

# Imunoterapie v lčbě nádorů močového měchýře

Anečka Zemánková

Setkání mladých onkologů

Medlov 17.6.2023

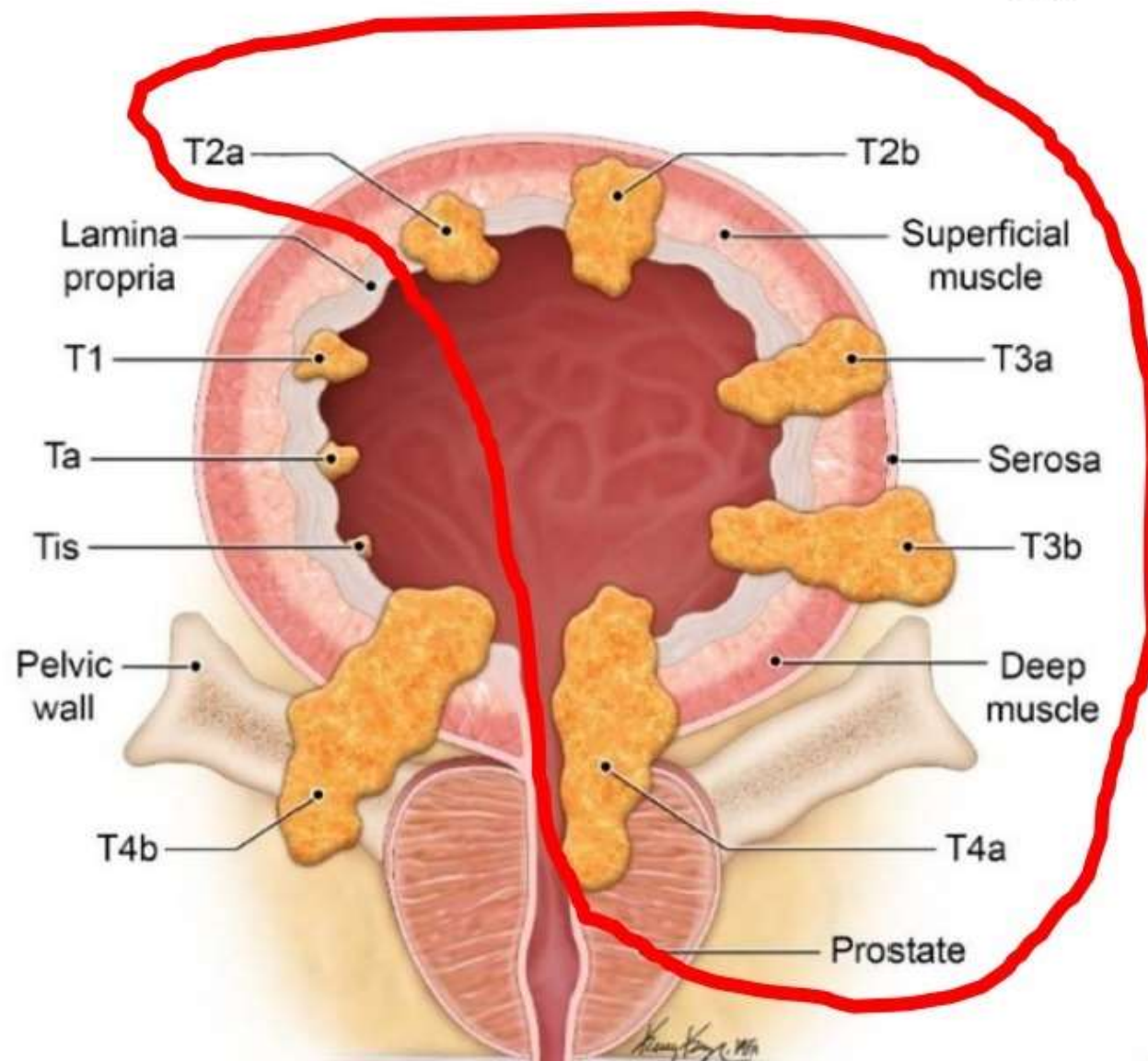
Obsah přednášky je určen pouze pro odborníky ve zdravotnictví  
Tato přednáška vznikla za podpory společnosti Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

