è stato simile a quello osservato nel melanoma avanzato precedentemente trattato.

I dati di sicurezza relativi ai pazienti con melanoma non resecabile o metastatico, trattati con ipilimumab (3 mg/kg, con un follow-up minimo di 3 anni) ed arruolati nello studio osservazionale multi-nazionale, prospettico, CA184143 (N= 1151) sono stati simili a quelli riportati negli studi clinici con ipilimumab nel melanoma avanzato.

Tabella 4. Reazioni avverse nei pazienti con melanoma avanzato trattati con ipilimumab 3 mg/kg^a

Infezioni ed infestazioni	
Comune	sepsi ^b , infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie
Non comune	shock settico ^b , infezione polmonare
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune	dolore tumorale
Non comune	sindrome paraneoplastica

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	anemia, linfopenia, trombocitopenia, neutropenia
Non comune	anemia emolitica ^b , eosinofilia
Non nota	linfoistiocitosi emofagocitica ^e
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	ipersensibilità
Molto raro	reazione anafilattica
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido ^e
Patologie endocrine	
Comune	ipopituitarismo (inclusa ipofisite) ^c , ipotiroidismo ^c
Non comune	insufficienza surrenalica ^c , insufficienza corticosurrenalica secondaria ^d , ipertiroidismo ^c , ipogonadismo
Raro	tiroidite autoimmune ^d , tiroidite ^d
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto
Comune	disidratazione, ipokaliemia, peso diminuito, iponatremia
Non comune	alcalosi, ipofosfatemia, sindrome da lisi tumorale, ipocalcemia ^d
Raro	diabete mellito di tipo 1 (inclusa chetoacidosi diabetica) ^h
Disturbi psichiatrici	
Comune	stato confusionale, depressione
Non comune	alterazioni dello stato mentale, libido diminuita
Patologie del sistema nervoso	
Comune	neuropatia sensitiva periferica, capogiro, cefalea, letargia, neuropatia cranica, edema cerebrale, neuropatia periferica
Non comune	sindrome di Guillain-Barré ^{b,c} , meningite (asettica), neuropatia centrale autoimmune (encefalite) ^d , sincope, atassia, tremore, mioclono, disartria
Raro	miastenia gravis ^d
Non nota	mielite
Patologie dell'occhio	
Comune	visione offuscata, dolore oculare
Non comune	uveite ^e , emorragia vitreale, irite ^e , edema oculare ^d , blefarite ^d , acuità visiva ridotta, sensazione di corpo estraneo negli occhi, congiuntivite
Raro	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada ^e , distacco sieroso della retina
Patologie cardiache	
Comune	aritmia, fibrillazione atriale
Patologie vascolari	
Comune	ipotensione, rossore, vampata di calore
Non comune	vasculite, angiopatia ^b , ischemia periferica, ipotensione ortostatica
Raro	arterite temporale ^d
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	dispnea, tosse, rinite allergica
Non comune	insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto ^b , infiltrazione polmonare, edema polmonare, polmonite

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	diarrea ^c , vomito, nausea, stipsi, dolore addominale
Comune	emorragia gastrointestinale, colite ^{b,c} , malattia da reflusso gastroesofageo, infiammazione mucosale ^d , gastroenterite, stomatite
Non comune	perforazione gastrointestinale ^{b,c} , perforazione dell'intestino crasso ^{b,c} , perforazione intestinale ^{b,c} , peritonite ^b , diverticolite, pancreatite, enterocolite, ulcera gastrica, ulcera dell'intestino crasso, esofagite, ileo ^d , proctite ^d
Patologie epatobiliari	
Comune	funzione epatica anormale
Non comune	insufficienza epatica ^{b,c} , epatite, epatomegalia, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	eruzione cutanea ^c , prurito ^c
Comune	dermatite, eritema, vitiligine, orticaria, eczema ^d , alopecia, sudorazioni notturne, cute secca
Non comune	necrolisi epidermica tossica ^{b,c} , vasculite leucocitoclastica, esfoliazione cutanea, cambiamento del colore dei capelli ^d
Raro	eritema multiforme ^d , psoriasi ^d , reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ^d
Non nota	pemfigoide
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico ^f
Comune	artralgia, mialgia, spasmi muscolari, artrite
Non comune	polimialgia reumatica, miosite ^d , debolezza muscolare ^d
Raro	polimiosite ^d
Patologie renali e urinarie	
Comune	insufficienza renale ^b
Non comune	glomerulonefrite ^c , nefrite autoimmune ^d , acidosi renale tubulare, ematuria ^d , cistite non infettiva ^e , proteinuria ^d
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, reazione in sede di iniezione, piressia, edema, dolore
Comune	brividi, astenia, malattia simil influenzale ^d
Non comune	insufficienza multiorgano ^{b,c} , sindrome da risposta infiammatoria sistemica ^d , reazione correlata a infusione
Esami diagnostici	
Comune	alanina aminotransferasi aumentata ^c , aspartato aminotransferasi aumentata ^c , fosfatasi alcalina ematica aumentata ^d , bilirubina ematica aumentata, lipasi aumentata ^c
Non comune	gamma-glutamilttransferasi aumentata ^d , creatinina ematica aumentata, ormone tireostimolante ematico aumentato, cortisolo ematico diminuito, corticotropina ematica diminuita, amilasi ematica aumentata ^c , anticorpi antinucleo positivi ^d , testosterone ematico diminuito
Raro	ormone tireostimolante ematico diminuito ^d , tiroxina diminuita ^d , prolattina ematica anormale ^d

Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 4 potrebbero essere non interamente attribuibili a ipilimumab, ma potrebbero essere influenzate dalla patologia sottostante.

^a Le frequenze si basano su dati aggregati derivanti da 9 studi clinici che valutavano ipilimumab alla dose di 3 mg/kg nel melanoma.

^b Incluso esito fatale.

^c Informazioni aggiuntive su queste potenziali reazioni avverse infiammatorie sono fornite in "Descrizione di reazioni avverse selezionate" e nel paragrafo 4.4. I dati presentati in questi paragrafi rispecchiano in gran parte l'esperienza in uno Studio di Fase 3, MDX010-20.

^d Nella determinazione delle frequenze sono stati inclusi dati al di fuori dei 9 studi clinici completati nel melanoma.

^e Evento occorso dopo la commercializzazione (vedere anche paragrafo 4.4).

^f Dolore muscoloscheletrico è un termine composito che include dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore a un arto e dolore spinale.

^g Riportato negli studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.

^h Diabete mellito di tipo 1 che può essere associato a chetoacidosi diabetica.

Alcune reazioni avverse aggiuntive non elencate nella Tabella 4 sono state riportate nei pazienti che hanno ricevuto dosi diverse di ipilimumab (< o > 3 mg/kg) negli studi clinici sul melanoma. Queste reazioni aggiuntive si sono verificate con una frequenza < 1%, se non diversamente indicato: meningismo, miocardite, effusione pericardica, cardiomiopatia, epatite autoimmune, eritema nodoso, pancreatite autoimmune, iperparatiroidismo, ipoparatiroidismo, peritonite infettiva, episclerite, sclerite, fenomeno di Raynaud, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, sindrome da rilascio di citochine, sarcoidosi, gonadotropina ematica ridotta, leucopenia, policitemia, linfocitosi, miosite oculare e ipoacusia neurosensoriale.

Il profilo di sicurezza di ipilimumab 3 mg/kg nello studio clinico CA184-169 (N=362) è stato coerente con quello stabilito per ipilimumab nei pazienti trattati per il melanoma avanzato.

Ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia) (vedere paragrafo 4.2)

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Quando ipilimumab è somministrato in associazione, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'altro o degli altri agenti terapeutici prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sul profilo di sicurezza degli altri agenti terapeutici utilizzati in associazione a ipilimumab, si prega di fare riferimento al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Nei dati aggregati di ipilimumab somministrato in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia) per diverse tipologie tumorali (n = 2.094) con un follow-up minimo compreso tra 6 e 47 mesi, le reazioni riportate più frequentemente ($\geq 10\%$) sono state stanchezza (50%), eruzione cutanea (38%), diarrea (37%), nausea (31%), prurito (29%), dolore muscoloscheletrico (28%), piressia (25%), tosse (24%), appetito ridotto (23%), vomito (20%), dispnea (19%), stipsi (19%), artralgia (19%), dolore addominale (18%), ipotiroidismo (16%), cefalea (16%), infezione delle vie respiratorie superiori (15%), edema (13%) e capogiro (11%). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-5 è stata del 67% per nivolumab in associazione a ipilimumab (con o senza chemioterapia), con lo 0,7% delle reazioni avverse fatali attribuite al farmaco in studio. Tra i pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg sono stati riportati stanchezza (62%), eruzione cutanea (57%), diarrea (52%), nausea (42%), prurito (40%), piressia (36%) e cefalea (26%) a un tasso di incidenza $\geq 10\%$ più alto rispetto ai tassi di incidenza riportati nei dati aggregati relativi a ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia). Tra i pazienti trattati con ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 360 mg/kg e chemioterapia sono stati riportati anemia (32%) e neutropenia (15%) a un tasso di incidenza $\geq 10\%$ più alto rispetto ai tassi di incidenza riportati nei dati aggregati relativi a ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia).

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nei dati aggregati relativi a pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia) (n = 2.094) e nella sorveglianza post-commercializzazione sono elencate nella Tabella 5. Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati post-commercializzazione disponibili). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5. Reazioni avverse con ipilimumab in associazione ad altri agenti terapeutici

In associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia)	
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
Comune	infezione polmonare, bronchite, congiuntivite
Raro	meningite asettica
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	anemia ^{b,j} , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^{b,c}
Comune	eosinofilia
Non comune	neutropenia febbrile
Non nota	linfocitopenia emofagocitica
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	reazione correlate a infusione, ipersensibilità
Raro	sarcoidosi
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido ^f
Patologie endocrine	
Molto comune	ipotiroidismo
Comune	ipertiroidismo, tiroidite, insufficienza surrenalica, ipofisite, ipopituitarismo, diabete mellito
Non comune	chetoacidosi diabetica
Raro	ipoparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto, iperglicemia ^b , ipoglicemia ^b
Comune	disidratazione, ipoalbuminemia, ipofosfatemia, peso diminuito
Non comune	acidosi metabolica
Non nota	sindrome da lisi tumorale ^g
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	cefalea, capogiro
Comune	neuropatia periferica
Non comune	polineuropatia, paralisi del nervo peroneale, neuropatia autoimmune (inclusa paresi del nervo facciale e abducente), encefalite, miastenia gravis
Raro	sindrome di Guillain-Barré, neurite, mielite
Patologie dell'occhio	
Comune	visione offuscata, occhio secco
Non comune	uveite, episclerite
Raro	sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, distacco sieroso della retina
Patologie cardiache	
Comune	tachicardia, fibrillazione atriale
Non comune	miocardite ^a , aritmia (inclusa aritmia ventricolare) ^a , bradicardia
Non nota	malattie del pericardio ^h
Patologie vascolari	
Comune	ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	tosse, dispnea
Comune	polmonite ^a , embolia polmonare ^a , versamento della pleura

In associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia)	
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, stipsi
Comune	colite ^a , pancreatite, stomatite, gastrite, bocca secca
Non comune	duodenite
Raro	perforazione intestinale ^a
Patologie epatobiliari	
Comune	epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	eruzione cutanea ^c , prurito
Comune	alopecia, vitiligine, orticaria, cute secca, eritema
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoriasi
Raro	necrolisi epidermica tossica ^{a,d} , lichen sclerosus, altri disturbi lichen
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico ^e , artralgia
Comune	spasmi muscolari, debolezza muscolare, artrite
Non comune	polimialgia reumatica, miopatia, miosite (inclusa polimiosite) ^a
Raro	spondiloartropatia, sindrome di Sjogren, rabdomiolisi ^a
Patologie renali e urinarie	
Comune	insufficienza renale (inclusa lesione traumatica renale acuta) ^a
Non comune	nefrite tubulointerstiziale, nefrite
Raro	cistite non infettiva
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, piressia, edema (incluso edema periferico)
Comune	dolore toracico, dolore, brividi
Esami diagnostici	
Molto comune	fosfatasi alcalina aumentata ^b , AST aumentata ^b , ALT aumentata ^b , bilirubina totale aumentata ^b , creatinina aumentata ^b , amilasi aumentata ^b , lipasi aumentata ^b , iponatremia ^b , iperpotassiemia ^b , ipopotassiemia ^b , ipercalcemia ^b , ipocalcemia ^b
Comune	ipernatremia ^b , ipermagnesiemia ^b , ormone tireostimolante aumentato, gamma-glutamilttransferasi aumentata

Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 5 possono essere non interamente attribuibili a ipilimumab in monoterapia o in associazione ad altri agenti terapeutici, ma possono essere influenzate dalla patologia sottostante o dai medicinali usati in associazione.

^a Negli studi clinici completati o in quelli in corso sono stati riportati casi ad esito fatale

^b Le frequenze degli esami di laboratorio riflettono la proporzione di pazienti che hanno presentato un peggioramento dei valori di laboratorio rispetto al basale. Vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate; alterazioni dei valori di laboratorio"

^c Eruzione cutanea è un termine composito che include, eruzione maculo-papulosa, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, eruzione cutanea papulo-squamosa, eruzione cutanea vescicolare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, dermatite atopica, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, eruzione da farmaci, eruzione cutanea nodulare e pemfigoide.

^d Riportato anche in studi al di fuori dei dati aggregati. La frequenza è basata su un programma di esposizione estesa.

^e Dolore muscoloscheletrico è un termine composito che include dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, mialgia intercostale, dolore al collo, dolore a un arto e dolore spinale.

^f Evento successivo alla commercializzazione (vedere anche paragrafo 4.4)

^g Riportato negli studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.

- ^h Malattie del pericardio è un termine composto che include pericarditi, versamento pericardico, tamponamento cardiaco e sindrome di Dressler.
- ⁱ Anemia è un termine composto che include, tra le altre cause, anemia emolitica ed anemia autoimmune, emoglobina diminuita, anemia da carenza di ferro e conta eritrocitaria diminuita.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Salvo quando specificamente indicato, i dati relativi ad ipilimumab in monoterapia sono basati su pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia (n= 131) o 3 mg/kg di ipilimumab in combinazione con gp100 (n= 380) in uno studio di Fase 3 sul melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) (MDX010 20, vedere paragrafo 5.1).

Ipilimumab in associazione potrebbe determinare reazioni avverse immunocorrelate. Nella gran parte dei casi, le reazioni avverse immuno-correlate si sono risolte con una terapia medica appropriata. L'interruzione permanente del trattamento è stata in genere necessaria in una percentuale più elevata di pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab rispetto ai pazienti trattati con nivolumab in monoterapia. La Tabella 6 mostra la percentuale di pazienti con reazioni avverse immuno-correlate che hanno interrotto permanentemente il trattamento. Inoltre, per i pazienti che hanno riportato una reazione, la Tabella 6 presenta la percentuale di pazienti che hanno richiesto alte dosi di corticosteroidi (equivalenti ad almeno 40 mg/die di prednisone). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 6. Reazioni avverse immuno-correlate che hanno portato ad una interruzione permanente del trattamento o che hanno richiesto alte dosi di corticosteroidi

	Ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia) %
Reazioni avverse immuno-correlate che hanno portato ad una interruzione permanente del trattamento	
Polmonite	2,5
Colite	6
Epatite	5
Nefrite e disfunzione renale	1,2
Endocrinopatie	2,0
Cute	1,0
Ipersensibilità/reazione all'infusione	0,3
Reazioni avverse immuno-correlate che hanno richiesto alte dosi di corticosteroidi^{a,b}	
Polmonite	59
Colite	32
Epatite	37
Nefrite e disfunzione renale	27
Endocrinopatie	20
Cute	8
Ipersensibilità/reazione all'infusione	16

^a almeno equivalenti a 40 mg/die di prednisone

^b La frequenza è basata sul numero di pazienti che hanno riportato la reazione avversa immuno-correlata

Reazioni gastrointestinali immuno-correlate

Ipilimumab è associato a reazioni gastrointestinali gravi immuno-correlate. I decessi dovuti alla perforazione gastrointestinale sono stati riferiti in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in combinazione con gp100.

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, diarrea e colite di qualsiasi severità sono state riportate rispettivamente nel 27% e nell'8% dei pazienti. La frequenza di diarrea severa (Grado 3 o 4) e di colite severa (Grado 3 o 4) è stata per entrambe del 5%. Il tempo mediano

all'insorgenza di reazioni gastrointestinali immuno-correlate severe o fatali (Grado da 3 a 5) è stato di 8 settimane (intervallo 5-13 settimane) dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione (definita come miglioramento fino alla forma lieve [Grado 1] o inferiore oppure fino alla severità al basale) si è verificata in gran parte dei casi (90%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 4 settimane (intervallo 0,6-22 settimane). Negli studi clinici, la colite immuno-correlata è stata associata ad evidenze di infiammazione delle mucose, con o senza ulcerazioni, e di infiltrazione di linfociti e neutrofili.

Colite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di diarrea o colite è stata del 27,7% (580/2.094). I casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nell'8,8% (184/2.094), 6,8% (142/2.094) e 0,1% (3/2.094) dei pazienti. Per un paziente (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 1,4 mesi (intervallo: 0,0-48,9). La risoluzione si è verificata in 577 pazienti (90,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 2,7 settimane (intervallo: 0,1-159,4⁺). Tra i pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg, l'incidenza di diarrea o colite è stata del 46,7%, inclusi casi di grado 2 (13,6%), grado 3 (15,8%) e grado 4 (0,4%).

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di polmonite, inclusa la malattia polmonare interstiziale, è stata del 6,9% (145/2.094). I casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,5% (73/2.094), 1,1% (24/2.094) e 0,4% (8/2.094) dei pazienti. Per quattro pazienti (0,2%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,7 mesi (intervallo: 0,1-56,8). La risoluzione si è verificata in 119 pazienti (82,1%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,1 settimane (intervallo: 0,3-149,3⁺).

Epatotossicità immuno-correlata

Ipilimumab è associato ad un'epatotossicità grave immuno-correlata. Un'insufficienza epatica ad esito fatale è stata riportata in < 1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia.

Aumenti di AST e ALT di qualsiasi severità sono stati riportati rispettivamente nell'1% e nel 2% dei pazienti. Non sono stati riportati aumenti severi (Grado 3 o 4) di AST o ALT. Il tempo all'insorgenza di un'epatotossicità immuno-correlata da moderata a severa o fatale (Grado da 2 a 5) è risultato compreso tra 3 e 9 settimane dall'inizio del trattamento. Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, il tempo alla risoluzione è risultato essere compreso tra 0,7 e 2 settimane. Negli studi clinici, le biopsie epatiche di pazienti che presentavano epatotossicità immuno-correlata hanno mostrato evidenze di infiammazione acuta (neutrofili, linfociti e macrofagi).

Nei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab ad un dosaggio più alto di quello raccomandato in combinazione con dacarbazina, si è verificata tossicità epatica più frequentemente rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia.

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 19,2% (402/2.094). I casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 4,2% (88/2.094), 7,8% (163/2.094) e 1,2% (25/2.094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 1,9 mesi (intervallo: 0,0-36,6). La risoluzione si è verificata in 351 pazienti (87,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 5,3 settimane (intervallo: 0,1-175,9⁺). Tra i pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg, l'incidenza di anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 30,1%, inclusi casi di grado 2 (6,9%), grado 3 (15,8%) e grado 4 (1,8%).

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Ipilimumab è associato a reazioni avverse cutanee gravi che possono essere immuno-correlate. La necrolisi epidermica tossica ad esito fatale (inclusa la SJS) è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab in combinazione con gp100 (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione con ipilimumab è stata raramente riportata reazione da

farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Casi occasionali di pemfigoide sono stati riportati durante l'uso post-commercializzazione.

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, l'eruzione cutanea ed il prurito di qualsiasi severità sono stati riportati ciascuno nel 26% dei pazienti. L'eruzione cutanea ed il prurito indotti da ipilimumab sono stati prevalentemente lievi (Grado 1) o moderati (Grado 2) ed hanno risposto alla terapia sintomatica. Il tempo mediano all'insorgenza di reazioni avverse cutanee da moderate a severe o fatali (Grado da 2 a 5) è stato di 3 settimane dall'inizio del trattamento (intervallo 0,9-16 settimane). Con le linee guida di gestione specificate nel protocollo, la risoluzione si è verificata in gran parte dei casi (87%) con un tempo mediano dall'insorgenza alla risoluzione di 5 settimane (intervallo 0,6-29 settimane).

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 46,2% (968/2.094). I casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 14,1% (296/2.094), 4,6% (97/2.094) e < 0,1% (2/2.094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 0,7 mesi (intervallo: 0,0-33,8). La risoluzione si è verificata in 671 pazienti (69,6%) con un tempo mediano alla risoluzione di 11,1 settimane (intervallo: 0,1-268,7⁺). Tra i pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg, l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 65,2%, inclusi casi di grado 2 (20,3%) e grado 3 (7,8%).

Reazioni avverse neurologiche immuno-correlate

Ipilimumab è associato a reazioni neurologiche gravi immuno-correlate. La sindrome di Guillain-Barré ad esito fatale è stata riportata in <1% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg in combinazione con gp100. Sono stati inoltre riportati sintomi simili alla miastenia gravis in <1% dei pazienti che hanno ricevuto dosi più elevate di ipilimumab negli studi clinici.

Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di nefrite o disfunzione renale è stata del 6,1% (128/2.094). I casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 2,3% (49/2.094), 1,0% (20/2.094) e 0,5% (10/2.094) dei pazienti. In due pazienti (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,5 mesi (intervallo: 0,0-34,8). La risoluzione si è verificata in 97 pazienti (75,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,3 settimane (intervallo: 0,1-172,1⁺).

Endocrinopatia immuno-correlata

Nel gruppo trattato con 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia, l'ipopituitarismo di qualsiasi severità è stato riportato nel 4% dei pazienti. L'insufficienza surrenalica, l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo di qualsiasi severità sono stati riportati ciascuno nel 2% dei pazienti. La frequenza dell'ipopituitarismo severo (Grado 3 o 4) è stata riportata nel 3% dei pazienti. Il tempo all'insorgenza di un'endocrinopatia immuno-correlata da moderata a molto severa (Grado da 2 a 4) è risultato essere compreso tra 7 e quasi 20 settimane dall'inizio del trattamento. L'endocrinopatia immuno-correlata osservata negli studi clinici è stata generalmente controllata con una terapia ormonale sostitutiva.

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di disturbi alla tiroide è stata del 22,9% (479/2.094). Disturbi alla tiroide di grado 2 e di grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 12,5% (261/2.094) e 1,0% (21/2.094) dei pazienti. Ipofisite (inclusa ipofisite linfocitaria) di grado 2 e di grado 3 si è manifestata, rispettivamente, nel 2,0% (42/2.094) e 1,6% (33/2.094) dei pazienti. Ipopituitarismo di grado 2 e grado 3 si è manifestato, rispettivamente, nello 0,8% (16/2.094) e nello 0,5% (11/2.094) dei pazienti. Insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria) di grado 2, di grado 3 e di grado 4 si è manifestata, rispettivamente, nel 2,3% (49/2.094), 1,5% (32/2.094) e 0,2% (4/2.094) dei pazienti. Diabete mellito di grado 1, di grado 2, di grado 3 e di grado 4 si è verificato rispettivamente nello 0,1% (1/2.094), 0,2% (4/2.094), < 0,1% (1/2.094) e 0,1 (3/2.094) dei pazienti e chetoacidosi diabetica di grado 4 è stata riportata in < 0,1% (2/2.094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di queste

endocrinopatie è stato di 2,1 mesi (intervallo: 0,0-28,1). La risoluzione si è verificata in 201 pazienti (40,7%). Il tempo alla risoluzione è variato da 0,3 a 257,1⁺ settimane.

Reazione all'infusione

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 4,9% (103/2.094). I casi di grado 1, grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 2,1% (44/2.094), 2,5% (53/2.094), 0,2% (5/2.094) e < 0,1% (1/2.094) dei pazienti. Tra i pazienti con MPM trattati con ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 3 mg/kg, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 12%.

Immunogenicità

Meno del 2% dei pazienti con melanoma avanzato che hanno ricevuto ipilimumab negli studi clinici di Fase 2 e 3 ha sviluppato anticorpi contro ipilimumab. Nessun paziente ha presentato reazioni di ipersensibilità o anafilattiche correlate all'infusione o peri-infusionali. Non sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti verso ipilimumab. Nel complesso, non è stata osservata alcuna associazione apparente tra lo sviluppo degli anticorpi e le reazioni avverse.

Tra i pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab e valutabili per la presenza di anticorpi anti-ipilimumab, l'incidenza di anticorpi anti-ipilimumab variava tra 6,3 e 13,7%. L'incidenza di anticorpi neutralizzanti contro ipilimumab variava tra 0 e 0,4%. Tra i pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia e valutabili per la presenza di anticorpi anti-ipilimumab o anticorpi neutralizzanti contro ipilimumab, l'incidenza di anticorpi anti ipilimumab è stata del 7,5%, e l'incidenza di anticorpi neutralizzanti contro ipilimumab è stata dell'1,6%. Tra i pazienti valutabili per la presenza di anticorpi anti-nivolumab, l'incidenza di anticorpi anti-nivolumab è stata del 26% con nivolumab 3 mg/kg ed ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane, del 24,9% con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane e ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane, del 37,8% con nivolumab 1 mg/kg ed ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane, e del 33,8% con nivolumab 360 mg ogni 3 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e chemioterapia. L'incidenza di anticorpi neutralizzanti contro nivolumab è stata dello 0,8% con nivolumab 3 mg/kg ed ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane, dell'1,5% con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane e ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane, del 4,6% con nivolumab 1 mg/kg ed ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane e del 2,6% con nivolumab 360 mg ogni 3 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e chemioterapia.

La CL di ipilimumab, quando è stato somministrato in associazione a nivolumab, in presenza di anticorpi anti-ipilimumab, è rimasta invariata e non ci sono state evidenze di alterato profilo di tossicità.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab (con o senza chemioterapia), la proporzione di pazienti che ha presentato un peggioramento dal valore basale di un'anomalia dei valori di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 4,9% per l'anemia, 1,5% per la trombocitopenia, 2,3% per la leucopenia, 7,3% per la linfopenia, 3,4% per la neutropenia, 2,9% per la fosfatasi alcalina aumentata, 7,3% per l'AST aumentata, 8,4% per l'ALT aumentata, 1,2% per la bilirubina totale aumentata, 1,6% per la creatinina aumentata, 5,8% per l'iperglicemia, 8,4% per l'amilasi aumentata, 16,7% per la lipasi aumentata, 0,8% per l'ipocalcemia, 0,2% per l'ipernatremia, 1,0 per l'ipercalcemia, 1,9% per l'iperpotassiemia, 0,5% per l'ipermagnesiemia, 3,4% per l'ipopotassiemia e 9,8% per l'iponatremia. Tra i pazienti trattati con ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg, una percentuale più elevata di pazienti ha presentato un peggioramento dell'ALT aumentata dal valore basale al grado 3 o 4 (15,3%).

Popolazione pediatrica

Ipilimumab in monoterapia

Non sono state riportate nuove reazioni avverse al farmaco negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Nello studio CA184070, per l'unico paziente di età pari o superiore a 12 anni trattato con 3 mg/kg di ipilimumab non sono state riportate reazioni avverse immunocorrelate (irAR) di grado ≥ 3 . Due (25,0%) degli 8 pazienti trattati con 5 mg/kg ed 1 (11,1%) dei 9 pazienti trattati con 10 mg/kg hanno riportati eventi di grado 3–4. Nessuno degli eventi ha avuto esito fatale. La tipologia di irAR è stata consistente con quella sperimentata negli adulti, con le irAR riportate più comunemente in tutti i gruppi nelle categorie delle reazioni gastrointestinali (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg], e 44,4% [10 mg/kg]), di funzionalità epatica (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]), e cutanee (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). In questo studio non sono state riportate nuove irAR. Non sono state evidenziate differenze nello spettro di irAR riportate negli adulti e nella popolazione pediatrica.

Nello studio CA184178 non sono state riportate irAR nuove od inattese e le irAR osservate sono state simili per frequenza, intensità e organo impattato a quelle riportate negli studi sugli adulti. Due pazienti nel gruppo 10 mg/kg hanno riportato durante lo studio una irAR endocrina di grado 1 e di grado 3 quale l'iperglicemia. Non sono state riportate altre anomalie endocrine.

Un riassunto delle reazioni avverse negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, così come negli adulti, è riportato nella tabella 7.

Tabella 7. Riassunto delle reazioni avverse fino a dopo 4 dosi pari a 3, 5 e 10 mg/kg, Tutti i pazienti trattati

	Numero di pazienti (%)							
	Età da ≥ 12 a 21 anni			Età da 12 a < 18 anni		Adulti		
	Melanoma avanzato e tumori solidi diversi dal melanoma			Melanoma avanzato		Melanoma avanzato		
	CA184070			CA184178		CA184004/022 aggregati	CA184004/007/008/022 aggregati	
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325	
Tutte le morti, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)	
Morti correlate al trattamento, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)	
SAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)	
SAEs, correlate al farmaco, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)	
AEs che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)	
AEs correlate al farmaco che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)	
irAEs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)	
AE, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)	
AEs, correlate al farmaco n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)	

MedDRA v.17.0 per lo studio CA184070, v.19.0 per lo studio CA184178, e V.12.1 per i dati aggregati di sicurezza negli adulti. NA = non valutata
Per gli adulti, le morti riportate in questa tabella sono avvenute entro 70 giorni dall'ultima dose, indipendentemente da una correlazione. Per i pazienti pediatrici le morti sono quelle relative ad eventi verificatisi nello studio entro

30 giorni dall'ultima dose, ad eccezione di "tutte le morti" che si sono verificate più di 30 giorni dopo l'ultima dose. Nello studio CA184178, le morti sono state riportate almeno 90 giorni dall'ultima dose. Attribuzione ad ipilimumab riportata come possibile, probabile, definita, o mancante per lo studio CA184178 e per i dati aggregati di sicurezza negli adulti e correlati o mancanti per lo studio CA184070. Abbreviazioni: SAEs = reazione avversa grave; AEs = reazione avversa; irAEs = reazione avversa immuno-correlata

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza di ipilimumab in associazione a nivolumab nei bambini di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 5.1). Nello studio clinico CA209908 su 74 pazienti pediatriche con tumori maligni primari di alto grado del sistema nervoso centrale (CNS) non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza rispetto ai dati disponibili negli studi sugli adulti nelle varie indicazioni.

Anziani

Nei pazienti con MPM, la percentuale di reazioni avverse gravi e di interruzione a causa di reazioni avverse è stata maggiore nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (rispettivamente 68% e 35%) rispetto a tutti i pazienti che hanno ricevuto ipilimumab in associazione a nivolumab (rispettivamente 54% e 28%). I dati sui pazienti con CRC dMMR o MSI-H di età pari o superiore a 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di ipilimumab non è stata stabilita. Negli studi clinici, i pazienti hanno ricevuto fino a 20 mg/kg senza apparenti effetti tossici.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo farmaco, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo farmaco, codice ATC: L01FX04.

Meccanismo d'azione

L'antigene 4 del linfocita T citotossico (CTLA-4) è un regolatore chiave dell'attività delle cellule T. Ipilimumab è un inibitore del checkpoint immunitario CTLA-4 che blocca il segnale inibitorio delle cellule T indotto dalla via del CTLA-4, aumentando il numero di cellule T effettrici reattive che si mobilitano per sferrare un attacco immunitario diretto delle cellule T alle cellule tumorali. Il blocco del CTLA-4 può anche ridurre la funzione delle cellule T regolatrici, il che può contribuire ad una risposta immunitaria anti tumorale. Ipilimumab può selettivamente eliminare le cellule T regolatrici nella sede del tumore, portando ad un aumento del rapporto intratumorale cellule T effettrici/cellule T regolatrici che conduce alla morte della cellula tumorale.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti affetti da melanoma che hanno ricevuto ipilimumab, la conta linfocitaria assoluta (ALC) media nel sangue periferico è aumentata durante tutto il periodo del dosaggio di induzione. Negli studi di Fase 2, tale aumento è stato dose-dipendente. Nello Studio MDX010-20 (vedere paragrafo 5.1), ipilimumab 3 mg/kg, somministrato con o senza gp100, ha aumentato la conta linfocitaria assoluta (ALC) durante tutto il periodo del dosaggio di induzione, ma non sono state osservate variazioni significative della conta linfocitaria assoluta (ALC) nel gruppo di controllo costituito dai pazienti che hanno ricevuto il solo vaccino peptidico sperimentale gp100.

Nel sangue periferico dei pazienti affetti da melanoma, un aumento medio della percentuale di cellule T attivate HLA-DR+ CD4+ e CD8+ è stato osservato dopo il trattamento con ipilimumab, coerentemente con il suo meccanismo d'azione. È stato inoltre osservato un aumento medio della percentuale delle cellule T della memoria centrale (CCR7+ CD45RA-) CD4+ e CD8+ ed un aumento medio più modesto ma significativo della percentuale di cellule T della memoria effettrice (CCR7- CD45RA-) CD8+ dopo il trattamento con ipilimumab.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Per ulteriori informazioni sull'efficacia clinica e la sicurezza associate alle raccomandazioni posologiche di nivolumab quando somministrato in monoterapia dopo la terapia in associazione ad ipilimumab, si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di nivolumab.

Sulla base del modello dose/esposizione che valuta l'efficacia e la sicurezza, non vi sono differenze clinicamente significative nell'efficacia e nella sicurezza tra una dose di nivolumab di 240 mg ogni 2 settimane o 3 mg/kg ogni 2 settimane. Inoltre, sulla base di queste valutazioni, non ci sono state differenze clinicamente significative tra una dose di nivolumab di 480 mg ogni 4 settimane o 3 mg/kg ogni 2 settimane nel melanoma avanzato e nell'RCC.

Studi clinici con ipilimumab in monoterapia

Melanoma

Il vantaggio in termini di sopravvivenza globale di ipilimumab alla dose consigliata di 3 mg/kg, nei pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) precedentemente trattati, è stato dimostrato in uno studio di Fase 3 (MDX010-20). I pazienti con melanoma oculare, melanoma primario del SNC, metastasi cerebrali attive, virus dell'immunodeficienza umana (HIV), epatite B ed epatite C non sono stati inclusi nello studio clinico MDX010-20. Gli studi clinici escludevano i pazienti con ECOG performance status > 1 e melanoma delle mucose. Sono stati esclusi anche i pazienti senza metastasi epatiche che presentavano valori basali di AST > 2,5 x LSN, i pazienti con metastasi epatiche che presentavano valori basali di AST > 5 x LSN e i pazienti con bilirubina totale al basale ≥ 3 x LSN.

Per i pazienti con una storia di patologia autoimmune, vedere anche il paragrafo 4.4.

MDX010-20

Uno studio in doppio cieco di Fase 3 ha arruolato pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o avanzato) trattati in precedenza con regimi contenenti una o più delle seguenti sostanze: IL-2, dacarbazina, temozolomide, fotemustina o carboplatino. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1:1 a ricevere 3 mg/kg di ipilimumab + un vaccino peptidico sperimentale gp100 (gp100), 3 mg/kg di ipilimumab in monoterapia o gp100 da solo. Tutti i pazienti erano di tipo HLA-A2*0201; questo tipo di HLA supporta la presentazione della gp100 nel sistema immunitario. I pazienti erano stati arruolati indipendentemente dal loro status di mutazione BRAF al basale. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab ogni 3 settimane per 4 dosi, in base alla tollerabilità (terapia di induzione). I pazienti che hanno presentato un evidente aumento della massa tumorale prima del completamento del periodo di induzione ed un performance status adeguato, hanno continuato la terapia di induzione,

come tollerata. La risposta tumorale a ipilimumab è stata valutata, approssimativamente alla settimana 12, dopo il completamento della terapia di induzione.

Un trattamento aggiuntivo con ipilimumab (ri-trattamento) è stato offerto a quei pazienti in progressione di malattia (PD) dopo una risposta clinica iniziale (PR o CR) o dopo malattia stabile (SD) (secondo i criteri OMS modificati) > 3 mesi dalla prima valutazione del tumore. Come endpoint primario è stata considerata la OS nel Gruppo ipilimumab + gp100 vs il gruppo gp100. Come principali endpoint secondari sono state considerate la OS nel Gruppo ipilimumab + gp100 vs gruppo ipilimumab in monoterapia e la OS nel gruppo ipilimumab in monoterapia vs gruppo gp100.

Complessivamente sono stati randomizzati 676 pazienti: 137 al gruppo ipilimumab in monoterapia, 403 al gruppo ipilimumab + gp100 e 136 al gruppo gp100 da solo. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto tutte le 4 dosi durante l'induzione. Trentadue pazienti hanno ricevuto un ri-trattamento: 8 nel gruppo ipilimumab in monoterapia, 23 nel gruppo ipilimumab + gp100 e 1 nel gruppo gp100. La durata del follow-up è stata di 55 mesi. Le caratteristiche al basale sono risultate ben equilibrate tra tutti i gruppi. L'età mediana era di 57 anni. La maggior parte dei pazienti (71-73%) era affetta da una malattia in stadio M1c ed il 37-40% dei pazienti presentava valori elevati di lattato deidrogenasi (LDH) al basale. Un totale di 77 pazienti presentava un'anamnesi positiva per metastasi cerebrali precedentemente trattate.

I regimi contenenti ipilimumab hanno mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS rispetto al gruppo di controllo gp100. L'hazard ratio (HR) per il confronto della OS fra gruppo ipilimumab in monoterapia e gruppo gp100 è stato di 0,66 (95% CI: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Dall'analisi di sottogruppo, il beneficio osservato in termini di OS è stato coerente tra la maggior parte dei sottogruppi di pazienti (stadio-M [metastasi], precedente interleuchina-2, LDH al basale, età, sesso, tipo e numero di precedenti terapie). Tuttavia, per le donne con più di 50 anni di età, i dati che supportano un beneficio di ipilimumab in termini di OS sono stati limitati. Poiché l'analisi dei sottogruppi ha incluso solo un piccolo numero di pazienti, da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.

I tassi mediani e stimati di OS a 1 anno e 2 anni sono indicati nella Tabella 8.

Tabella 8. Sopravvivenza globale (OS) in MDX010-20

	Ipilimumab 3 mg/kg n= 137	gp100 ^a n= 136
Mediana Mesi (95% CI)	10 mesi (8,0-13,8)	6 mesi (5,5-8,7)
OS a 1 anno % (95% CI)	46% (37,0-54,1)	25% (18,1-32,9)
OS a 2 anni % (95% CI)	24% (16,0-31,5)	14% (8,0-20,0)

^a Il vaccino peptidico gp100 è un controllo sperimentale.

Nel Gruppo ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia, la OS mediana è stata di 22 mesi e 8 mesi rispettivamente per i pazienti con SD e per i pazienti con PD. Al momento della presente analisi, non sono state raggiunte le mediane per i pazienti con CR o PR.

Nei pazienti per i quali è stato necessario un ri-trattamento, il BORR si è attestato al 38% (3 pazienti su 8) nel gruppo ipilimumab in monoterapia ed allo 0% nel gruppo gp100. Il tasso di controllo della malattia (DCR) (definito come CR+PR+SD) è stato del 75% (6 pazienti su 8) e dello 0% rispettivamente. A causa del numero limitato di pazienti in queste analisi, non possono essere tratte delle conclusioni definitive relativamente all'efficacia di ipilimumab nel ri-trattamento.

Lo sviluppo o il mantenimento dell'attività clinica dopo il trattamento con ipilimumab sono risultati simili con o senza l'uso di corticosteroidi sistemici.

CA184-169

Uno studio in doppio cieco di Fase 3 che ha arruolato pazienti con melanoma non resecabile di Stadio III o IV precedentemente trattati o non trattati. Sono stati randomizzati un totale di 727 pazienti, 362 a ricevere ipilimumab 3 mg/kg e 365 a ricevere ipilimumab 10 mg/kg, ogni 3 settimane per 4 dosi. La OS mediana (95% CI) è stata di 16 mesi (11,63; 17,84) nel gruppo ipilimumab 10 mg/kg, e di 12 mesi (9,86; 13,27) nel gruppo ipilimumab 3 mg/kg. Il confronto tra la sopravvivenza globale nel gruppo ipilimumab 10 mg/kg e quella nel gruppo ipilimumab 3 mg/kg ha mostrato un HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 0,99; P-value = 0,04). Tra il gruppo 10 mg/kg e quello 3 mg/kg non sono state osservate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da progressione (PFS). (HR 0,89 con un 95% CI pari a 0,76; 1,04 ed un log-rank test P-value = 0,1548). Nei gruppi 10 mg/kg e 3 mg/kg il BORR è stato simile. Il BORR è stato del 15,3% (95% CI: 11,8; 19,5) nel gruppo 10 mg/kg e del 12,2% (95% CI: 9,0; 16,0) nel gruppo 3 mg/kg. La dose di ipilimumab di 10 mg/kg è stata associata ad un più alto tasso di reazioni avverse rispetto alla dose di 3 mg/kg. Le frequenze delle reazioni avverse gravi nei gruppi 10 mg/kg e 3 mg/kg sono state 37% e 18%, e le 3 reazioni avverse gravi più comuni sono state diarrea (10,7% vs 5,5%), colite (8,0% vs 3,0%), ed ipofisite (4,4% vs 1,9%). Reazioni avverse che hanno portato ad interruzione del trattamento nei gruppi 10 mg/kg e 3 mg/kg si sono verificate nel 31% e nel 19% dei pazienti, con reazioni avverse che hanno portato a decesso in 4 e 2 pazienti, rispettivamente.