# Obsah

- Adjuvantní nivolumab
- Maintenance avelumabem v 1.linii
- 2.linie pembrolizumab
- Studie s imunoterapií

# Nádory močového měchýře

- Neinvazivní karcinomy močového měchýře jsou nádory omezené na sliznici a/nebo lamina propria (Ta, T1, Tis, N0, M0)
  - Cílem léčby je omezit recidivu a zabránit progresi
  - TURBT, intravezikální CT nebo BCG
  - **Pětileté přežití ve stadiu 0 a I je přibližně 98 %, resp. 88 %**
- Svalovinu infiltrující karcinomy močového měchýře jsou nádory, které prorůstají do muscularis propria nebo jí procházejí (T2-T4, N0-N1, M0)
  - Cílem léčby je maximalizovat přežití a zabránit vzniku metastáz
  - Možnosti léčby jsou neoadjuvantní chemoterapie + radikální cystektomie nebo léčba šetřící močový měchýř (CHRT)
  - **Pětileté přežití u stadia II-IV je 15-63 %**
  - U ~50% pacientů s uroteliálním karcinomem svalovinu infiltrujícím dochází k recidivě onemocnění a vzniku metastáz do 2 let od operace



# CheckMate 274: Design studie

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze 3, hodnotící adjuvantní nivolumab po chirurgickém odstranění vysoce rizikového uroteliálního karcinomu prorůstajícího do svaloviny (MIUC)

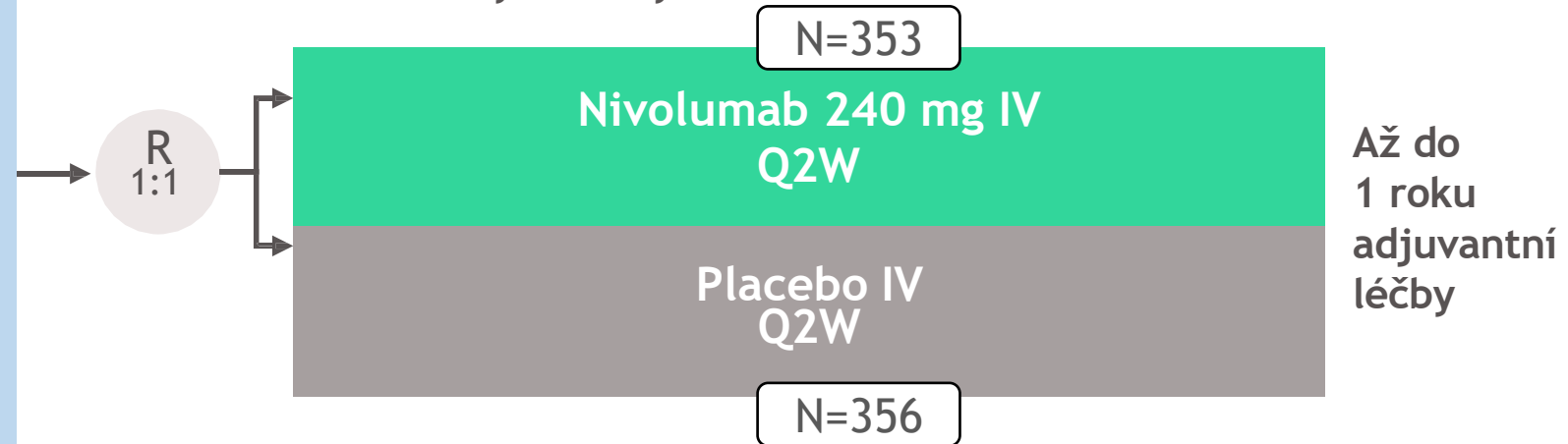
N = 709

## Klíčová vstupní kritéria

- Pacienti s ypT2-ypT4a nebo pN+ MIUC, kteří dostali neoadjuvantní CHT na bázi cisplatin
- Pacienti s pT3-pT4a nebo pN+ MIUC bez předchozí neoadjuvantní CHT na bázi cisplatin a kteří nejsou vhodní/odmítají adjuvantní CHT na bázi cisplatin
- **Radikální operace** během posledních 120 dnů
- Stav bez onemocnění během 4 týdnů od podání léčby