Alla dose raccomandata di 3 mg/kg, la OS mediana nel sottogruppo donne con età \geq a 50 anni è stata simile a quella osservata nella popolazione complessiva: (11,40 vs 11,53 mesi). La OS mediana alla dose raccomandata di 3 mg/kg nel sottogruppo con metastasi cerebrali al basale è stata di 5,67 mesi.

Altri studi con ipilimumab in monoterapia

Melanoma

CA184332 e CA184338

La OS di ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia in pazienti naive alla chemioterapia derivante da studi clinici di fase 2 e 3 (N= 78; randomizzati) e nei pazienti naive al trattamento (N= 273 e N= 157) in due studi osservazionali retrospettivi è stata generalmente coerente. Nei due studi osservazionali, il 12,1% ed il 33,1% dei pazienti aveva metastasi cerebrali al momento della diagnosi di melanoma avanzato. La OS mediana ed il tasso di sopravvivenza stimato a 1 anno, a 2 anni, a 3 anni e a 4 anni sono mostrati nella Tabella 9. Il tasso di sopravvivenza stimato ad 1 anno, a 2 anni e a 3 anni nei pazienti naive alla chemioterapia (N= 78), derivante da studi clinici di fase 2 e 3, è stato rispettivamente del 54,1% (95% CI: 42,5 - 65,6), del 31,6% (95% CI: 20,7 - 42,9) e del 23,7% (95% CI: 14,3 - 34,4).

Tabella 9. Sopravvivenza globale negli studi osservazionali

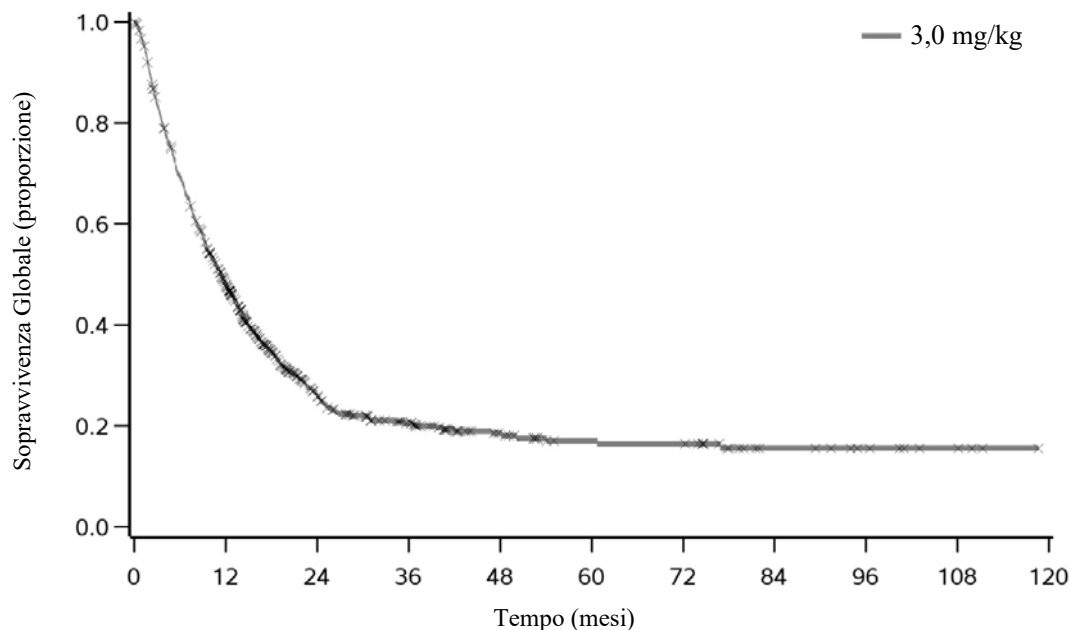
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
OS mediana (95% CI)	14 mesi (12,8-18,7)	10 mesi (7,0-12,8)
OS a 1 anno % (95% CI)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5-51,4)
OS a 2 anni % (95% CI)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
OS a 3 anni % (95% CI)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
OS a 4 anni % (95% CI)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

Nello studio CA184332 i pazienti con metastasi cerebrali hanno avuto una OS mediana di 7 mesi (95% CI: 5,06 - 12,81) ed i pazienti senza metastasi cerebrali hanno avuto una OS mediana di 14,1 mesi (95% CI: 9,96-Non stimata).

Nello studio CA184338 i pazienti con metastasi cerebrali hanno avuto una OS mediana di 6,3 mesi (95% CI: 3,2 - 12,0) ed i pazienti senza metastasi cerebrali hanno avuto una OS mediana di 17,7 mesi (95% CI: 13,6-12,1).

Il beneficio di sopravvivenza a lungo termine del trattamento con ipilimumab (alla dose di 3 mg/kg) è stato dimostrato attraverso l'analisi aggregata dei dati di OS derivanti dagli studi clinici in pazienti con melanoma avanzato precedentemente trattati e naive al trattamento (N = 965). Le curve di Kaplan-Meier per l'OS hanno rivelato un plateau con inizio intorno all'anno 3 (tasso OS = 21% [95% CI: 17-24]) che si è esteso in alcuni pazienti fino a 10 anni (vedere Figura 1).

Figura 1. Sopravvivenza globale con ipilimumab 3 mg/kg nell'analisi aggregata



N. a Rischio											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Studi clinici con ipilimumab in associazione a nivolumab

Melanoma

Studio randomizzato di fase 3 di ipilimumab in associazione a nivolumab o di nivolumab in monoterapia vs. ipilimumab come monoterapia (CA209067)

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab 3 mg/kg in associazione a nivolumab 1 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg vs ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (CA209067). Le differenze tra i due gruppi di trattamento contenenti nivolumab sono state valutate in maniera descrittiva. Questo studio includeva pazienti adulti con melanoma confermato non resecabile di stadio III o stadio IV. I pazienti dovevano avere un performance status ECOG pari a 0 o 1. Sono stati arruolati i pazienti che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica anti-tumorale per il melanoma non resecabile o metastatico. Una precedente terapia adiuvante o neo-adiuvante era consentita se era stata completata almeno 6 settimane prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune in atto, melanoma oculare/uveale o metastasi cerebrali o leptomeningee attive sono stati esclusi dallo studio.

Un totale di 945 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ipilimumab in associazione a nivolumab (n = 314), nivolumab in monoterapia (n = 316) o ipilimumab in monoterapia (n = 315). I pazienti nel braccio di associazione hanno ricevuto nivolumab 1 mg/kg mediante infusione della durata di 60 minuti e ipilimumab 3 mg/kg mediante infusione della durata di 90 minuti somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg in monoterapia ogni 2 settimane. I pazienti nel braccio nivolumab in monoterapia hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane. I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg e un placebo corrispondente a nivolumab per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 dosi, seguito dal placebo ogni

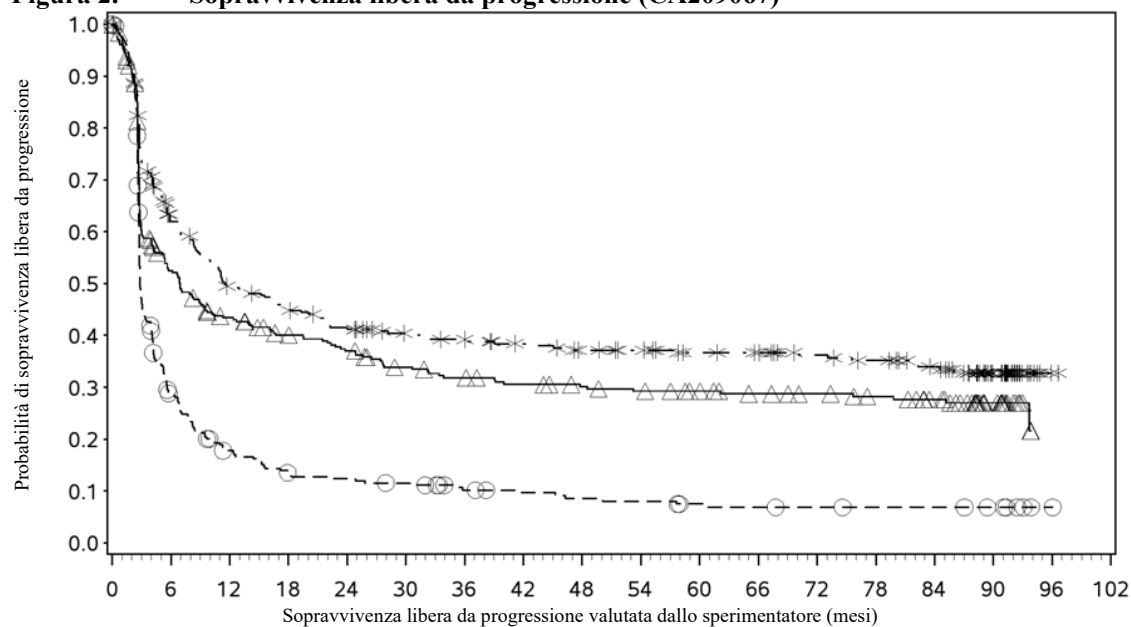
2 settimane. La popolazione randomizzata è stata stratificata per espressione di PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ espressione sulla membrana della cellula tumorale), stato BRAF e stadio M secondo il sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Il trattamento è continuato fino a quando si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le rivalutazioni del tumore sono state condotte 12 settimane dopo la randomizzazione e quindi ogni 6 settimane per il primo anno ed ogni 12 settimane successivamente. Le misure di esito primario erano la sopravvivenza libera da progressione e l'OS. Sono stati inoltre valutati l'ORR e la durata della risposta.

Le caratteristiche al basale tra i tre gruppi di trattamento erano bilanciate. L'età mediana era pari a 61 anni (intervallo: 18-90 anni), il 65% dei pazienti erano maschi ed il 97% erano bianchi. Il performance status ECOG era pari a 0 (73%) o 1 (27%). La maggioranza dei pazienti aveva una malattia in stadio IV secondo AJCC (93%); il 58% aveva una malattia M1c all'ingresso nello studio. Il 22% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia adiuvante. Il 32% dei pazienti aveva un melanoma con mutazione BRAF positiva; il 26,5% dei pazienti aveva un'espressione del tumore sulla membrana cellulare PD-L1 $\geq 5\%$. Il 4% dei pazienti aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali ed il 36% dei pazienti aveva un livello di LDH al basale superiore al limite superiore della norma (LSN) all'ingresso nello studio. Tra i pazienti con espressione tumorale del PD-L1 quantificabile, la distribuzione dei pazienti era bilanciata tra i tre gruppi di trattamento. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

All'analisi primaria (follow-up minimo di 9 mesi) la PFS mediana era di 6,9 mesi nel gruppo nivolumab rispetto a 2,9 mesi nel gruppo ipilimumab (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). La PFS mediana era di 11,5 mesi nel gruppo ipilimumab in associazione a nivolumab, rispetto a 2,9 mesi nel gruppo ipilimumab (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

I risultati della PFS dall'analisi descrittiva (con un follow-up minimo di 90 mesi) sono mostrati nella Figura 2 (tutta la popolazione randomizzata), nella Figura 3 (cut-off del PD-L1 tumorale del 5%) e nella Figura 4 (cut-off del PD-L1 tumorale dell'1%).

Figura 2. Sopravvivenza libera da progressione (CA209067)



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 189/314), mediana e 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 49% (44; 55), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 36% (32; 42), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 33% (27; 39)

—△— Nivolumab (eventi: 208/316), mediana e 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 42% (36; 47), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 29% (24; 35), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 27% (22; 33)

---○--- Ipilimumab (eventi: 261/315), mediana e 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 18% (14; 23), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 8% (5; 12), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Figura 3. Sopravvivenza libera da progressione per espressione PD-L1: cut-off del 5% (CA209067)

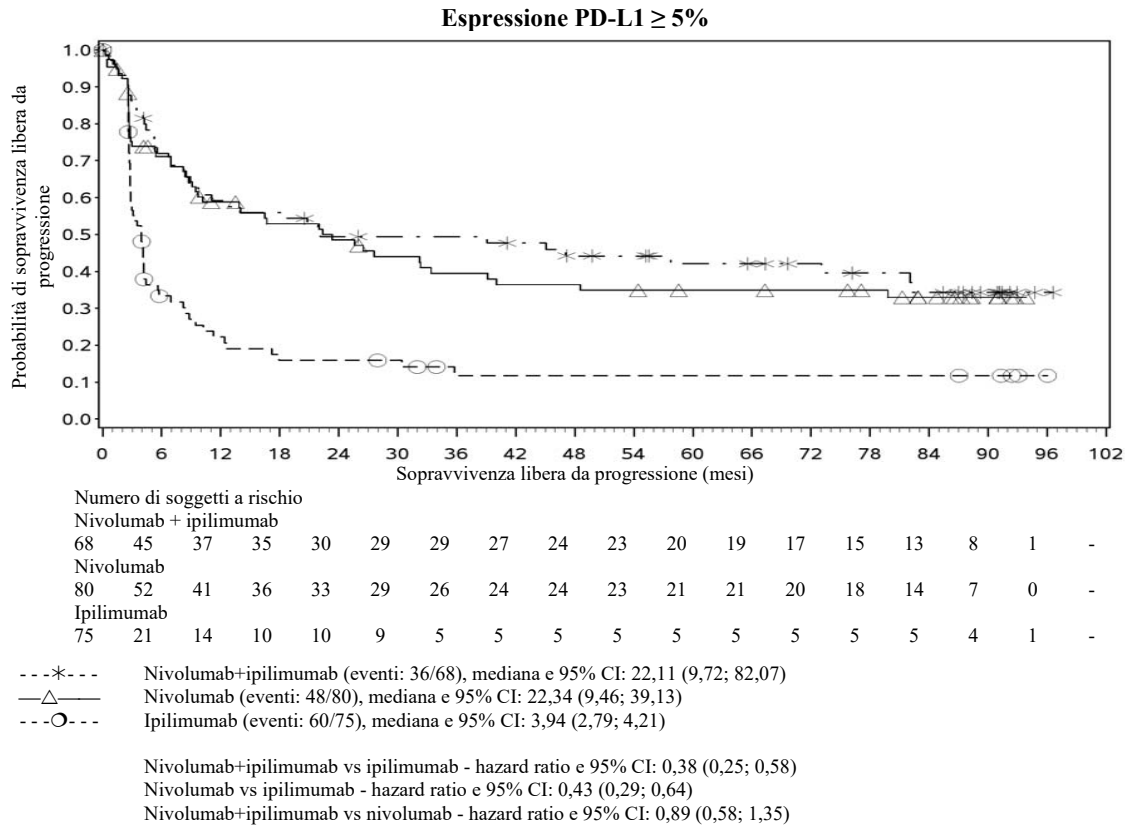
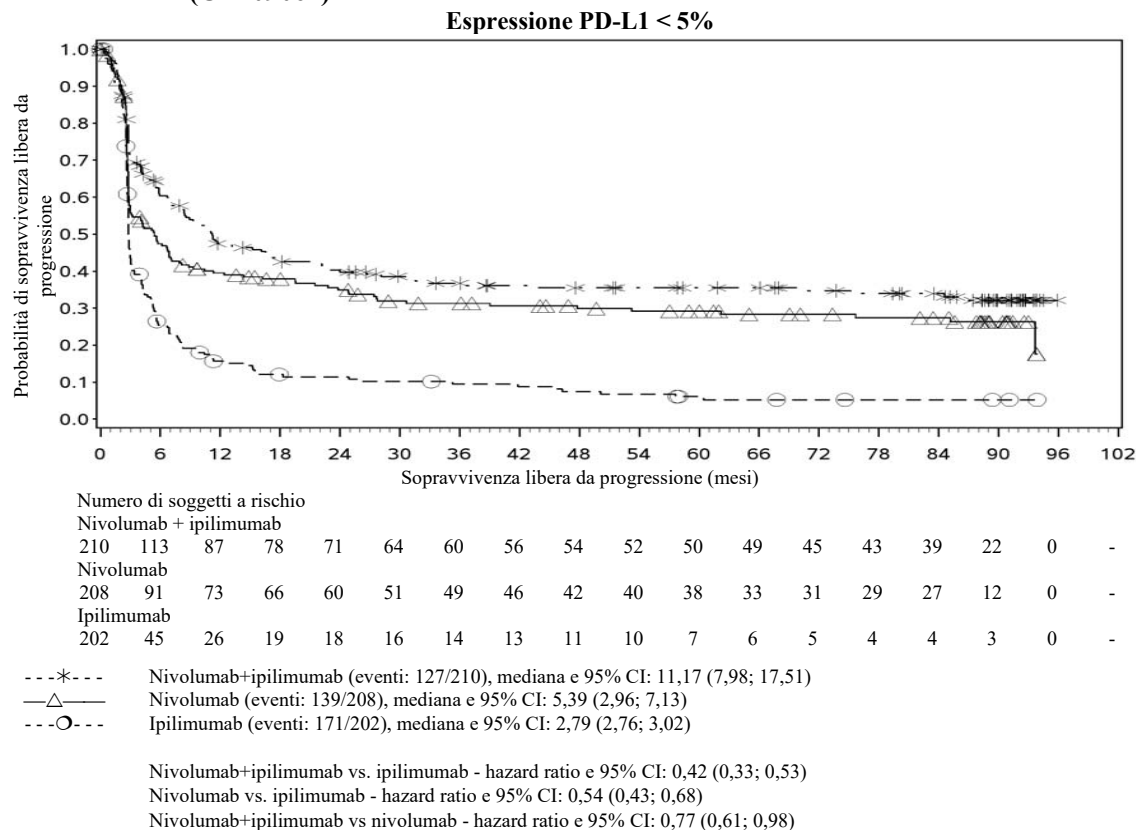
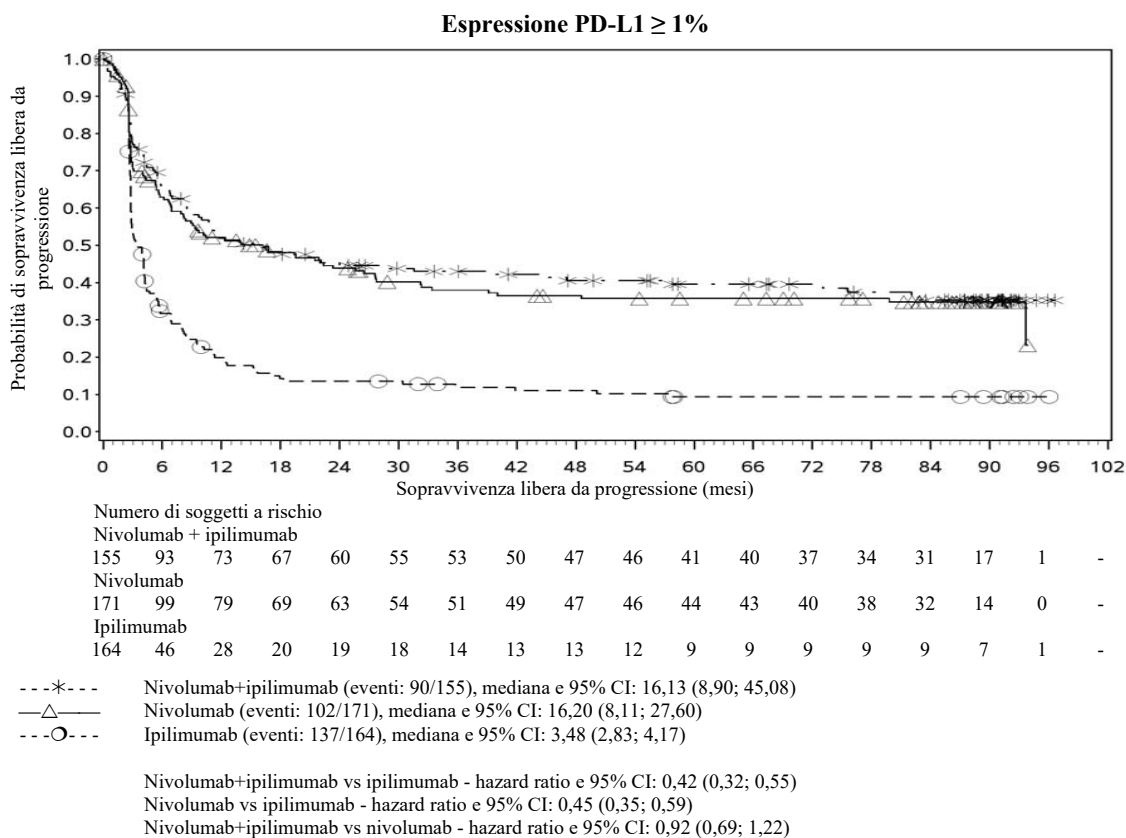
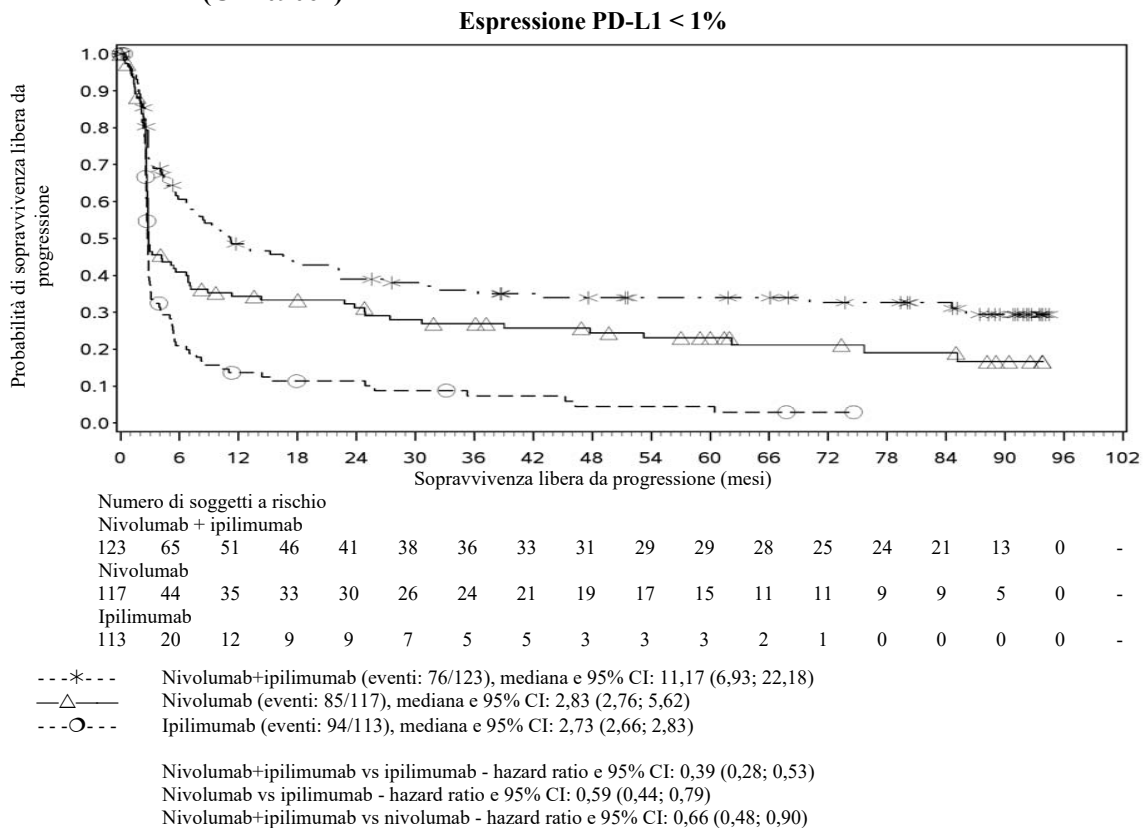