## Stratifikační faktory

- PD-L1 status (< 1 % vs. ≥ 1 %)<sup>a</sup>
- Předchozí neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin
- Status lymfatických uzlin



**Primární cíl:** DFS u všech randomizovaných pacientů (ITT) a DFS u skupiny pacientů s expresí PD-L1 v nádorových buňkách ≥ 1 %

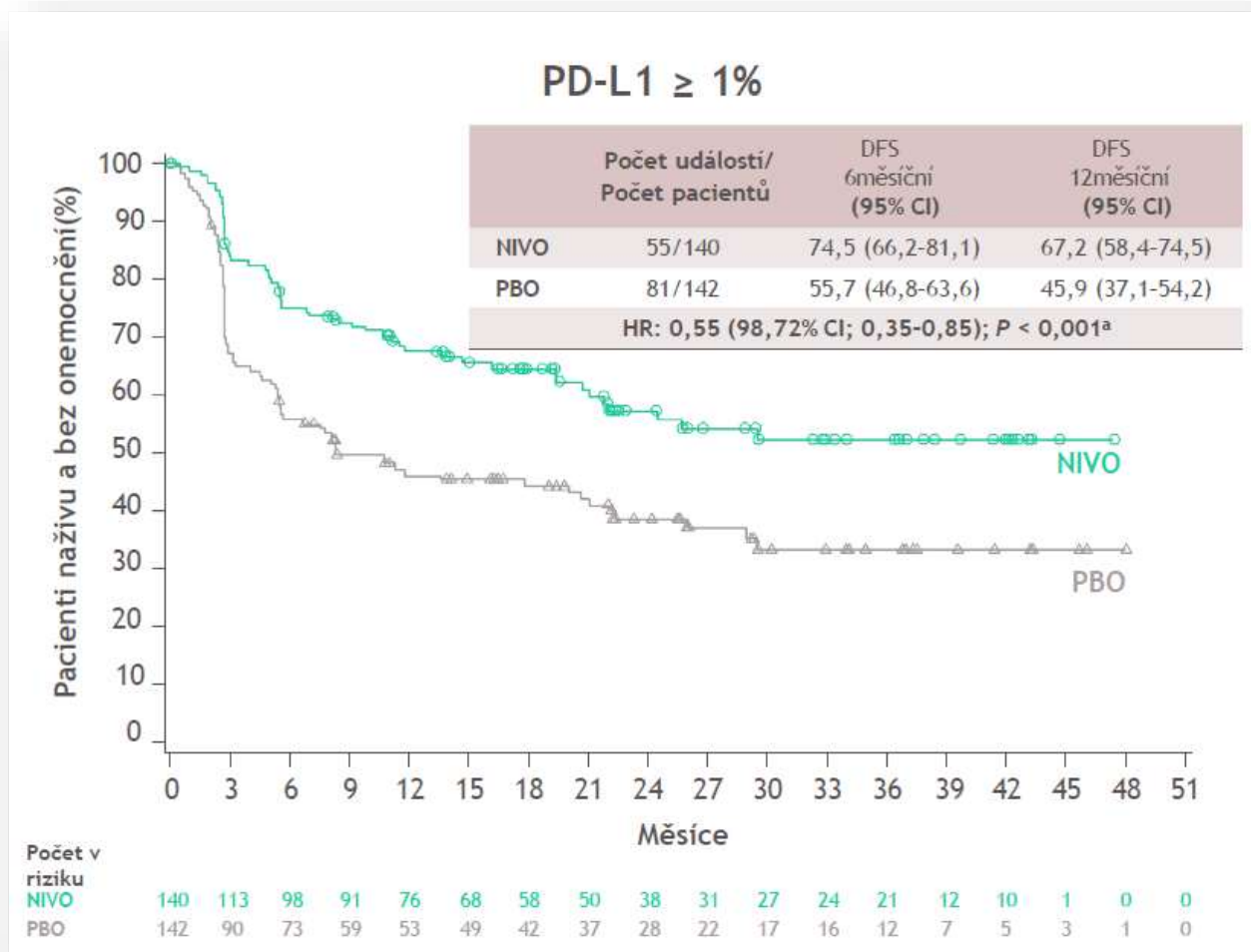
**Sekundární cíle:** NUTRFS, DSS, OS

**Exploratorní cíle:** DMFS, bezpečnost, HRQoL

<sup>a</sup>Definováno procentem pozitivního membránového barvení u minimálně 100 hodnotitelných nádorových buněk za pomoci imunohistochemického testu PD-L1 IHC 28-8 PharmDx. DMFS (distant metastasis-free survival); DSS (disease-specific survival); NUTRFS (non-urothelial tract recurrence-free survival).