Figura 4. Sopravvivenza libera da progressione per espressione PD-L1: cut-off del 1% (CA209067)

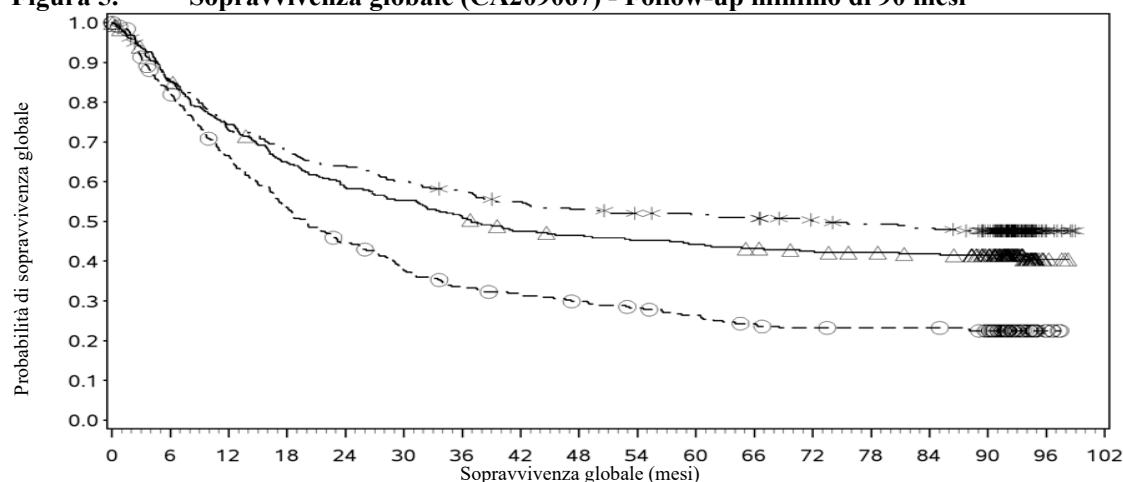


L'analisi finale (primaria) dell'OS è stata effettuata quando tutti i pazienti avevano follow-up minimo di 28 mesi. A 28 mesi, l'OS mediana non è stata raggiunta nel gruppo nivolumab rispetto ai 19,98 mesi nel gruppo ipilimumab (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-value: < 0,0001). L'OS mediana non è stata raggiunta nel gruppo ipilimumab in associazione a nivolumab, rispetto al gruppo ipilimumab (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-value: < 0,0001).

Un'analisi descrittiva aggiuntiva effettuata ad un follow-up minimo di 90 mesi mostra risultati dell'OS coerenti con quelli dell'analisi primaria iniziale. I risultati dell'OS derivanti da queste analisi di follow-up sono mostrati nella Figura 5 (tutti i randomizzati), nella Figura 6 e 7 (cut off per il PD-L1 al 5% e all'1% valutato a livello tumorale).

L'analisi dell'OS non era stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive. Una terapia sistemica successiva era stata ricevuta dal 36,0%, 49,1% e dal 66,3% dei pazienti, rispettivamente, nel braccio di associazione, nel braccio nivolumab in monoterapia e nel braccio ipilimumab. Un'immunoterapia successiva (inclusa terapia anti-PD1, anticorpi anti-CTLA-4 o altra immunoterapia) era stata ricevuta dal 19,1%, 34,2%, e 48,3% dei pazienti, rispettivamente, nel braccio di associazione, nel braccio nivolumab in monoterapia e nel braccio ipilimumab.

Figura 5. Sopravvivenza globale (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi



Numero di soggetti a rischio

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
Nivolumab+ipilimumab	314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab	316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab	315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

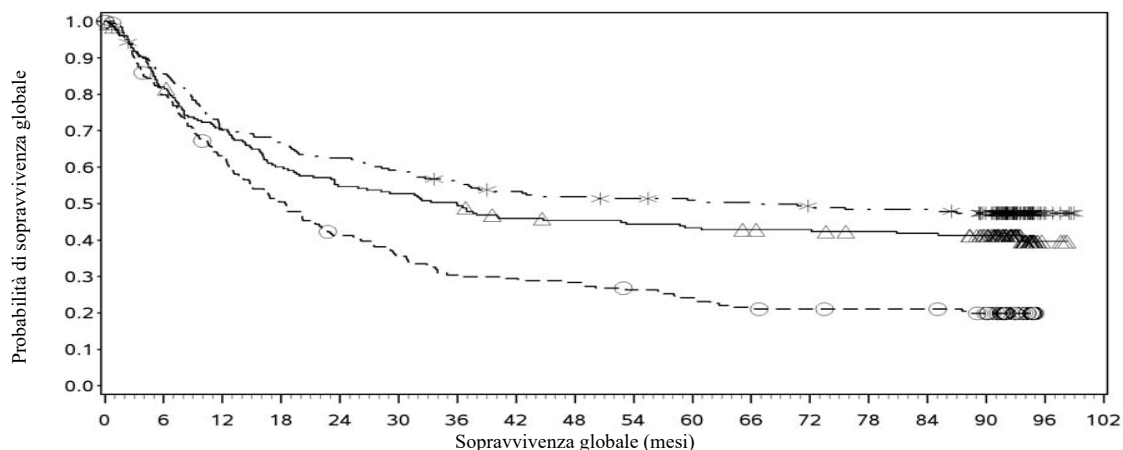
- *--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 162/314), mediana e 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 73% (68; 78), 24 mesi: 64% (59; 69), 36 mesi: 58% (52; 63), 60 mesi: 52% (46; 57) e 90 mesi: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (eventi: 182/316), mediana e 95% CI: 36,93 mesi (28,25; 58,71)
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 74% (69; 79), 24 mesi: 59% (53; 64), 36 mesi: 52% (46; 57), 60 mesi: 44% (39; 50) e 90 mesi: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (eventi: 235/315), mediana e 95% CI: 19,94 mesi (16,85; 24,61)
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 67% (61; 72), 24 mesi: 45% (39; 50), 36 mesi: 34% (29; 39), 60 mesi: 26% (22; 31) e 90 mesi: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Figura 6. Sopravvivenza globale per espressione PD-L1: cut-off del 5% (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi
Espressione PD-L1 < 5%



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 109/210), mediana e 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)

—△— Nivolumab (eventi: 121/208), mediana e 95% CI: 35,94 mesi (23,06; 60,91)

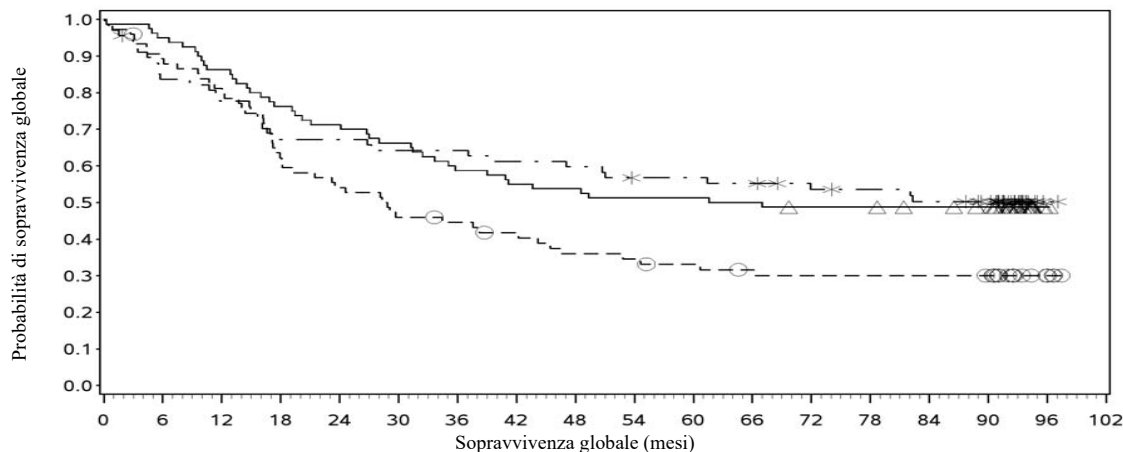
---○--- Ipilimumab (eventi: 157/202), mediana e 95% CI: 18,40 mesi (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

Espressione PD-L1 ≥ 5%



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 33/68), mediana e 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

—△— Nivolumab (eventi: 41/80), mediana e 95% CI: 64,28 mesi (33,64; N.A.)

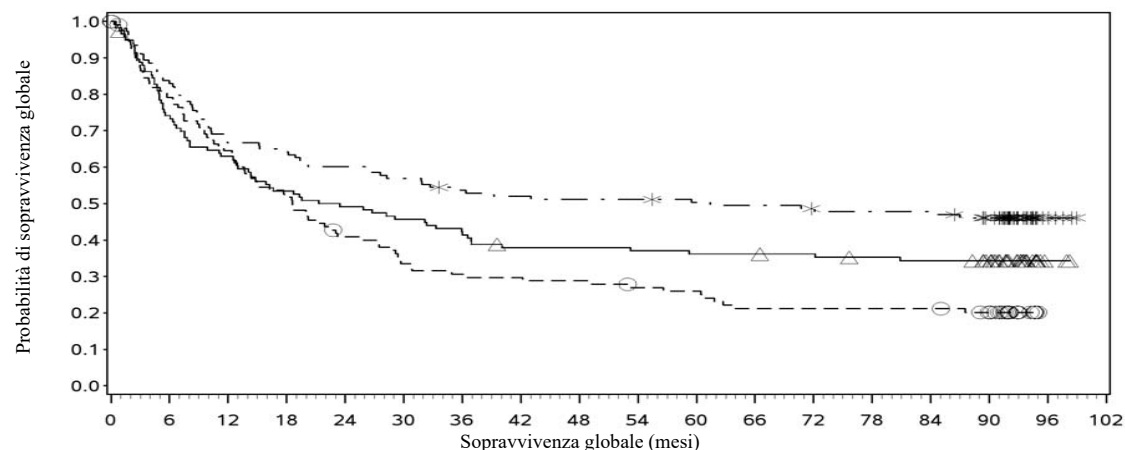
---○--- Ipilimumab (eventi: 51/75), mediana e 95% CI: 28,88 mesi (18,10; 44,16)

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

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

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

Figura 7. Sopravvivenza globale per espressione PD-L1: cut-off del 1% (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi
Espressione PD-L1 < 1%



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 66/123), mediana e 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)

—△— Nivolumab (eventi: 76/117), mediana e 95% CI: 23,46 mesi (13,01; 36,53)

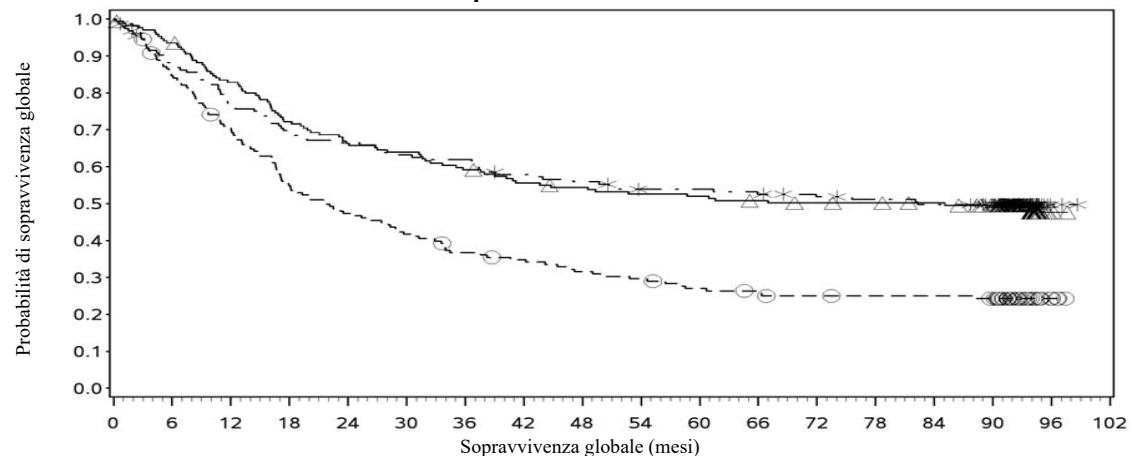
---○--- Ipilimumab (eventi: 87/113), mediana e 95% CI: 18,56 mesi (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

Espressione PD-L1 ≥ 1%



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 76/155), mediana e 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)

—△— Nivolumab (eventi: 86/171), mediana e 95% CI: 85,09 mesi (39,00; N.A.)

---○--- Ipilimumab (eventi: 121/164), mediana e 95% CI: 21,49 mesi (16,85; 29,08)

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

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

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

Il follow-up minimo per le analisi di ORR era 90 mesi. Le risposte sono riassunte nella Tabella 10.

Tabella 10. Risposta Obiettiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Risposta Obiettiva	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Risposta completa (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Risposta parziale (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Malattia Stabile (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Durata della risposta			
Mediana (intervallo), mesi	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporzione ≥ 12 mesi in durata	68%	73%	44%
Proporzione ≥ 24 mesi in durata	58%	63%	30%
ORR (95% CI) per livello di espressione tumorale del PD-L1			
<5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥5%	72% (59,9; 82,3) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
<1%	54% (44,4; 62,7) n=123	36% (27,2; 45,3) n=117	18% (11,2; 26,0) n=113
≥1%	65% (56,4; 72) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	20% (13,7; 26,4) n=164

Entrambi i bracci di trattamento che prevedevano nivolumab hanno dimostrato un beneficio significativo in termine di PFS ed OS ed un maggiore ORR rispetto ad ipilimumab. I risultati di PFS osservati a 18 mesi di follow-up ed i risultati di ORR e OS a 28 mesi di follow-up sono stati dimostrati in maniera consistente nei sottogruppi di pazienti, inclusi performance status ECOG al basale, stato BRAF, stadio M, età, anamnesi di metastasi cerebrali e livello di LDH al basale. Questa osservazione è confermata con i risultati dell'OS ad un follow-up minimo di 90 mesi.

Nei 131 pazienti che hanno interrotto l'associazione a causa delle reazioni avverse dopo 28 mesi di follow-up l'ORR è stato del 71% (93/131), con il 20% (26/131) dei pazienti che ha ottenuto una risposta completa, e l'OS mediana non è stata raggiunta.

Entrambi i bracci di trattamento che prevedevano nivolumab hanno dimostrato tassi di risposta obiettiva più elevati rispetto a ipilimumab, indipendentemente dai livelli di espressione del PD-L1. Dopo follow-up di 90 mesi, l'ORR era più elevato per l'associazione di nivolumab ad ipilimumab rispetto a nivolumab in monoterapia per tutti i livelli di espressione tumorale del PD-L1 (vedere tabella 10), con la migliore risposta complessiva di risposta completa correlata ad un miglioramento del tasso di sopravvivenza.

Dopo un follow-up di 90 mesi, la durata mediana della risposta per pazienti con un livello di espressione tumorale PD-L1 ≥5% era pari a 78,19 mesi (intervallo: 18,07-N.A.) nel braccio di associazione, era pari a 77,21 mesi (intervallo: 26,25-N.A.) nel braccio nivolumab in monoterapia ed era pari a 31,28 mesi (intervallo: 6,08-N.A.) nel braccio ipilimumab. Al livello di espressione tumorale

PD-L1 < 5%, la durata mediana della risposta non è stata raggiunta (intervallo: 61,93-N.A.) nel braccio di associazione, era pari a 90,84 mesi (intervallo: 50,43-N.A.) nel braccio nivolumab in monoterapia ed era pari a 19,25 mesi (intervallo: 5,32-47,44) nel braccio ipilimumab in monoterapia.

Non è possibile stabilire in modo affidabile un chiaro cut-off per l'espressione del PD-L1 quando si considerano gli esiti rilevanti della risposta tumorale, la PFS e l'OS. I risultati delle analisi multivariate esplorative hanno identificato caratteristiche del paziente e del tumore (performance status ECOG, stadio M, LDH al basale, status di mutazione BRAF, status PD-L1 e sesso) che potrebbero contribuire all'esito della sopravvivenza.

Efficacia secondo lo stato BRAF:

Dopo un follow-up di 90 mesi i pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in associazione a nivolumab avevano rispettivamente una PFS mediana di 16,76 mesi (95% CI: 8,28; 32,0) e di 11,17 mesi (95% CI: 7,0; 19,32), mentre quelli nel braccio nivolumab in monoterapia avevano, rispettivamente, una PFS mediana di 5,62 mesi (95% CI: 2,79; 9,46) e di 8,18 mesi (95% CI: 5,13; 19,55). I pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in monoterapia avevano una PFS mediana rispettivamente di 3,09 mesi (95% CI: 2,79; 5,19) e di 2,83 mesi (95% CI: 2,76; 3,06).

Dopo un follow-up di 90 mesi i pazienti positivi per la mutazione BRAF[V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in associazione a nivolumab avevano un ORR di 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) e di 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211) rispettivamente, mentre i pazienti randomizzati a nivolumab in monoterapia avevano una ORR di 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) e di 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218), rispettivamente. I pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in monoterapia avevano un ORR rispettivamente di 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) e di 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Dopo un follow-up di 90 mesi, nei pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600], l'OS mediana non è stata raggiunta nel braccio di associazione ed era pari a 45,5 mesi nel braccio nivolumab in monoterapia. L'OS mediana per i pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] nel braccio ipilimumab in monoterapia era di 24,6 mesi. Nei pazienti con tumori BRAF wild-type, l'OS mediana era di 39,06 mesi nel braccio di associazione, di 34,37 mesi nel braccio nivolumab in monoterapia, e di 18,5 mesi nel braccio ipilimumab in monoterapia. L'HR per l'OS per ipilimumab in associazione a nivolumab vs. nivolumab in monoterapia era 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) per i pazienti positivi per la mutazione BRAF[V600] e 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) per i pazienti con tumori BRAF wild-type.

Studio randomizzato di Fase 2 di ipilimumab in associazione a nivolumab e ipilimumab (CA209069)

Lo studio CA209069 era uno studio di Fase 2, randomizzato, in doppio cieco, che valutava l'associazione di nivolumab ed ipilimumab rispetto al solo ipilimumab in 142 pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) con criteri di inclusione simili a quelli dello studio CA209067 ed analisi primaria in pazienti con melanoma BRAF wild-type (77% dei pazienti). L'ORR come valutato dallo sperimentatore è stato del 61% (95% CI: 48,9; 72,4) nel braccio di associazione (n = 72) versus l'11% (95% CI: 3,0; 25,4) nel braccio ipilimumab (n = 37). I tassi stimati di OS a 2 e a 3 anni sono stati rispettivamente del 68% (95% CI: 56; 78) e del 61% (95% CI: 49; 71) per l'associazione (n = 73) e del 53% (95% CI: 36; 68) e del 44% (95% CI: 28; 60) per ipilimumab (n = 37).