# CheckMate 274: DFS u PD-L1 $\geq 1\%$ (prvotní analýza)



- V 6. měsíci bylo bez onemocnění 74,5 % pacientů léčených NIVO a 55,7 % pacientů s PBO
- NIVO snižuje riziko recidivy onemocnění o 45 %

Minimální délka sledování: 5,9 měsíce.

DFS (disease-free survival) byl definován jako čas mezi datem randomizace a datem první recidivy (lokální v uroteliálním traktu, lokální mimo uroteliální trakt nebo vzdálené) nebo úmrtí.

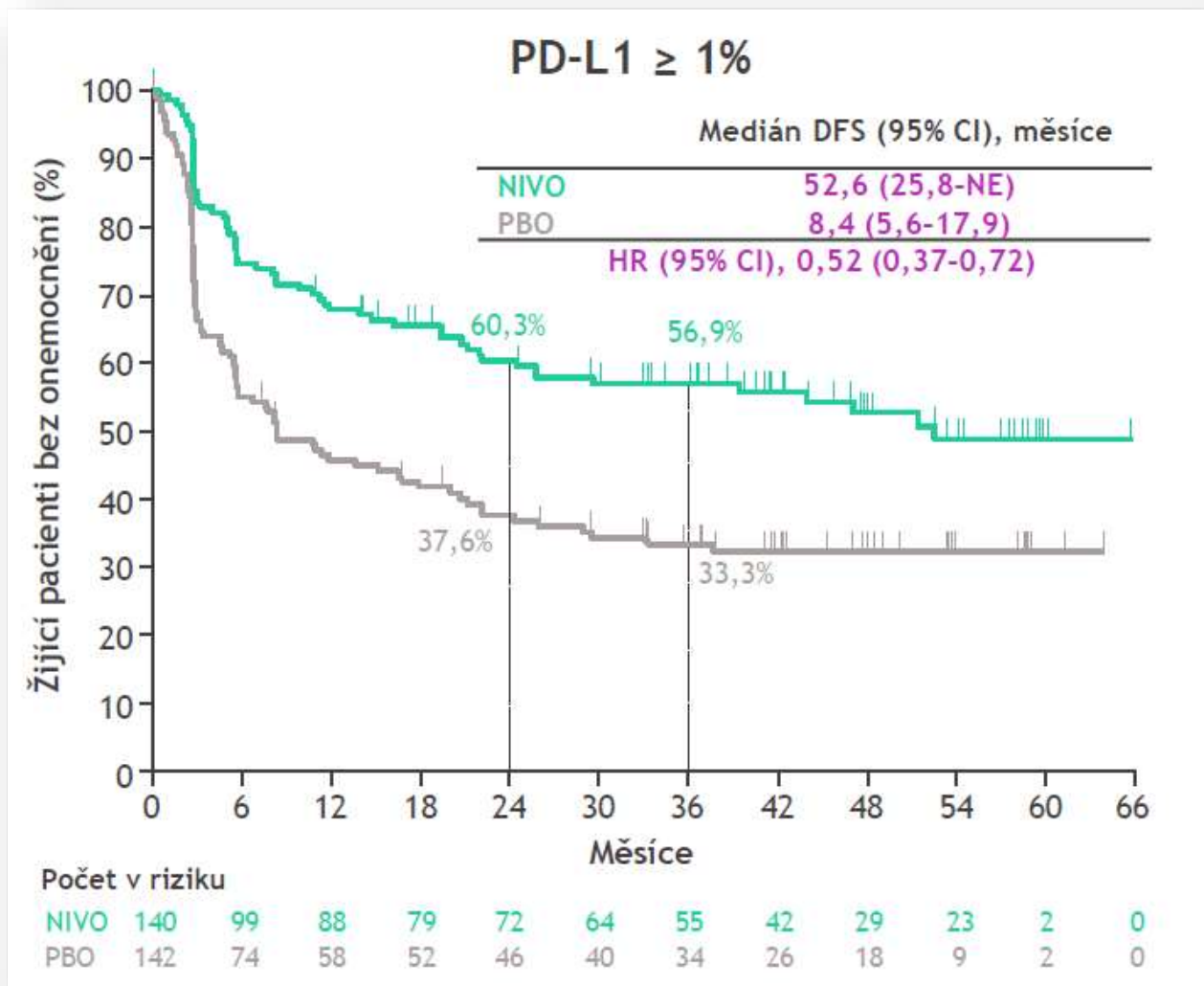
<sup>a</sup>Procento pacientů, kteří byli po 12 měsících naživu a bez onemocnění, může být nestabilní kvůli cenzorování. <sup>b</sup>Na základě 2stranného stratifikovaného logrank testu.

- Studie fáze III CheckMate 274 (adjuvantní NIVO u vysoce rizikových pacientů s MIUC po radikální operaci) **splnila primární cíl**
  - S **minimální dobou sledování 5,9 měsíce** (medián sledování: 20,9 měsíce v případě NIVO a 19,5 měsíce v případě PBO), adjuvantní podání NIVO zlepšilo DFS vs. PBO u pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1\%$  (HR= 0,55; 98,72% CI; 0,35-0,85;  $P < 0,001$ )<sup>2</sup>
- Na základě počátečních výsledků studie CheckMate 274 se NIVO stal **standardem v léčbě pacientů s vysoce-rizikovým uroteliálním karcinomem infiltrujícím svalovinu (MIUC) po radikální operaci**<sup>1,2</sup>
- Na ASCO-GU 2023 byly prezentovány **výsledky prodlouženého sledování** studie CheckMate 274 s minimální dobou sledování 31,6 měsíce (medián sledování, 36,1 měsíce)<sup>3</sup>

CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; NIVO, nivolumab; PBO, placebo; PD-L1, programmed death ligand 1.

1. National Comprehensive Cancer Network. Bladder cancer version 3.2022. Accessed January 30, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf). 2. Bajorin DF, et al. *N Engl J Med* 2021;384:2102-2114. 3. Galsky MD, et al. ASCO-GU 2023 Abstract number LBA443