Carcinoma a cellule renali

Studio randomizzato di fase 3 di ipilimumab in associazione a nivolumab vs. sunitinib (CA209214)

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 3 mg/kg per il trattamento del RCC avanzato/metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209214). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con carcinoma a cellule renali avanzato o metastatico, non precedentemente trattati, con componente a cellule chiare. La popolazione di efficacia primaria includeva quei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole con almeno 1 o più di 6 fattori di rischio prognostici secondo i criteri International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (meno di un anno dal momento della diagnosi iniziale del carcinoma a cellule renali alla randomizzazione, performance status Karnofsky <80%, emoglobina inferiore al

limite inferiore della norma, calcio corretto superiore a 10 mg/dL, conta piastrinica superiore al limite superiore della norma, e conteggio assoluto dei neutrofili superiore al limite superiore della norma). Questo studio includeva pazienti indipendentemente dallo stato PD-L1 del loro tumore. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con performance status Karnofsky <70% ed i pazienti con anamnesi di metastasi cerebrali o metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio prognostico secondo IMDC e alla regione.

Un totale di 1096 pazienti sono stati randomizzati nello studio, 847 dei quali avevano RCC a rischio intermedio/sfavorevole ed hanno ricevuto o ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a nivolumab 3 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 60 minuti ogni 3 settimane per 4 dosi seguito da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane o sunitinib (n = 422) 50 mg al giorno, somministrato oralmente per 4 settimane seguito da 2 settimane di interruzione, ad ogni ciclo. Il trattamento è continuato fino a quando si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le prime rivalutazioni del tumore erano condotte 12 settimane dopo la randomizzazione e continuate successivamente ogni 6 settimane durante il primo anno e poi ogni 12 settimane fino a progressione o interruzione del trattamento, quale delle due evenienze si verificava più tardi. Il trattamento oltre la progressione iniziale di malattia definita su valutazione dello sperimentatore secondo i RECIST, versione 1.1 era permesso se a giudizio dello sperimentatore il paziente aveva beneficio clinico e tollerava il farmaco in studio. Le misure di esito di efficacia primaria erano l'OS, l'ORR e la PFS determinate da una Revisione Centrale Indipendente in Cieco (BICR) nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 61 anni (intervallo: 21-85) con il 38% di pazienti di età ≥ 65 anni e l'8% di età ≥ 75 anni. La maggioranza dei pazienti era di sesso maschile (73%) e di razza bianca (87%), e il 31% e il 69% dei pazienti aveva un KPS basale compreso tra 70 e 80% e tra 90 e 100%, rispettivamente. La durata mediana del tempo tra la diagnosi iniziale e la randomizzazione era di 0,4 anni sia nel gruppo ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 3 mg/kg sia nel gruppo sunitinib. La durata mediana del trattamento è stata di 7,9 mesi (intervallo: 1 giorno-21,4⁺ mesi) nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab e 7,8 mesi (intervallo: 1 giorno-20,2⁺ mesi) nei pazienti trattati con sunitinib. Ipilimumab in associazione a nivolumab è stato continuato oltre la progressione nel 29% dei pazienti.

I risultati di efficacia per i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole sono mostrati nella Tabella 11 (analisi primaria con un follow-up minimo di 17,5 mesi e con un follow-up minimo di 60 mesi) e nella Figura 8 (follow-up minimo di 60 mesi).

Un'analisi descrittiva aggiuntiva effettuata ad un follow-up minimo di 60 mesi mostra risultati dell'OS coerenti con quelli dell'analisi primaria iniziale.

Tabella 11. Risultati di efficacia in pazienti a rischio intermedio/sfavorevole (CA209214)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analisi primaria Follow-up minimo: 17,5 mesi		
Sopravvivenza Globale		
Eventi	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-value ^{b, c}		< 0,0001
Mediana (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
A 12 mesi	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)

	nivolumab +ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a		0,82
(99,1% CI)		(0,64; 1,05)
p-value ^{b,h}		0,0331
Mediana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Risposta obiettiva confermata (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Differenza in ORR (95% CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-value ^{e,f}		< 0,0001
Risposta completa (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Risposta parziale (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Malattia Stabile (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Durata mediana della risposta^g		
Mesi (intervallo)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Tempo mediano alla risposta		
Mesi (intervallo)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Analisi aggiornata*		
Follow-up minimo: 60 mesi		
Sopravvivenza globale		
Eventi	242 (57%)	282 (67%)
Hazard ratio ^a		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Mediana (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Tasso (95% CI)		
a 24 mesi	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
a 36 mesi	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
a 48 mesi	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
a 60 mesi	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Mediana (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Risposta obiettiva confermata (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Differenza in ORR (95% CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Risposta completa (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Risposta parziale (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Malattia stabile (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Durata mediana della risposta^a		
Mesi (intervallo)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Tempo mediano alla risposta		
Mesi (intervallo)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

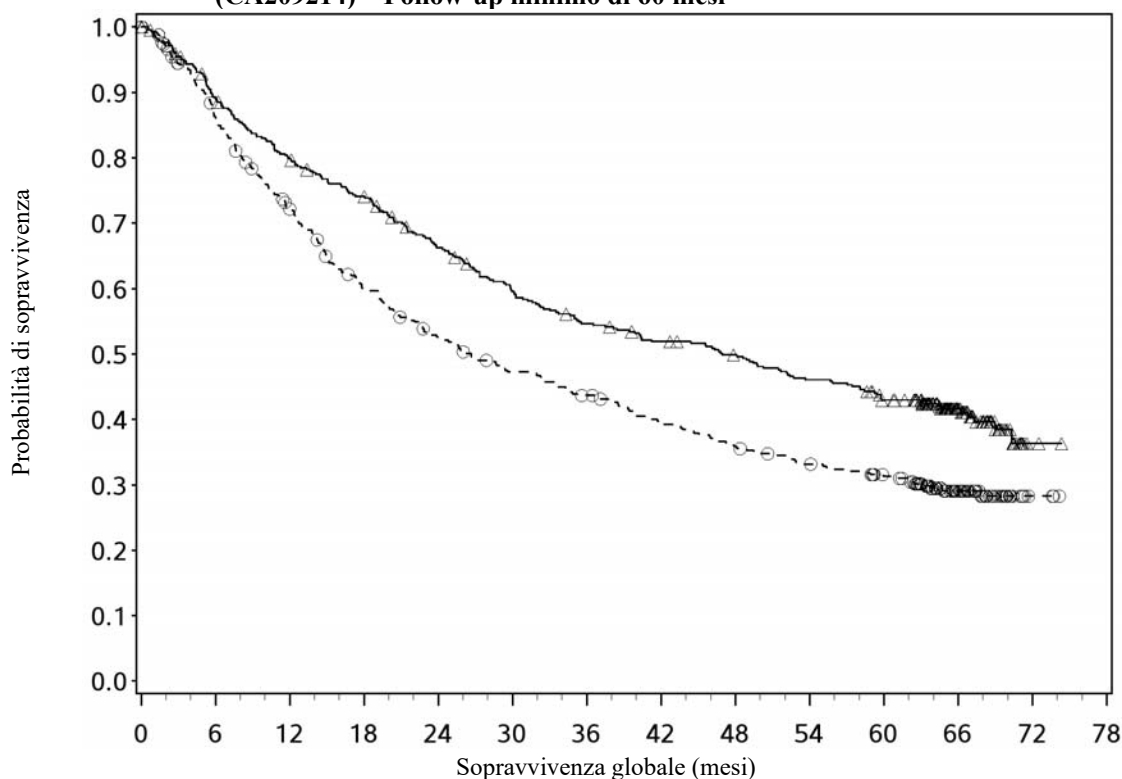
- ^a Basato su un modello a rischi proporzionali stratificato.
^b Basato su un log-rank test stratificato.
^c p-value è confrontato ad alpha 0,002 al fine di raggiungere una significatività statistica.
^d Differenza stratificata aggiustata.
^e Basato sul DerSimonian-Laird test stratificato.
^f p-value è confrontato ad alpha 0,001 al fine di raggiungere una significatività statistica.
^g Calcolato usando il metodo Kaplan-Meier.
^h p-value è confrontato ad alpha 0,009 al fine di raggiungere una significatività statistica.

“+” denota un’informazione censurata.

NE = non stimabile

* Analisi descrittiva sulla base dei dati al 26-Feb-2021.

Figura 8. Curve di Kaplan-Meier per l’OS nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole (CA209214) – Follow-up minimo di 60 mesi



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (eventi: 242/425), mediana e 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

- - -○- - - Sunitinib (eventi: 282/422), mediana e 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Un’analisi descrittiva aggiornata dell’OS è stata eseguita quando tutti i pazienti avevano un follow-up minimo di 24 mesi. Al momento di questa analisi, l’hazard ratio era di 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91) con 166/425 eventi nel braccio di associazione e 209/422 eventi nel braccio sunitinib. Nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole, il beneficio in termini di OS è stato osservato nel braccio ipilimumab in associazione a nivolumab vs sunitinib indipendentemente dall’espressione tumorale del PD-L1. La

OS mediana per livelli di espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$ non è stata raggiunta per ipilimumab in associazione a nivolumab, ed era di 19,61 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). Per i livelli di espressione tumorale del PD-L1 $< 1\%$, la OS mediana era di 34,7 mesi per ipilimumab in associazione a nivolumab, ed era di 32,2 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Lo studio CA209214 ha randomizzato anche 249 pazienti a rischio favorevole secondo i criteri IMDC per ipilimumab più nivolumab (n = 125) o per sunitinib (n = 124). Questi pazienti non sono stati valutati come parte della popolazione di efficacia primaria. Ad un follow-up minimo di 24 mesi, l'OS nei pazienti a rischio favorevole che hanno ricevuto ipilimumab più nivolumab rispetto a sunitinib aveva un hazard ratio di 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p= 0,6710). Con un follow-up minimo di 60 mesi, l'HR per l'OS era di 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Non ci sono dati sull'uso di ipilimumab in associazione a nivolumab in pazienti con RCC a sola istologia non a cellule chiare in prima linea.

Nello studio CA209214, i pazienti di età ≥ 75 anni rappresentavano l'8% di tutti i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole e, in questo sottogruppo, l'associazione di ipilimumab a nivolumab ha mostrato un effetto numericamente inferiore sull'OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) rispetto alla popolazione globale ad un follow-up minimo di 17,5 mesi. A causa delle dimensioni ridotte di questo sottogruppo, non è possibile trarre conclusioni definitive da questi dati.

Trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule

Studio randomizzato di fase 3 di ipilimumab in associazione a nivolumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino vs. 4 cicli di chemioterapia a base di platino (CA2099LA)

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane in associazione a nivolumab 360 mg ogni 3 settimane e 2 cicli di chemioterapia a base di platino sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA2099LA). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con NSCLC confermato istologicamente non-squamoso o squamoso di Stadio IV o ricorrente (in base alla classificazione della Association for the Study of Lung Cancer versione 7), performance status ECOG pari a 0 o 1, e senza precedente terapia antitumorale (inclusi gli inibitori di EGFR ed ALK). I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK, metastasi cerebrali attive (non trattate), meningite carcinomatosa, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se, da un punto di vista neurologico erano tornati alla situazione basale almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, e non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone. La popolazione randomizzata è stata stratificata per istologia (squamoso vs non-squamoso), espressione tumorale del PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) e sesso (maschio vs femmina).

Un totale di 719 pazienti è stato randomizzato a ricevere ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia a base di platino (n = 361) o chemioterapia a base di platino (n = 358). I pazienti nel braccio ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia a base di platino hanno ricevuto ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane in associazione a nivolumab 360 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane e chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane per 2 cicli. I pazienti nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli; i pazienti con istologia non-squamosa potevano ricevere pemetrexed come terapia opzionale di mantenimento.

La chemioterapia a base di platino consisteva in carboplatino (AUC 5 o 6) e pemetrexed 500 mg/m²; o cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² per il NSCLC non-squamoso; o carboplatino (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m² per il NSCLC squamoso.

Il trattamento è continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Il trattamento poteva essere continuato oltre progressione di malattia se il paziente era clinicamente stabile e otteneva un beneficio clinico a giudizio dello sperimentatore. Ai pazienti che interrompevano la terapia di associazione a causa di un evento avverso attribuito ad ipilimumab era consentito di continuare la monoterapia con nivolumab. Le valutazioni del tumore venivano effettuate ogni 6 settimane dopo la prima dose del trattamento in studio per i primi 12 mesi, quindi ogni 12 settimane fino a progressione di malattia o fino a che il trattamento in studio fosse interrotto.

Nello studio CA2099LA le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra tutti i gruppi di trattamento. L'età mediana era pari a 65 anni (intervallo: 26-86) con il 51% di età \geq 65 anni ed il 10% di età \geq 75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (89%) e di sesso maschile (70%). Il performance status ECOG al basale era pari a 0 (31%) o 1 (68%), il 57% dei pazienti presentava espressione del PD-L1 \geq 1% ed il 37% espressione del PD-L1 $<$ 1%, il 31% presentava istologia squamosa ed il 69% presentava istologia non-squamosa, il 17% presentava metastasi cerebrali, e l'86% erano precedenti/attuali fumatori. Nessun paziente aveva ricevuto precedente immunoterapia.

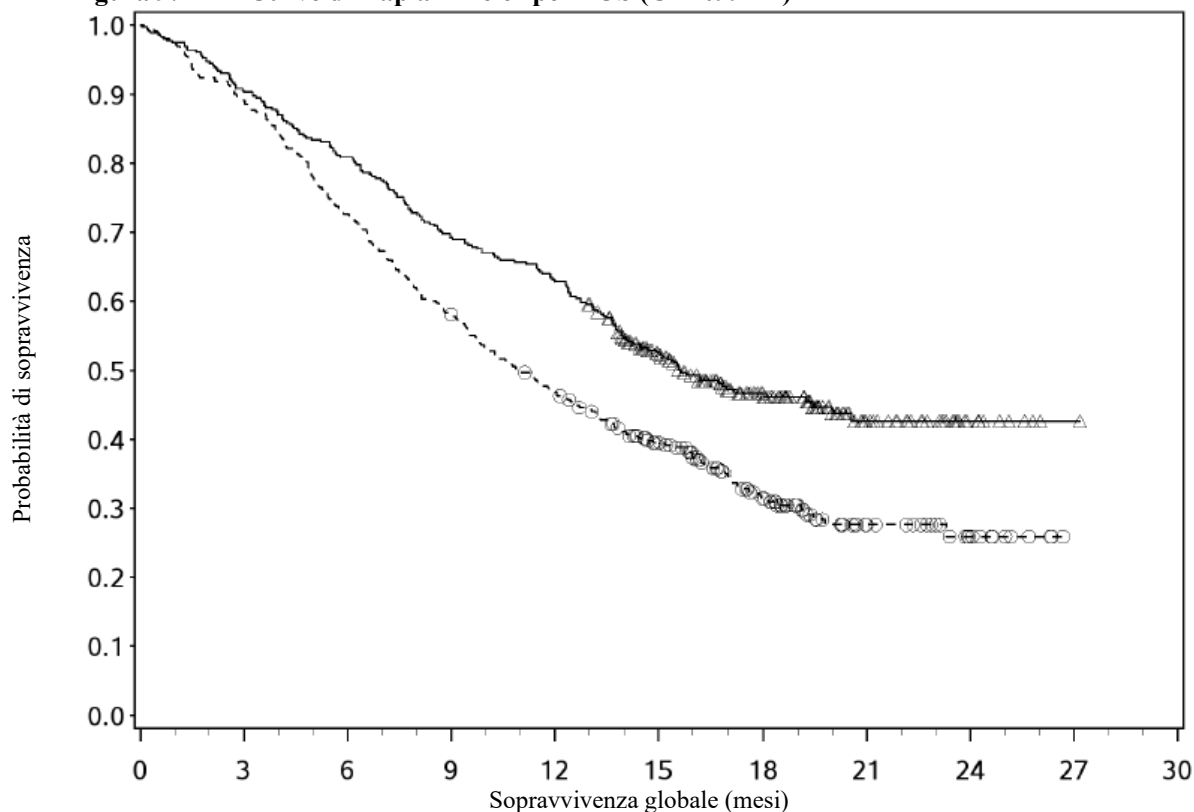
Nello studio CA2099LA la misura primaria di efficacia è stata l'OS. Endpoint aggiuntivi di efficacia erano la PFS, l'ORR e la durata della risposta valutate dal BICR.

Lo studio ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS, PFS ed ORR per i pazienti randomizzati nel braccio ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino nell'analisi ad interim prespecificata quando erano stati osservati 351 eventi (87% del numero di eventi pianificati per l'analisi finale). Il follow-up minimo di OS è stato di 8,1 mesi.

I risultati di efficacia sono mostrati nella Figura 9 (analisi di OS aggiornata con un follow-up minimo di 12,7 mesi) e nella Tabella 12 (analisi primaria con un follow-up minimo di 8,1 mesi).

Un'analisi di efficacia aggiornata è stata condotta quando tutti i pazienti avevano raggiunto un follow-up minimo di 12,7 mesi (vedere Figura 9). Al momento di questa analisi, l'hazard ratio per l'OS è stata 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) e l'hazard ratio per la PFS è stata 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Figura 9. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA2099LA)



Numero di soggetti a rischio										
Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemioterapia										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia (eventi: 190/361), mediana e 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- Chemioterapia (eventi: 242/358), mediana e 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabella 12. Risultati di efficacia (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + chemioterapia (n = 361)	chemioterapia (n = 358)
Sopravvivenza Globale		
Eventi	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Hazard ratio (96,71% CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
p-value log-rank stratificato ^b		0,0006
Mediana (mesi) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazard ratio (97,48% CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
p-value log-rank stratificato ^c		0,0001
Mediana (mesi) ^d (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)

	ipilimumab + nivolumab + chemioterapia (n = 361)	chemioterapia (n = 358)
Tasso complessivo di risposta^c (95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
p-value CMH test stratificato ^f	0,0003	
Risposta completa (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Risposta parziale (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Durata della risposta		
Mediana (mesi) (95% CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% con durata ≥ 6 mesi ^g	74	41

^a Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

^b p-value è confrontato ad alpha 0,0329 per questa analisi ad interim.

^c p-value è confrontato ad alpha 0,0252 per questa analisi ad interim.

^d Stima di Kaplan-Meier.

^e Proporzione con risposta completa o parziale; CI basato sul metodo Clopper and Pearson.

^f p-value è confrontato ad alpha 0,025 per questa analisi ad interim.

^g Basata sulla stima di Kaplan-Meier di durata della risposta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Successiva terapia sistemica è stata ricevuta, rispettivamente, dal 28,8% e 41,1% dei pazienti nel braccio di associazione e nel braccio di chemioterapia. Successiva immunoterapia (inclusi anti-PD-1, anti-PD-L1 ed anti-CTLA4) è stata ricevuta, rispettivamente, dal 3,9% e 27,9% dei pazienti nei bracci associazione e chemioterapia.

Nello studio CA2099LA, nell'analisi descrittiva dei sottogruppi, rispetto alla chemioterapia, il beneficio in termini di OS è stato dimostrato nei pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia con istologia squamosa (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) ed in pazienti con istologia non squamosa (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

La Tabella 13 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per espressione tumorale del PD-L1 nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

Tabella 13. Risultati di efficacia per espressione tumorale del PD-L1 (CA2099LA)

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

^a Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

Nello studio CA2099LA sono stati arruolati un totale di 70 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni (37 pazienti nel braccio di ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia e 33 pazienti nel braccio della chemioterapia). All'interno di questo sottogruppo è stata osservata una HR di 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) per l'OS ed una HR di 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) per la PFS per ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia vs. chemioterapia. L'ORR è stata del 27,0% nel braccio ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia e del 15,2% nel braccio chemioterapia. Il 43% dei pazienti di età ≥ 75 anni ha interrotto il trattamento con ipilimumab in associazione a

nivolumab e chemioterapia. I dati di efficacia e sicurezza di ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia sono limitati in questa popolazione di pazienti.

Nell'analisi del sottogruppo, è stato osservato un beneficio di sopravvivenza ridotto per ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia rispetto alla chemioterapia per i pazienti che non sono mai stati fumatori. Tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, da questi dati non possono essere tratte conclusioni definitive.

Mesotelioma maligno della pleura

Studio randomizzato di fase 3 di ipilimumab in associazione a nivolumab vs. chemioterapia (CA209743)

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane in associazione a nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane, sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209743). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con mesotelioma maligno della pleura con istologia epitelioide o non epitelioide confermato istologicamente e non precedentemente trattato, performance status ECOG pari a 0 o 1 e nessuna radioterapia palliativa nei 14 giorni precedenti alla prima somministrazione della terapia in studio. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del tumore.

I pazienti con mesotelioma primitivo del peritoneo, del pericardio, del testicolo o della tunica vaginale, malattia polmonare interstiziale, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica e metastasi cerebrali (a meno che non siano state resecate chirurgicamente o trattate con radioterapia stereotassica e non vi sia stata alcuna evoluzione nei 3 mesi precedenti all'inclusione nello studio) sono stati esclusi dalla sperimentazione. La popolazione randomizzata è stata stratificata per istologia (epitelioide vs. sarcomatoide o sottotipi di istologia mista) e sesso (maschio vs. femmina).

Un totale di 605 pazienti sono stati randomizzati per ricevere ipilimumab in associazione a nivolumab (n = 303) o chemioterapia (n = 302). I pazienti nel braccio ipilimumab in associazione a nivolumab hanno ricevuto ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane in associazione a nivolumab 3 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane fino a 2 anni. I pazienti nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto la chemioterapia fino a 6 cicli (ogni ciclo era di 21 giorni). La chemioterapia consisteva in cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² o carboplatino 5 AUC e pemetrexed 500 mg/m².

Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Il trattamento poteva continuare oltre la progressione di malattia se il paziente era clinicamente stabile e aveva ottenuto un beneficio clinico secondo il giudizio dello sperimentatore. Ai pazienti che interrompevano la terapia di associazione a causa di un evento avverso attribuito ad ipilimumab era consentito di continuare la monoterapia con nivolumab. Le valutazioni del tumore venivano effettuate ogni 6 settimane dopo la prima dose del trattamento in studio per i primi 12 mesi, quindi ogni 12 settimane fino a progressione di malattia o fino a che il trattamento in studio fosse interrotto.

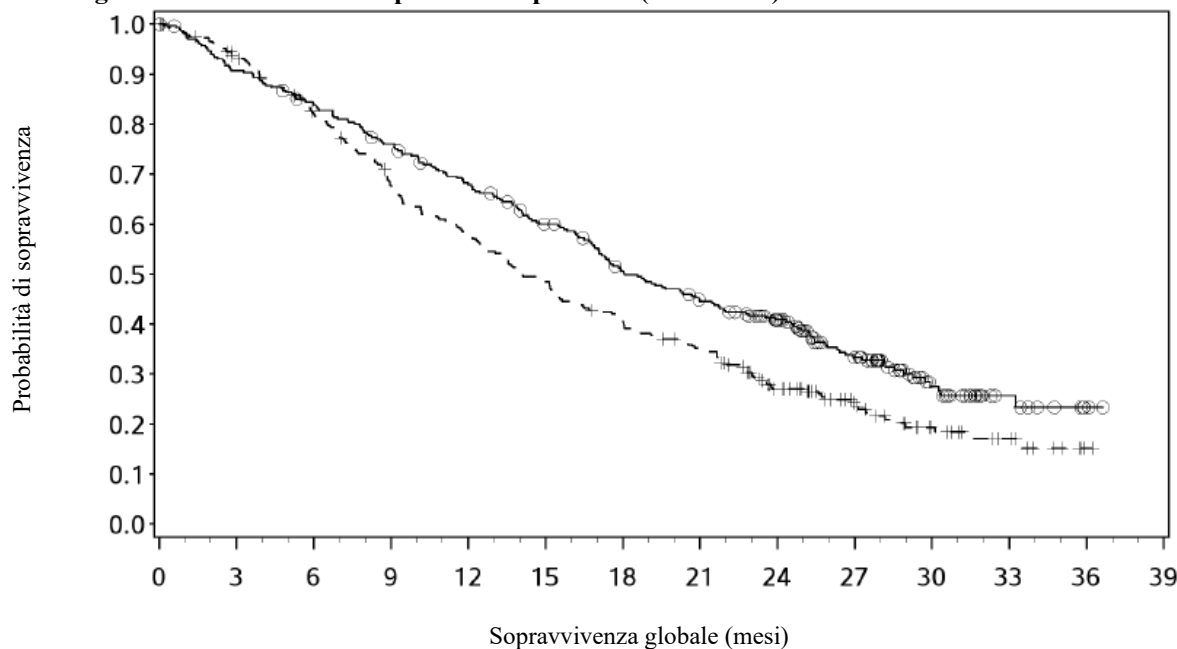
Nello studio CA209743 le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra tutti i gruppi di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (intervallo: 25-89) con il 72% di età ≥ 65 anni ed il 26% di età ≥ 75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (85%) e di sesso maschile (77%). Il performance status ECOG al basale era pari a 0 (40%) o 1 (60%), l'80% dei pazienti presentava espressione del PD-L1 ≥ 1% ed il 20% espressione del PD-L1 < 1%, il 75% presentava istologia epitelioide ed il 25% presentava istologia non-epitelioide.

Nello studio CA209743 la misura primaria di efficacia è stata l'OS. I principali obiettivi secondari di efficacia erano la PFS, l'ORR e la durata della risposta valutate dal BICR in accordo ai criteri RECIST modificati per il mesotelioma della pleura. Analisi descrittive per questi obiettivi secondari sono presentati nella Tabella 14.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di OS per i pazienti randomizzati con ipilimumab in associazione a nivolumab rispetto alla chemioterapia al momento dell'analisi ad interim prespecificata quando si erano osservati 419 eventi (89% del numero di eventi pianificati per l'analisi finale). Il follow-up minimo per l'OS è stato di 22 mesi.

I risultati di efficacia sono mostrati in Figura 10 e Tabella 14.

Figura 10. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209743)



Numero di soggetti a rischio															
Nivolumab + ipilimumab		303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemioterapia		302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumab + ipilimumab (eventi: 200/303), mediana e 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)
 ---+--- Chemioterapia (eventi: 219/302), mediana e 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabella 14. Risultati di efficacia (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemioterapia (n = 302)
Sopravvivenza globale		
Eventi	200 (66%)	219 (73%)
Hazard ratio (96,6% CI) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
p-value log-rank stratificato ^b		0,002
Mediana (mesi) ^c (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Tasso (95% CI) a 24 mesi ^c	41% (35,1-46,5)	27% (21,9-32,4)
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio (95% CI) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Mediana (mesi) ^c (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	chemioterapia (n = 302)
Tasso complessivo di risposta	40%	43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Risposta completa (CR)	1,7%	0
Risposta parziale (PR)	38%	43%
Durata della risposta		
Mediana (mesi) ^c	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

^b p-value è confrontato ad alpha 0,0345 per questa analisi ad interim.

^c Stima di Kaplan-Meier.

Successiva terapia sistemica è stata ricevuta, rispettivamente, dal 44,2% e 40,7% dei pazienti nei bracci di associazione e di chemioterapia. Successiva immunoterapia (inclusi anti-PD-1, anti-PD-L1 ed anti-CTLA4) è stata ricevuta, rispettivamente, dal 3,3% e 20,2% dei pazienti nei bracci di associazione e di chemioterapia.

La Tabella 15 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per istologia nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

Tabella 15. Risultati di efficacia per istologia (CA209743)

	Epiteloide (n = 471)		Non- Epiteloide (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	chemioterapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	chemioterapia (n = 67)
Sopravvivenza globale				
Eventi	157	164	43	55
Hazard ratio (95% CI) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Mediana (mesi) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Sopravvivenza libera da progressione				
Hazard ratio (95% CI) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (mesi) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Tasso complessivo di risposta	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% CI) ^b	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
Durata della risposta	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (mesi) (95% CI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N,A.)	(2,79; 7,03)

^a Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

^b Intervallo di confidenza basato su metodo Clopper e Pearson

^c Mediana calcolata usando il metodo Kaplan Meier

La Tabella 16 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per espressione tumorale del PD-L1 nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

Tabella 16. Risultati di efficacia per espressione tumorale del PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	chemioterapia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	chemioterapia (n = 219)
Sopravvivenza globale				
Eventi	40	58	150	157
Hazard ratio (95% CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (mesi) (95% CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Sopravvivenza libera da progressione				
Hazard ratio (95% CI) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (mesi) (95% CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Tasso complessivo di risposta (95% CI) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

^b Mediana calcolata usando il metodo Kaplan Meier.

^c Intervallo di confidenza basato su metodo Clopper e Pearson.

Nello studio CA209743 sono stati arruolati un totale di 157 pazienti con MPM di età ≥ 75 anni (78 pazienti nel braccio di ipilimumab in associazione a nivolumab e 79 pazienti nel braccio della chemioterapia). All'interno di questo sottogruppo è stata osservata una HR di 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) per l'OS di ipilimumab in associazione a nivolumab vs. chemioterapia. È stata dimostrata una percentuale più alta di reazioni avverse gravi e di interruzione a causa di reazioni avverse nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni rispetto a tutti i pazienti che hanno ricevuto ipilimumab in associazione a nivolumab (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, a causa della natura esplorativa di questa analisi del sottogruppo, non si possono trarre conclusioni definitive.

Carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H

La sicurezza e l'efficacia di ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 3 mg/kg per il trattamento del CRC metastatico dMMR o MSI-H sono state valutate in uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a singolo braccio (CA209142).

Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con status dMMR o MSI-H determinato localmente, che avevano manifestato progressione durante, dopo, oppure erano intolleranti ad una precedente terapia con fluoropirimidina ed oxaliplatino o irinotecano. I pazienti che avevano ricevuto il precedente trattamento più recente nel contesto adiuvante dovevano avere progredito durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. I pazienti avevano performance status ECOG di 0 o 1 e sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. I pazienti con metastasi cerebrali attive, malattia autoimmune attiva, o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica sono stati esclusi dallo studio.

Un totale di 119 pazienti sono stati trattati con ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 90 minuti, in associazione a nivolumab 3 mg/kg somministrato per

via endovenosa mediante infusione della durata di 60 minuti ogni 3 settimane per 4 dosi, seguiti da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane. Il trattamento è stato continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a che il trattamento non era più tollerato. La rivalutazione tumorale è stata condotta ogni 6 settimane per le prime 24 settimane, e successivamente ogni 12 settimane in accordo ai criteri RECIST versione 1.1. L'outcome primario era l'ORR valutata dallo sperimentatore. Gli outcome secondari erano l'ORR valutata da BICR e il tasso di controllo della malattia. L'analisi dell'ORR includeva la durata ed il tempo alla risposta. Outcome esploratori erano PFS ed OS.

L'età mediana era pari a 58 anni (intervallo: 21-88) con il 32% dei pazienti di età ≥ 65 anni ed il 9% di età ≥ 75 anni, il 59% dei pazienti maschi ed il 92% di razza bianca. Il performance status ECOG al basale era 0 (45%) o 1 (55%), il 25% dei pazienti aveva mutazioni BRAF, il 37% aveva mutazioni KRAS, ed il 12% non presentava mutazioni note. Dei 119 pazienti trattati, 109 avevano ricevuto precedente chemioterapia a base di fluoropirimidina nel setting metastatico e 9 nel setting adiuvante. Prima dell'arruolamento nello studio, dei 119 pazienti trattati, 118 (99%) avevano ricevuto fluorouracile, 111 (93%) avevano ricevuto oxaliplatino, 87 (73%) avevano ricevuto irinotecan come parte di precedenti terapie; 82 (69%) avevano ricevuto precedente trattamento con fluoropirimidina, oxaliplatino ed irinotecan. Il 23%, 36%, 24%, e 16% avevano ricevuto 1, 2, 3, o 4 o più precedenti terapie, rispettivamente, ed il 29% dei pazienti aveva ricevuto un inibitore EGFR.

I risultati di efficacia (follow-up minimo 46,9 mesi; follow-up mediano 51,1 mesi) sono mostrati nella Tabella 17.

Tabella 17. Risultati di efficacia (CA209142) nei pazienti con CRC dMMR o MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Risposta obiettiva confermata n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Risposta completa (CR) n (%)	15 (12,6)
Risposta parziale (PR) n (%)	62 (52,1)
Malattia stabile (SD) n (%)	25 (21,0)
Durata della risposta	
Mediana (intervallo) mesi	NR (1,4; 58,0+)
Tempo mediano alla risposta	
Mesi (intervallo)	2,8 (1,1; 37,1)

* in base alla valutazione dello sperimentatore

“+” denota un'informazione censurata.

NR = non raggiunta

L'ORR valutata da BICR è stata del 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), incluso un tasso di CR del 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), un tasso di PR del 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) e stabilità di malattia riportata nel 22,7% dei casi. Le valutazioni da BICR erano in genere coerenti con la valutazione dello sperimentatore. Le risposte confermate sono state osservate indipendentemente dallo stato della mutazione BRAF o KRAS e dai livelli di espressione tumorale di PD-L1.

Dei 119 pazienti, 11 (9,2%) erano di età ≥ 75 anni. L'ORR valutata dallo sperimentatore nei pazienti di età ≥ 75 anni era 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

Studio randomizzato di fase 3 di ipilimumab in associazione a nivolumab vs. chemioterapia come trattamento di prima linea (CA209648)

La sicurezza ed efficacia di ipilimumab in associazione a nivolumab sono state valutate in uno studio randomizzato di fase 3, con controllo attivo, in aperto (CA209648). Lo studio ha incluso pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC) precedentemente non trattato, non resecabile avanzato, ricorrente o metastatico. I pazienti sono stati

arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del tumore, e l'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Era richiesto che i pazienti avessero carcinoma a cellule squamose o carcinoma a cellule adenosquamose dell'esofago, non suscettibile di chemioradioterapia e/o chirurgia. Una precedente chemioterapia, radioterapia o chemioradioterapia adiuvante, neoadiuvante o definitiva era permessa se parte di un regime ad intento curativo prima dell'arruolamento nello studio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano un punteggio di performance al basale ≥ 2 , metastasi cerebrali sintomatiche, malattia autoimmune attiva, che usavano corticosteroidi o immunosoppressori sistemici, o pazienti ad alto rischio di sanguinamento o fistola causata dall'apparente invasione del tumore degli organi adiacenti al tumore esofageo. La randomizzazione è stata stratificata per espressione tumorale del PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminato), regione (Asia orientale vs. resto dell'Asia vs. resto del mondo), punteggio di performance status secondo ECOG (0 vs. 1), e numero di organi con metastasi (≤ 1 vs. ≥ 2).

Un totale di 649 pazienti sono stati randomizzati a ricevere rispettivamente ipilimumab in associazione a nivolumab (n=325), o chemioterapia (n = 324). Di questi, 315 pazienti avevano espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$, 158 nel braccio ipilimumab più nivolumab e 157 nel braccio chemioterapia. I pazienti nel braccio ipilimumab più nivolumab hanno ricevuto ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane in associazione a nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane. I pazienti nel braccio chemioterapia hanno ricevuto fluorouracile 800 mg/m²/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5 (per 5 giorni), e cisplatino 80 mg/m² per via endovenosa il giorno 1 (di un ciclo di 4 settimane). Il trattamento è continuato fino a progressione, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Ai pazienti che avevano interrotto la terapia di associazione a causa di una reazione avversa attribuita ad ipilimumab era permesso di continuare con nivolumab come agente singolo.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$, l'età mediana era 63 anni (intervallo: 26-85), l'8,2% dei pazienti avevano età ≥ 75 anni, l'81,8% erano maschi, il 73,1% erano di razza asiatica, ed il 23,3% erano di razza bianca. I pazienti avevano conferma istologica di carcinoma a cellule squamose (98,9%) o carcinoma a cellule adenosquamose (1,1%) dell'esofago. Il punteggio di performance status secondo ECOG al basale era 0 (45,2%) o 1 (54,8%).

Le misure primarie per gli esiti di efficacia erano la PFS (da BICR) e l'OS valutate in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$. Gli endpoint secondari in base ai test gerarchici pre-specificati includevano OS, PFS (da BICR) ed ORR (da BICR) in tutti i pazienti randomizzati. Le valutazioni del tumore in base ai RECIST v1.1 erano condotte ogni 6 settimane fino alla settimana 48 inclusa, quindi ogni 12 settimane.

All'analisi primaria pre-specificata, con un follow-up minimo di 13,1 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 18.

Tabella 18. Risultati di efficacia nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chemioterapia^a (n = 157)
Sopravvivenza globale		
Eventi	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-value ^c		0,0010
Mediana (95% CI) (mesi) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasso (95% CI) a 12 mesi ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	chemioterapia^a (n = 157)
Sopravvivenza libera da progressione^e		
Eventi	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (98,5% CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-value ^c		0,8958
Mediana (95% CI) (mesi) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasso (95% CI) a 12 mesi ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasso complessivo di risposta, n (%)^e		
	56 (35,4)	31 (19,7)
(95% CI)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Risposta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Risposta parziale	28 (17,7)	23 (14,6)
Durata della risposta^e		
Mediana (95% CI) (mesi) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervallo	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracile e cisplatino.

^b Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

^c Basato su un 2-sided log-rank test stratificato.

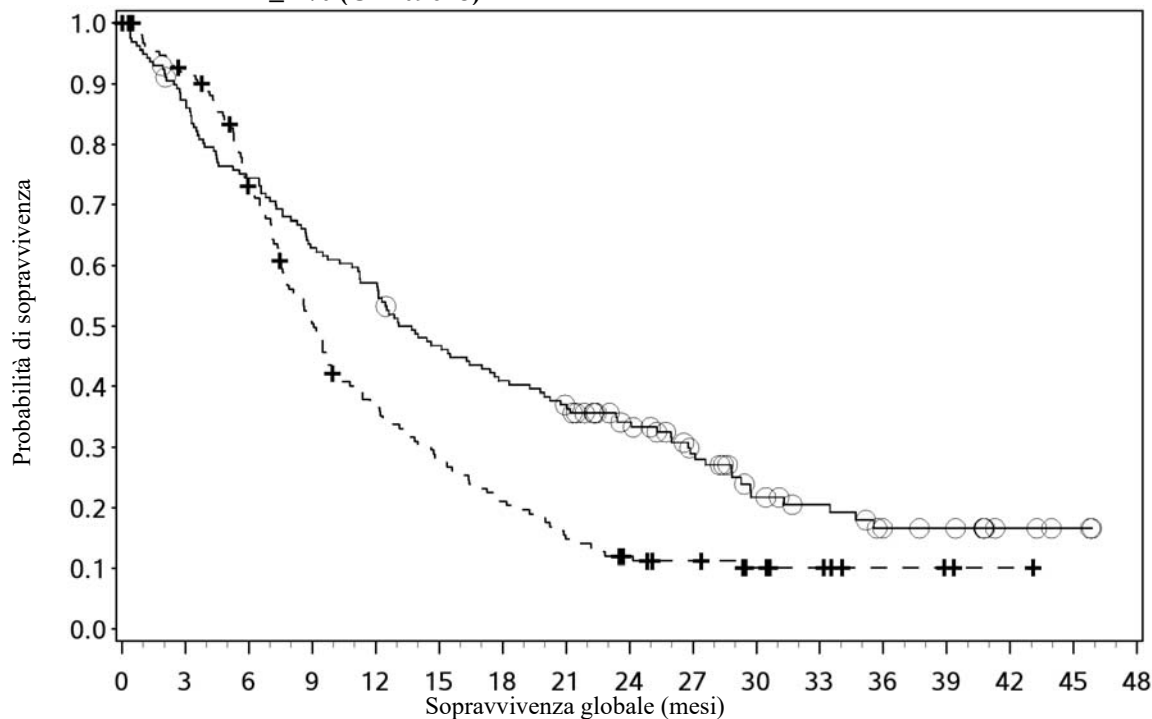
^d Basata sulle stime di Kaplan-Meier.

^e Valutata da BICR.

Ad un'analisi descrittiva aggiornata con un follow-up minimo di 20 mesi, i miglioramenti dell'OS erano coerenti con l'analisi primaria. L'OS mediana era di 13,70 mesi (95% CI: 11,24; 17,41) per ipilimumab più nivolumab vs. 9,07 mesi (95% CI: 7,69; 10,02) per la chemioterapia (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). La PFS mediana era di 4,04 mesi (95% CI: 2,40; 4,93) per ipilimumab più nivolumab vs. 4,44 mesi (95% CI: 2,89; 5,82) per la chemioterapia (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). L'ORR era 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) per ipilimumab più nivolumab vs. 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) per la chemioterapia.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS con un follow-up minimo di 20 mesi sono mostrate nella Figura 11.

Figura 11. Curve di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Numero di soggetti a rischio	
Nivolumab + ipilimumab	158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0
Chemioterapia	157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (eventi: 119/158), mediana e 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)
 ---+--- Chemioterapia (eventi: 130/157), mediana e 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Sulla base del cut-off dei dati al 23 agosto 2021, follow-up minimo di 20 mesi

Popolazione pediatrica

Ipilimumab in monoterapia

Lo studio CA184070 era uno studio multicentrico di fase 1, in aperto, di dose escalation di ipilimumab nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ad 1 anno e pari o minore a 21 anni con tumori solidi maligni ricorrenti o refrattari misurabili/valutabili, non trattabili, senza possibilità di essere curati con la terapia standard. Lo studio ha arruolato 13 pazienti di età inferiore ai 12 anni e 20 pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Ipilimumab è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 dosi e successivamente ogni 12 settimane in assenza di tossicità dose limitante (DLT) e progressione di malattia. Gli endpoint primari erano la sicurezza e la farmacocinetica (PK). Dei pazienti con età pari o superiore a 12 anni con melanoma avanzato, a tre è stato somministrato ipilimumab 5 mg/kg ed a due è stato somministrato ipilimumab 10 mg/kg. Malattia stabile è stata ottenuta in 2 pazienti trattati con ipilimumab alla dose di 5 mg/kg, in uno dei quali con una durata > di 22 mesi.

Lo studio CA184178 era uno studio non randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase 2 condotto su pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni con melanoma maligno non resecabile di Stadio III o IV precedentemente trattati o non trattati. Ipilimumab è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 dosi. L'endpoint di efficacia primaria era il tasso di sopravvivenza ad un anno. Gli obiettivi di efficacia secondari quali il miglior tasso di risposta complessiva (BORR), malattia stabile (SD), tasso di controllo della malattia (DCR), e sopravvivenza libera da progressione (PFS) si sono basati sui criteri del WHO e sono stati determinati dalla valutazione degli sperimentatori. È stata valutata anche la sopravvivenza globale (OS). La valutazione del tumore è stata effettuata alla settimana 12. Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 1 anno. A quattro pazienti è stato somministrato ipilimumab

3 mg/kg ed ad 8 è stato somministrato ipilimumab 10 mg/kg. La maggioranza dei pazienti era maschio (58%) e di razza bianca (92%). L'età mediana era 15 anni. Malattia stabile è stata ottenuta per 260 giorni in un paziente trattato con ipilimumab 3 mg/kg e approssimativamente 14 mesi in un paziente trattato con ipilimumab 10 mg/kg. Due pazienti trattati con ipilimumab 10 mg/kg hanno sperimentato una risposta parziale, uno dei quali ha avuto una risposta duratura per più di 1 anno. Risultati di efficacia aggiuntivi sono mostrati nella Tabella 19.

Tabella 19. Risultati di efficacia nello studio CA184178

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

^a NE= non valutabile

Ipilimumab in associazione a nivolumab

Lo studio CA209908 era uno studio di fase 1b/2, in aperto, a bracci sequenziali di nivolumab in monoterapia e ipilimumab in associazione a nivolumab in pazienti pediatrici e giovani adulti con tumori maligni primari di alto grado del sistema nervoso centrale (CNS), inclusi glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG), glioma di alto grado, medulloblastoma, ependimoma e altri sottotipi ricorrenti di tumori maligni di alto grado del CNS (ad esempio, pineoblastoma, tumore atipico teratoide/rabdoide e tumori embrionali del CNS). Dei 151 pazienti pediatrici (di età compresa tra ≥ 6 mesi e < 18 anni) arruolati nello studio, 77 sono stati trattati con nivolumab in monoterapia (3 mg/kg ogni 2 settimane) e 74 sono stati trattati con ipilimumab 1 mg/kg in associazione a nivolumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi, seguiti da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane. I principali esiti di efficacia misurati sono stati l'OS nella coorte DIPG e la PFS valutata dallo sperimentatore, sulla base dei criteri RANO, per tutti gli altri tipi di tumore. L'OS mediana nella coorte DIPG è stata di 10,97 mesi (80% CI: 9,92; 12,16) in pazienti trattati con nivolumab in monoterapia e 10,50 mesi (80% CI: 9,10; 12,32) in pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab. Per tutti gli altri tipi di tumori pediatrici del CNS studiati, la PFS mediana variava da 1,23 a 2,35 mesi in pazienti trattati con nivolumab in monoterapia e da 1,45 a 3,09 mesi in pazienti trattati con ipilimumab in associazione a nivolumab. Non sono state osservate risposte obiettive nello studio, ad eccezione di un paziente con ependimoma trattato con nivolumab in monoterapia che ha avuto una risposta parziale. I risultati di OS, PFS e ORR osservati nello studio CA209908 non suggeriscono benefici clinicamente significativi rispetto a quanto ci si può aspettare in queste popolazioni di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ipilimumab è stata studiata in 785 pazienti con melanoma avanzato che hanno ricevuto dosi comprese tra 0,3 e 10 mg/kg in terapia di induzione, somministrate una volta ogni 3 settimane per un totale di 4 dosi. La C_{max} , C_{min} e l'AUC di ipilimumab sono risultate proporzionali alla dose all'interno dell'intervallo di dosaggio esaminato. Ad un dosaggio ripetuto di ipilimumab somministrato ogni 3 settimane, la CL non è variata con il tempo ed è stato osservato un accumulo sistemico minimo, come evidenziato da un indice di accumulo di 1,5 volte o inferiore. Lo steady-state di ipilimumab è stato raggiunto a partire dalla terza dose. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, sono stati ottenuti i seguenti parametri medi (coefficiente di variazione percentuale) di ipilimumab: un'emivita terminale (SD) di 15,4 giorni (34,4%), una CL sistemica di 16,8 mL/h (38,1%), ed un volume di distribuzione allo steady-state di 7,47 l (10,1%). La C_{min} media (coefficiente di variazione percentuale) di ipilimumab raggiunta allo steady-state con un regime di induzione di 3 mg/kg è stata di 19,4 µg/mL (74,6%).

Si è osservato un incremento della clearance di ipilimumab con l'aumento del peso corporeo e con l'aumento della LDH al basale; tuttavia nessun aggiustamento della dose è stato necessario per una LDH elevata o per il peso corporeo dopo la somministrazione su base mg/kg. La CL non è stata modificata da età (intervallo 23-88 anni), sesso, uso concomitante di budesonide o darcabazina, performance status, status HLA-A2*0201, compromissione epatica lieve, compromissione renale, immunogenicità, e precedente terapia antitumorale. L'effetto della razza non è stato esaminato poiché i dati dei gruppi etnici non caucasici non sono risultati sufficienti. Non sono stati condotti studi controllati per valutare la farmacocinetica di ipilimumab nella popolazione pediatrica o nei pazienti con compromissione epatica o renale.

Sulla base di una analisi esposizione-risposta in 497 pazienti con melanoma avanzato, la OS è stata indipendente da una precedente terapia sistemica anti-cancro e aumentata con concentrazioni C_{min} plasmatiche di ipilimumab più alte.

Yervoy in associazione a nivolumab: quando ipilimumab 1 mg/kg è stato somministrato in associazione a nivolumab 3 mg/kg, la CL di ipilimumab è diminuita dell'1,5% e la CL di nivolumab è aumentata dell'1%, queste non sono state considerate clinicamente rilevanti. Quando ipilimumab 3 mg/kg è stato somministrato in associazione a nivolumab 1 mg/kg, la CL di ipilimumab è aumentata del 9% e la CL di nivolumab è aumentata del 29%, questo non è stato considerato clinicamente rilevante.

In caso di somministrazione in associazione a nivolumab, la CL di ipilimumab è aumentata del 5,7% in presenza di anticorpi anti-ipilimumab e la CL di nivolumab è aumentata del 20% in presenza di anticorpi anti-nivolumab. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti.

YERVOY in associazione a nivolumab e chemioterapia: Quando ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane è stato somministrato in associazione a nivolumab 360 mg ogni 3 settimane e 2 cicli di chemioterapia, la CL di ipilimumab è aumentata approssimativamente del 22% e la CL di nivolumab è diminuita approssimativamente del 10%, queste non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Compromissione renale

Sulla base dei dati dell'analisi farmacocinetica di popolazione derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione renale lieve o moderata pre-esistente non ha influenzato la CL di ipilimumab. I dati clinici e farmacocinetici in caso di compromissione renale severa pre-esistente sono limitati; la potenziale necessità di aggiustamenti della dose non può essere determinata.

Compromissione epatica

Sulla base dei dati dell'analisi farmacocinetica di popolazione derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione epatica lieve pre-esistente non ha influenzato la CL di ipilimumab. I dati clinici e farmacocinetici in caso di compromissione epatica moderata pre-esistente sono limitati; la potenziale necessità di aggiustamenti della dose non può essere determinata. Negli studi clinici non sono stati identificati pazienti con compromissione epatica severa pre-esistente.

Popolazione pediatrica

Sulla base di una analisi di farmacocinetica di popolazione che ha utilizzato dati aggregati relativi a 565 pazienti studiati in 4 studi di fase 2 negli adulti (N=521) ed in 2 studi pediatrici (N=44), la CL di ipilimumab è aumentata all'aumentare del peso corporeo al basale. L'età (2-87 anni) non ha avuto un effetto clinicamente importante sulla CL di ipilimumab. La CL geometrica media stimata nei pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni è 8,72 mL/h. L'esposizione negli adolescenti è comparabile a quella negli adulti che ricevono la stessa dose per mg/kg. Sulla base delle simulazioni nei pazienti adulti e pediatrici, alla dose raccomandata di 3 mg/kg ogni 3 settimane è stata ottenuta nei pazienti adulti e pediatrici un'esposizione comparabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia con dose ripetuta per via endovenosa nelle scimmie, ipilimumab è stato generalmente ben tollerato. Reazioni avverse immuno-mediate sono state osservate infrequentemente (~3%) ed hanno compreso colite (con esito fatale in un solo caso), dermatite e reazione all'infusione (dovuta possibilmente al rilascio di citochine acute a causa della velocità d'iniezione rapida). Una diminuzione nel peso della tiroide e dei testicoli è stata vista in uno studio senza che questa fosse accompagnata da ritrovamenti istopatologici; la rilevanza clinica di tale osservazione non è nota.

Gli effetti di ipilimumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati in uno studio condotto sulle scimmie cynomolgus. Le scimmie gravide hanno ricevuto ipilimumab ogni 3 settimane, dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione (AUC) simili o più alti di quelli associati alla dose clinica di ipilimumab di 3 mg/kg. Nel corso dei primi due trimestri di gravidanza non sono state identificate reazioni avverse sulla riproduzione correlate al trattamento. A partire dal terzo trimestre, entrambi i gruppi ipilimumab hanno presentato, rispetto agli animali di controllo, una maggiore incidenza di aborti, nati morti, parti prematuri (con relativo peso alla nascita inferiore) e mortalità infantile; questi risultati sono stati dose-dipendenti. Inoltre, in 2 neonati esposti *in utero* ad ipilimumab sono state identificate anomalie dello sviluppo esterno o viscerale del sistema urogenitale. Una neonata femmina ha avuto agenesia renale monolaterale del rene sinistro e dell'uretere, ed un neonato maschio ha presentato un'uretra imperforata con associata ostruzione delle vie urinarie ed edema sottocutaneo scrotale. Non è chiara la correlazione tra queste malformazioni ed il trattamento.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutagenico e carcinogenico di ipilimumab. Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tris cloridrato (2-ammino-2-idrossimetil-propan-1,3-diolo, cloridrato)
Sodio cloruro
Mannitolo (E421)
Acido pentetico (acido dietilentriamminopentacetico)
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per aggiustamento pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Dopo apertura

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso del concentrato non diluito o diluito (tra 1 e 4 mg/mL) è stata dimostrata per 24 ore a 25°C e da 2°C a 8°C. Se non è utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione (non diluita o diluita) può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (2°C - 8°C) oppure a temperatura ambiente (20°C - 25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di concentrato in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo (alluminio). Confezione da 1.

40 mL di concentrato in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo (alluminio). Confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Calcolo della dose:

Ipilimumab in monoterapia o ipilimumab in associazione a nivolumab:

La dose prescritta per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di YERVOY concentrato.

- Ogni flaconcino da 10 mL di YERVOY concentrato fornisce 50 mg di ipilimumab; ogni flaconcino da 40 mL fornisce 200 mg di ipilimumab.
- Dose totale di ipilimumab in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- Volume di YERVOY concentrato per preparare la dose (mL) = dose totale in mg, diviso 5 (il dosaggio di YERVOY concentrato è 5 mg/mL).

Preparazione dell'infusione:

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione.

YERVOY può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione utilizzando un'apposita siringa sterile;
- oppure
- dopo la diluizione fino a 5 volte il volume originale del concentrato (fino a 4 parti di diluente per 1 parte di concentrato). La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 4 mg/mL. Per diluire il concentrato di YERVOY è possibile utilizzare:
 - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); oppure
 - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

FASE 1

- Lasciare a temperatura ambiente per circa 5 minuti il numero necessario di flaconcini di YERVOY.
- Ispezionare visivamente YERVOY concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di alterazione del colore. YERVOY concentrato è un liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere. Non utilizzare in presenza di una quantità insolita di particelle e di segni di alterazione del colore.
- Prelevare il volume richiesto di YERVOY concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in una sacca endovenosa (PVC o non PVC).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale.

Somministrazione:

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di YERVOY per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti.

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa. Utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di YERVOY è compatibile con:

- set per infusione in PVC
- filtri in linea di polietersulfone (0,2 µm-1,2 µm) e nylon (0,2 µm).

Alla fine dell'infusione, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/698/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 21 aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Stati Uniti

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon 21987
Corea

Nome e indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che tutti i medici che si prevede possano prescrivere YERVOY ricevano/abbiano accesso a quanto segue al fine di fornirlo ai pazienti:

- Guida Informativa per il Paziente inclusiva della Scheda di Allerta

Elementi chiave della Guida Informativa per il Paziente e Scheda di Allerta:

- Breve introduzione ad ipilimumab e sull'obiettivo degli strumenti per la minimizzazione del rischio.
- Informazione che ipilimumab può causare effetti indesiderati gravi in molte parti del corpo che possono portare alla morte e che devono essere immediatamente trattati.
- Richiesta di informare il medico di tutte le condizioni mediche prima del trattamento.
- Descrizione dei principali sintomi di reazioni avverse immuno-correlate(irARs) ed importanza di notificare immediatamente al medico se i sintomi si verificano, persistono o peggiorano.
 - Gastrointestinali: diarrea, sangue nelle feci, dolore addominale, nausea o vomito
 - Fegato: colorazione gialla della pelle o della parte bianca degli occhi
 - Cute: eruzione cutanea, vesciche e/o desquamazione della pelle, ulcere della bocca
 - Occhi: offuscamento della vista, alterazioni della vista, dolore agli occhi
 - Generali: febbre, mal di testa, sensazione di stanchezza, capogiri o svenimento, urine scure, sanguinamenti, debolezza, intorpidimento delle gambe, delle braccia, o del viso, alterazioni del comportamento, quali minor stimolo sessuale, divenire irritabili o smemorati
- L'importanza di non cercare di auto-trattare nessun sintomo senza aver prima contattato il personale sanitario.
- Sito e il link al Foglio Illustrativo sul sito web EMA
- L'importanza di portare sempre con se la Scheda di Allerta per il Paziente, staccabile e formato tascabile, per mostrarla in tutte le visite mediche agli operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad esempio agli operatori sanitari del servizio di emergenza). La Scheda ricorda ai pazienti i sintomi chiave che devono essere riportati immediatamente al medico/infermiere. Inoltre contiene la richiesta di inserire i riferimenti per contattare il medico e per allertare altri medici che il paziente è in trattamento con ipilimumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il formato ed il contenuto del suddetto materiale con l'Autorità Nazionale Competente prima della commercializzazione nello Stato Membro.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di chiarire ulteriormente il contributo di ipilimumab all'efficacia e tossicità nel regime di associazione nivolumab e ipilimumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio clinico randomizzato che confronti l'efficacia e la sicurezza di nivolumab in associazione ad ipilimumab rispetto a nivolumab in monoterapia nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole precedentemente non trattati e con uno spettro adeguato dei livelli di espressione di PD-L1. Questo studio deve essere condotto secondo un protocollo concordato.	31 maggio 2023

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

YERVOY 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
Ipilimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino contiene 50 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino contiene 200 mg di ipilimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Tris cloridrato, sodio cloruro, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

50 mg/10 mL
200 mg/40 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
<NN>

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

YERVOY concentrato sterile 5 mg/mL
Ipilimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino contiene 50 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino contiene 200 mg di ipilimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Tris cloridrato, sodio cloruro, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato sterile

50 mg/10 mL
200 mg/40 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso e.v.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo monouso.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

YERVOY 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione ipilimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è YERVOY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY
3. Come usare YERVOY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare YERVOY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è YERVOY e a cosa serve

YERVOY contiene il principio attivo ipilimumab, una proteina che aiuta il sistema immunitario ad attaccare e distruggere le cellule cancerogene attraverso l'azione delle cellule immunitarie.

Ipilimumab da solo è utilizzato per il trattamento del melanoma avanzato (un tipo di cancro della pelle) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Ipilimumab in associazione a nivolumab è utilizzato per il trattamento

- del melanoma avanzato (un tipo di cancro della pelle) negli adulti
- del carcinoma a cellule renali avanzato (cancro del rene avanzato) negli adulti
- del mesotelioma maligno della pleura (un tipo di cancro che colpisce il rivestimento del polmone) negli adulti
- del carcinoma del colon-retto avanzato (cancro del colon o del retto) negli adulti
- del carcinoma avanzato esofageo (cancro dell'esofago) negli adulti.

Ipilimumab in associazione a nivolumab e chemioterapia è utilizzato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato (un tipo di cancro del polmone) negli adulti.

Poiché YERVOY può essere somministrato in associazione ad altri medicinali anti-cancro, è importante che legga anche il foglio illustrativo di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare YERVOY

Non deve esserle somministrato YERVOY

- se è **allergico** ad ipilimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare YERVOY poiché può causare:

- **Problemi al cuore** quali modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco o anomalie del ritmo cardiaco.
- **Infiammazione dell'intestino (colite)** che può aggravarsi fino a sanguinamenti o perforazione intestinale. Segni e sintomi di colite possono includere diarrea (feci acquose, liquide o molli), un numero di movimenti intestinali aumentato rispetto al solito, presenza di sangue nelle feci o feci di colore più scuro, dolore o dolorabilità nell'area dello stomaco.
- **Problemi ai polmoni** quali difficoltà di respirazione o tosse. Questi possono essere segni di infiammazione dei polmoni (polmonite o malattia polmonare interstiziale).
- **Infiammazione del fegato (epatite)** che può portare a insufficienza epatica. Segni e sintomi di epatite possono includere colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nella parte destra dell'area dello stomaco, stanchezza.
- **Infiammazione della pelle** che può portare a reazione cutanea grave (nota come necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)). Segni e sintomi di reazione cutanea grave possono includere eruzione cutanea con o senza prurito, desquamazione cutanea, secchezza della pelle, febbre, affaticamento, gonfiore della faccia o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi) ed effetti su fegato, reni o polmoni. Tenga presente che la reazione chiamata DRESS può svilupparsi settimane o mesi dopo la sua ultima dose.
- **Infiammazione dei nervi** che può portare a paralisi. Sintomi di problemi ai nervi possono includere debolezza muscolare, torpore o formicolio alle mani o ai piedi, perdita di coscienza o difficoltà al risveglio.
- **Infiammazione o problemi ai reni.** Segni e sintomi possono includere alterazione delle prove di funzionalità renale o ridotta quantità di urina.
- **Infiammazione delle ghiandole che producono gli ormoni** (specialmente ghiandole pituitaria, surrenale e tiroide) che può avere effetto su come queste ghiandole lavorano. Segni e sintomi che le ghiandole non stanno lavorando in maniera appropriata possono includere mal di testa, visione doppia o offuscata, stanchezza, ridotto stimolo sessuale, alterazioni del comportamento.
- **Diabete di tipo 1, inclusa chetoacidosi diabetica** (acido nel sangue causato dal diabete).
- **Infiammazione dei muscoli** quale miocardite (infiammazione del muscolo del cuore), miosite (infiammazione dei muscoli) e rabdomiolisi (rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare). Segni e sintomi possono includere dolore muscolare, rigidità, debolezza, dolore toracico o affaticamento grave.
- **Infiammazione oculare.** Segni e sintomi possono includere arrossamento degli occhi, dolore oculare, alterazioni della vista, offuscamento o perdita temporanea della vista.
- **Linfoistiocitosi emofagocitica.** Una malattia rara nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.
- **Rigetto del trapianto di organo.**

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi segni o sintomi o se essi peggiorano. **Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.** Il medico può prescrivere altri medicinali per prevenire complicazioni più gravi e ridurre i suoi sintomi, può sospendere la dose successiva di YERVOY o può interrompere del tutto il trattamento con YERVOY. Tenga presente che questi segni e sintomi sono **a volte ritardati** e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento dovrà anche sottoporsi a delle **analisi del sangue**.

Prima che le sia somministrato YERVOY, verifichi con il medico o l'infermiere

- se è affetto da una **malattia autoimmune** (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- se ha, o ha avuto in precedenza, **un'infezione virale cronica del fegato**, incluse epatite B (HBV) o epatite C (HCV);
- se ha un'infezione da **virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).
- se ha precedentemente riportato una reazione avversa cutanea grave durante una precedente terapia per il cancro.
- se ha avuto in passato un'inflammatione dei polmoni

Bambini ed adolescenti

YERVOY non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

Altri medicinali e YERVOY

Prima che le sia somministrato YERVOY, informi il medico

- se sta assumendo qualsiasi medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di YERVOY. Tuttavia, una volta che è stato trattato con YERVOY, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che potrebbe avere con YERVOY.
- se sta assumendo qualsiasi medicinale che blocca la coagulazione del sangue (anticoagulanti). Questi medicinali possono aumentare la probabilità di sanguinamenti nello stomaco o intestino, che sono un effetto indesiderato di YERVOY.
- se le è stato prescritto di recente Zelboraf (vemurafenib, un altro medicinale per il trattamento del cancro della pelle). Quando YERVOY è somministrato dopo una precedente somministrazione di vemurafenib può esserci un aumentato rischio di effetti indesiderati cutanei.

Informi inoltre il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Non prenda nessun altro medicinale durante il trattamento senza aver prima parlato con il medico. Sulla base di dati preliminari, la somministrazione concomitante di YERVOY (ipilimumab) e vemurafenib non è raccomandata a causa di un'aumentata tossicità per il fegato.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Non deve utilizzare YERVOY se è in corso una gravidanza a meno che il medico lo raccomandi in modo specifico. Gli effetti di YERVOY nelle donne in gravidanza non sono noti, ma è possibile che il principio attivo ipilimumab provochi danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile deve usare un **metodo contraccettivo efficace** durante il trattamento con YERVOY.
- Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con YERVOY, **informi il medico**.

Non è noto se ipilimumab passi nel latte materno. Tuttavia, non è attesa un'esposizione significativa ad ipilimumab del lattante attraverso il latte materno e si ritiene che non vi siano effetti sui bambini

allattati con latte materno. Chieda al medico se può allattare con latte materno durante o dopo il trattamento con YERVOY.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi, non vada in bicicletta e non utilizzi macchinari dopo la somministrazione di YERVOY se non è sicuro di sentirsi bene. Una sensazione di stanchezza o di debolezza è un effetto indesiderato molto comune di YERVOY. Ciò può influire sulla capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di utilizzare macchinari.

YERVOY contiene sodio

Se segue una dieta iposodica (una dieta povera di sale), **informi il medico** prima della somministrazione di YERVOY.

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 10 mL. Questo equivale all'1,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 92 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 40 mL. Questo equivale al 4,60% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare YERVOY

Come viene somministrato YERVOY

YERVOY sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

Quando YERVOY è somministrato da solo per il trattamento del cancro della pelle, YERVOY sarà somministrato mediante infusione (iniezione goccia a goccia) in vena (per via endovenosa) della durata di 30 minuti.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab, per il trattamento del cancro della pelle, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab, per il trattamento del cancro del rene avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del colon o del retto avanzato negli adulti, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, nivolumab sarà somministrato mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura o del cancro dell'esofago avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, ipilimumab sarà somministrato in associazione a nivolumab mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane.

Quanto YERVOY viene somministrato

Quando YERVOY è somministrato da solo per il trattamento del cancro della pelle, la dose raccomandata è 3 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo.

La quantità di YERVOY da somministrare sarà calcolata in base al peso corporeo. A seconda della dose, prima della somministrazione, il contenuto del flaconcino di YERVOY può essere diluito totalmente o in parte con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per ottenere la dose richiesta può essere necessario più di un flaconcino.

Il trattamento con YERVOY sarà somministrato una volta ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. Potrebbe notare la comparsa di nuove lesioni o la crescita di lesioni esistenti sulla sua pelle, cose che possono essere attese mentre è in trattamento con YERVOY. Il medico continuerà a somministrarle YERVOY per un totale di 4 dosi, secondo la sua tolleranza al trattamento.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro della pelle, la dose raccomandata di YERVOY è di 3 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del rene avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del cancro del colon o del retto avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo, ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di nivolumab è 240 mg somministrati ogni 2 settimane (fase di monoterapia).

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura o del cancro dell'esofago avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo ogni 6 settimane.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, la dose raccomandata di YERVOY è di 1 mg di ipilimumab per chilogrammo di peso corporeo. Riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 6 settimane.

Se salta una somministrazione di YERVOY

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti per la somministrazione di YERVOY. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la somministrazione successiva.

Se interrompe il trattamento con YERVOY

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con YERVOY prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento o sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

Quando YERVOY è somministrato in associazione a nivolumab o in associazione a nivolumab e chemioterapia, deve essere somministrato per primo nivolumab, seguito da YERVOY e quindi la chemioterapia.

Faccia riferimento al foglio illustrativo degli altri medicinali anti-cancro per comprendere l'uso di questi altri medicinali. Se ha dubbi su questi medicinali, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione

YERVOY agisce sul sistema immunitario e può causare **infiammazione** in alcune parti dell'organismo.

L'infiammazione può provocare gravi danni all'organismo ed alcune condizioni infiammatorie possono mettere in pericolo la vita.

Nei pazienti che avevano ricevuto 3 mg/kg di ipilimumab da solo sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- perdita di appetito
- diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito o sensazione di malessere (nausea), stipsi, dolore di stomaco
- eritema cutaneo, prurito
- dolore ai muscoli, alle ossa, ai legamenti, ai tendini e ai nervi
- sensazione di stanchezza o debolezza, reazioni nel sito di iniezione, febbre, edema (gonfiore), dolore

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- grave infezione batterica del sangue (sepsi), infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie
- dolore nella sede del tumore
- riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- ipofunzionalità della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso, ipofunzionalità dell'ipofisi (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello
- disidratazione
- confusione, depressione
- eccessivo accumulo di liquido nel cervello, danno ai nervi (che causa dolore, debolezza e crampi), capogiri, mal di testa
- visione offuscata, dolore agli occhi
- battito cardiaco irregolare o anomalo
- pressione arteriosa bassa, arrossamento temporaneo del viso e del collo, sensazione di caldo intenso con sudorazione e battito cardiaco accelerato
- respiro corto (dispnea), tosse, febbre da fieno
- sanguinamento gastrico o intestinale, infiammazione degli intestini (colite), sensazione di bruciore allo stomaco, ulcere della bocca e herpes labiali (stomatite)
- anomalie della funzionalità del fegato
- infiammazione del rivestimento superficiale interno di un particolare organo
- infiammazione e rossore della pelle, alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con pomfi), perdita o assottigliamento dei capelli, sudorazione notturna eccessiva, secchezza della pelle

- dolore muscolare ed articolare (artralgia), spasmi muscolari, infiammazione delle articolazioni (artrite)
- insufficienza della funzionalità renale
- tremore, mancanza di energia
- malattia simil influenzale
- diminuzione del peso corporeo

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- grave infezione batterica del sangue (shock settico), infiammazione nell'area circostante il cervello o il midollo spinale, infiammazione dello stomaco e dell'intestino, infiammazione della parete intestinale (che causa febbre, vomito e dolore di stomaco), infezione ai polmoni (infezione polmonare)
- un gruppo di sintomi causati dalla presenza del cancro nell'organismo quali elevati livelli nel sangue di calcio e colesterolo, e bassi livelli nel sangue di zuccheri (sindrome paraneoplastica)
- aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi)
- reazione allergica
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), iperfunzionalità della tiroide che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso, deficit delle ghiandole che producono gli ormoni sessuali
- ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali causata da un'ipoattività dell'ipotalamo (parte del cervello)
- un gruppo di complicanze metaboliche che insorgono dopo il trattamento antitumorale caratterizzate da elevati livelli nel sangue di potassio e fosfato, e bassi livelli nel sangue di calcio (sindrome da lisi tumorale)
- alterazioni della salute mentale, ridotto stimolo sessuale
- grave e potenzialmente fatale infiammazione dei nervi che causa dolore, debolezza o paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré), svenimento, infiammazione dei nervi cranici, difficoltà di coordinazione dei movimenti (atassia), tremore, breve contrazione involontaria dei muscoli, difficoltà nel parlare
- infiammazione dell'occhio (congiuntivite), sanguinamento oculare, infiammazione della parte colorata dell'occhio, riduzione della vista, sensazione di corpo estraneo negli occhi, occhi gonfi e lacrimanti, gonfiore degli occhi, infiammazione delle palpebre
- infiammazione dei vasi sanguigni, malattia dei vasi sanguigni, riduzione dell'apporto di sangue agli arti, diminuzione della pressione arteriosa al momento di alzarsi
- estrema difficoltà respiratoria, accumulo di liquido nei polmoni, infiammazione dei polmoni
- perforazione intestinale, infiammazione del piccolo intestino, infiammazione dell'intestino o del pancreas (pancreatite), ulcera peptica, infiammazione dell'esofago, blocco intestinale, infiammazione dell'ano e della parete del retto (caratterizzata da sangue nelle feci e frequente stimolo alla defecazione)
- insufficienza epatica, infiammazione del fegato, ingrossamento del fegato, colorazione gialla della pelle o degli occhi (ittero)
- grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (necrolisi epidermica tossica)
- infiammazione dei muscoli che provoca dolore o rigidità dell'anca e della spalla
- infiammazione del rene o del sistema nervoso centrale
- infiammazione multiorgano
- infiammazione dei muscoli scheletrici
- debolezza muscolare
- malattia renale
- assenza di cicli mestruali
- disfunzione di più organi, reazione correlata all'infusione del medicinale

- cambiamenti del colore dei capelli
- infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000)

- malattia infiammatoria dei vasi sanguigni (più comunemente delle arterie della testa)
- gonfiore della tiroide (tiroidite)
- malattia della pelle caratterizzata da chiazze secche e rosse ricoperte di squame (psoriasi)
- infiammazione e rossore della pelle (eritema multiforme)
- un tipo di reazione grave della pelle caratterizzata da eruzione cutanea accompagnata da una o più delle seguenti caratteristiche: febbre, gonfiore della faccia o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), effetti su fegato, reni o polmoni (una reazione chiamata DRESS).
- un disordine infiammatorio (più comunemente di origine autoimmune) che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada), distacco della membrana nella parte posteriore dell'occhio (distacco della retina essudativo)
- sintomi del diabete di tipo 1 o della chetoacidosi diabetica che includono sensazione di fame o sete maggiore del solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso, sensazione di stanchezza, sensazione di malessere, dolore di stomaco, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza insolita, alito che ha un odore dolce, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore
- debolezza muscolare e stanchezza senza atrofia (miastenia gravis)

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Molto rari (possono interessare fino ad 1 persona su 10.000)

- grave reazione allergica, che potenzialmente può mettere in pericolo la vita

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100) sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto dosi di YERVOY diverse da 3 mg/kg nel corso di studi clinici:

- triade di sintomi (meningismo): rigidità del collo, intolleranza alla luce intensa e mal di testa, malessere di tipo influenzale
- infiammazione del muscolo cardiaco, debolezza del muscolo cardiaco, liquido intorno al cuore
- infiammazione del fegato o del pancreas, noduli di cellule infiammatorie nei vari organi del corpo
- infezione all'interno dell'addome
- lesioni cutanee dolorose delle braccia e delle gambe e del viso (eritema nodoso)
- iperattività dell'ipofisi
- ridotta funzionalità della paratiroide
- infiammazione degli occhi, infiammazione del muscolo degli occhi
- diminuzione dell'udito

- cattiva circolazione del sangue che rende intorpidite o pallide le dita dei piedi e delle mani
- danno ai tessuti delle mani e dei piedi che provoca rossore, gonfiore e vesciche

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- rigetto del trapianto di organo
- un tipo di malattia caratterizzata da vesciche sulla pelle (chiamata pemfigoide)
- una condizione nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva di cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che può causare svariati sintomi (chiamata linfoistiocitosi emofagocitica). I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e costipazione (mielite)

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Alterazioni dei risultati degli esami

YERVOY può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- una variazione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- una variazione anomala degli ormoni e dei livelli degli enzimi epatici nel sangue
- anomalie dei test di funzionalità del fegato
- livelli anomali di calcio, sodio, fosfato o potassio nel sangue
- presenza di sangue o proteine nelle urine
- un'anomala elevazione dell'alcalinità del sangue e di altri tessuti corporei
- reni che non sono in grado di rimuovere normalmente gli acidi dal sangue
- presenza nel sangue di anticorpi contro alcune cellule del proprio organismo

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati **con ipilimumab in associazione ad altri medicinali antitumorali** (la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati può variare con l'associazione dei medicinali anti-cancro ricevuti):

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione delle alte vie respiratorie
- ridotto funzionamento della tiroide (che può causare stanchezza o aumento di peso)
- riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (le cellule che facilitano la coagulazione del sangue)
- perdita di appetito, alti (iperglicemia) o bassi (ipoglicemia) livelli di zucchero nel sangue
- mal di testa, capogiro
- respiro corto (dispnea), tosse
- diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito o sensazione di malessere (nausea), dolore di stomaco, stipsi
- eruzione cutanea qualche volta con vesciche, prurito
- dolore ai muscoli e alle ossa (dolore muscoloscheletrico), dolore alle articolazioni (artralgia)
- sensazione di stanchezza o di debolezza, febbre, edema (gonfiore)

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- infezione ai polmoni (infezione polmonare), bronchite, infiammazione dell'occhio (congiuntivite)
- aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi)
- reazione allergica, reazioni correlate all'infusione del medicinale
- iperfunzionalità della tiroide (che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso), diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), ridotto funzionamento (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, gonfiore della tiroide, diabete
- disidratazione, riduzione dei livelli di albumina e fosfato nel sangue, diminuzione del peso corporeo
- infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, sensazione di formicolio o dolore bruciante alle braccia ed alle gambe)
- visione offuscata, occhio secco
- battito cardiaco veloce, modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco, battito cardiaco irregolare o anomalo
- pressione del sangue elevata (ipertensione)
- infiammazione dei polmoni (polmonite caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà nel respirare), liquidi intorno ai polmoni
- infiammazione dell'intestino (colite), ulcere della bocca e herpes labiali (stomatite), infiammazione del pancreas (pancreatite), bocca secca, infiammazione dello stomaco (gastrite)
- infiammazione del fegato
- alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), arrossamento della pelle, perdita inusuale o assottigliamento dei capelli, orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con pomfi), pelle secca
- infiammazione delle articolazioni (artrite), spasmi muscolari, debolezza muscolare
- insufficienza renale (inclusa una brusca perdita della funzione renale)
- dolore, dolore toracico, brividi

**→ Informi immediatamente il medico se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.**

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- riduzione dei neutrofili con febbre
- acido nel sangue prodotto dal diabete (chetoacidosi diabetica)
- aumento dei livelli di acido nel sangue
- infiammazione del cervello; danno ai nervi che causa intorpidimento e debolezza (polineuropatia); piede cadente (paralisi del nervo peroneo); infiammazione dei nervi, provocata da un attacco dell'organismo verso se stesso, che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore bruciante (neuropatia autoimmune); debolezza muscolare e stanchezza senza atrofia (miastenia gravis)
- infiammazione dell'occhio che causa dolore o rossore
- ritmo cardiaco irregolare o anomalo, infiammazione del muscolo cardiaco, ritmo cardiaco lento
- infiammazione del duodeno
- malattia della pelle con chiazze ispessite di pelle arrossata, spesso con scaglie argentee (psoriasi), grave condizione della pelle che causa macchie rosse, spesso pruriginose, simili a quelle dell'eruzione di morbillo, che inizia agli arti e, talvolta, sul viso e sul resto del corpo (eritema multiforme), grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (sindrome di Stevens-Johnson)

- dolori muscolari, dolorabilità o debolezza muscolare, non causati da esercizio (miopatia), infiammazione dei muscoli (miosite), infiammazione dei muscoli che causa dolore o rigidità (polimialgia reumatica)
- infiammazione del rene

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1000)

- infiammazione non infettiva temporanea e reversibile delle membrane protettive che circondano il cervello ed il midollo spinale (meningite asettica)
- malattie croniche associate ad un accumulo di cellule infiammatorie in vari organi e tessuti, più comunemente i polmoni (sarcoidosi)
- ridotta funzionalità della paratiroide
- infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré), infiammazione dei nervi
- perforazione intestinale,
- grave e potenzialmente fatale desquamazione della pelle (necrolisi epidermica tossica), cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o dei genitali, che sono associati a secchezza, ispessimento, prurito e dolore (lichen sclerosus o altri disturbi lichen)
- malattia cronica delle articolazioni (spondiloartropatia), malattia nella quale il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono i liquidi per l'organismo, come le lacrime e la saliva (sindrome di Sjogren), rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare (rabbdomiolisi)
- un disordine infiammatorio (più comunemente di origine autoimmune) che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada), distacco della membrana nella parte posteriore dell'occhio (distacco della retina essudativo)
- infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

➔ **Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.
Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- rigetto del trapianto di organo
- un gruppo di complicanze metaboliche che insorgono dopo il trattamento antitumorale caratterizzate da elevati livelli nel sangue di potassio e fosfato, e bassi livelli nel sangue di calcio (sindrome da lisi tumorale)
- infiammazione del rivestimento del cuore e accumulo di liquido intorno al cuore (malattie del pericardio)
- una condizione nella quale il sistema immunitario produce una quantità eccessiva di cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che può causare svariati sintomi (chiamata linfoistocitosi emofagocitica). I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di formazione di lividi, anomalie renali e problemi al cuore.
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stipsi (mielite)

Alterazioni dei risultati degli esami

YERVOY in associazione può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- anomalie dei test di funzionalità del fegato (aumento degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi, gamma-glutamilttransferasi, o fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli nel sangue del prodotto di scarto bilirubina)

- anomalie dei test di funzionalità dei reni (aumento della creatinina nel sangue)
- livelli aumentati dell'enzima che decompone i grassi e dell'enzima che decompone l'amido
- aumento o diminuzione della quantità di calcio o potassio
- aumento o diminuzione dei livelli di magnesio o sodio nel sangue
- aumento della quantità dell'ormone che stimola la tiroide

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare YERVOY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene YERVOY

- Il principio attivo è ipilimumab.
Ogni mL di concentrato contiene 5 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino da 10 mL contiene 50 mg di ipilimumab.
Ogni flaconcino da 40 mL contiene 200 mg di ipilimumab.
- Gli altri componenti sono: Tris cloridrato, sodio cloruro (vedere paragrafo 2 "YERVOY contiene sodio"), mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80, sodio idrossido, acido cloridrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di YERVOY e contenuto della confezione

YERVOY concentrato per soluzione per infusione è da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, e può contenere (poche) particelle leggere.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro da 10 mL o 1 flaconcino di vetro da 40 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Calcolo della dose:

Ipilimumab in monoterapia o ipilimumab in associazione a nivolumab:

La **dose prescritta** per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare. Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di YERVOY concentrato.

- Ogni flaconcino da 10 mL di YERVOY concentrato fornisce 50 mg di ipilimumab; ogni flaconcino da 40 mL fornisce 200 mg di ipilimumab.
- **Dose totale di ipilimumab** in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- **Volume di YERVOY concentrato** per preparare la dose (mL) = dose totale in mg, diviso 5 (il dosaggio di YERVOY concentrato è 5 mg/mL).

Preparazione dell'infusione:

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione dell'infusione.

YERVOY può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- **senza diluizione**, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione utilizzando un'apposita siringa sterile;
oppure
- **dopo la diluizione** fino a 5 volte il volume originale del concentrato (fino a 4 parti di diluente per 1 parte di concentrato). La concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 4 mg/mL. Per diluire il concentrato di YERVOY è possibile utilizzare:
 - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); oppure
 - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

FASE 1

- Lasciare a temperatura ambiente per circa 5 minuti il numero necessario di flaconcini di YERVOY.
- Ispezionare YERVOY concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di alterazione del colore. YERVOY concentrato è un liquido di aspetto da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere (poche) particelle leggere. Non utilizzare in presenza di una quantità insolita di particelle e di segni di alterazione del colore.
- Prelevare il volume richiesto di YERVOY concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in una sacca EV (PVC o non PVC).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Mescolare delicatamente l'infusione mediante rotazione manuale.

Somministrazione:

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo. Somministrare l'infusione di YERVOY per via endovenosa **mediante infusione della durata di 30 minuti**.

L'infusione di YERVOY non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa contemporaneamente ad altri medicinali. Utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di YERVOY è compatibile con:

- set per infusione in PVC
- filtri in linea di polietersulfone (0,2 µm-1,2 µm) e nylon (0,2 µm)

Alla fine dell'infusione, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Condizioni di conservazione e periodo di validità:

Flaconcino chiuso

YERVOY deve essere **conservato in frigorifero** (2°C - 8°C). I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. YERVOY non deve essere congelato.

Non utilizzare YERVOY dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Infusione di YERVOY

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale **deve essere infuso o diluito ed infuso immediatamente**. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione per infusione non diluita o diluita (tra 1 e 4 mg/mL) è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o quando refrigerata (2°C - 8°C). Se non è utilizzata immediatamente, la soluzione per infusione (non diluita o diluita) deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata in frigorifero (2°C - 8°C) oppure a temperatura ambiente (20°C - 25°C). L'utilizzo in tempi e condizioni di conservazione diversi è sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Smaltimento:

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.