# Přežití bez onemocnění (DFS) - primární cíl

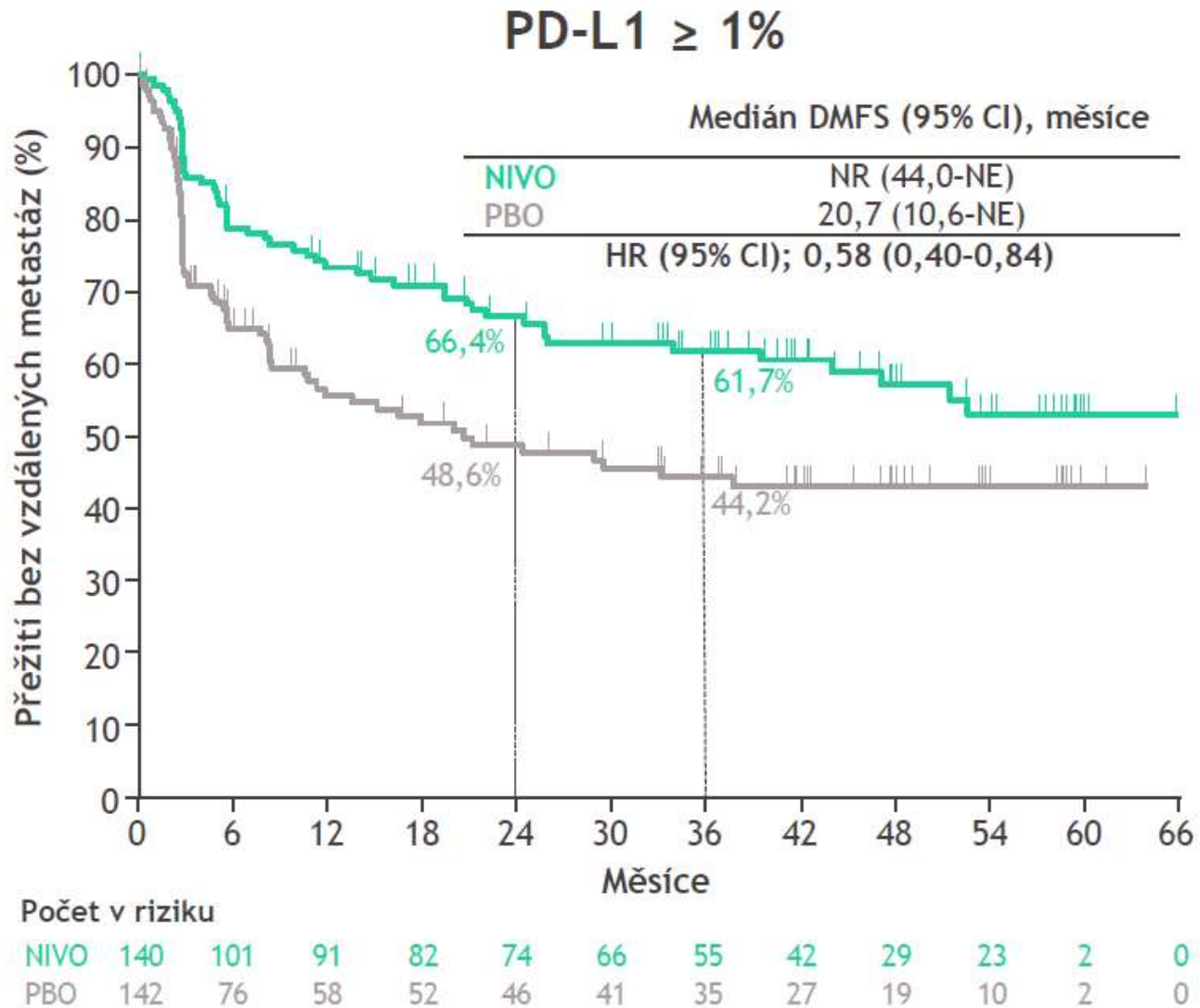


- Potvrzen pokračující přínos v DFS ve prospěch NIVO vs. PBO
- Více než 6x delší medián DFS
- NIVO snižuje riziko recidivy onemocnění o 48 %

Minimální doba sledování v populaci ITT: 31,6 měsíce. DFS bylo definováno jako doba mezi datem randomizace a datem první zdokumentované recidivy hodnocené zkoušejícím (lokální v močovém traktu, lokální mimo močový trakt nebo vzdálená) nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), cokoliv nastalo jako první. NE, nelze odhadnout.

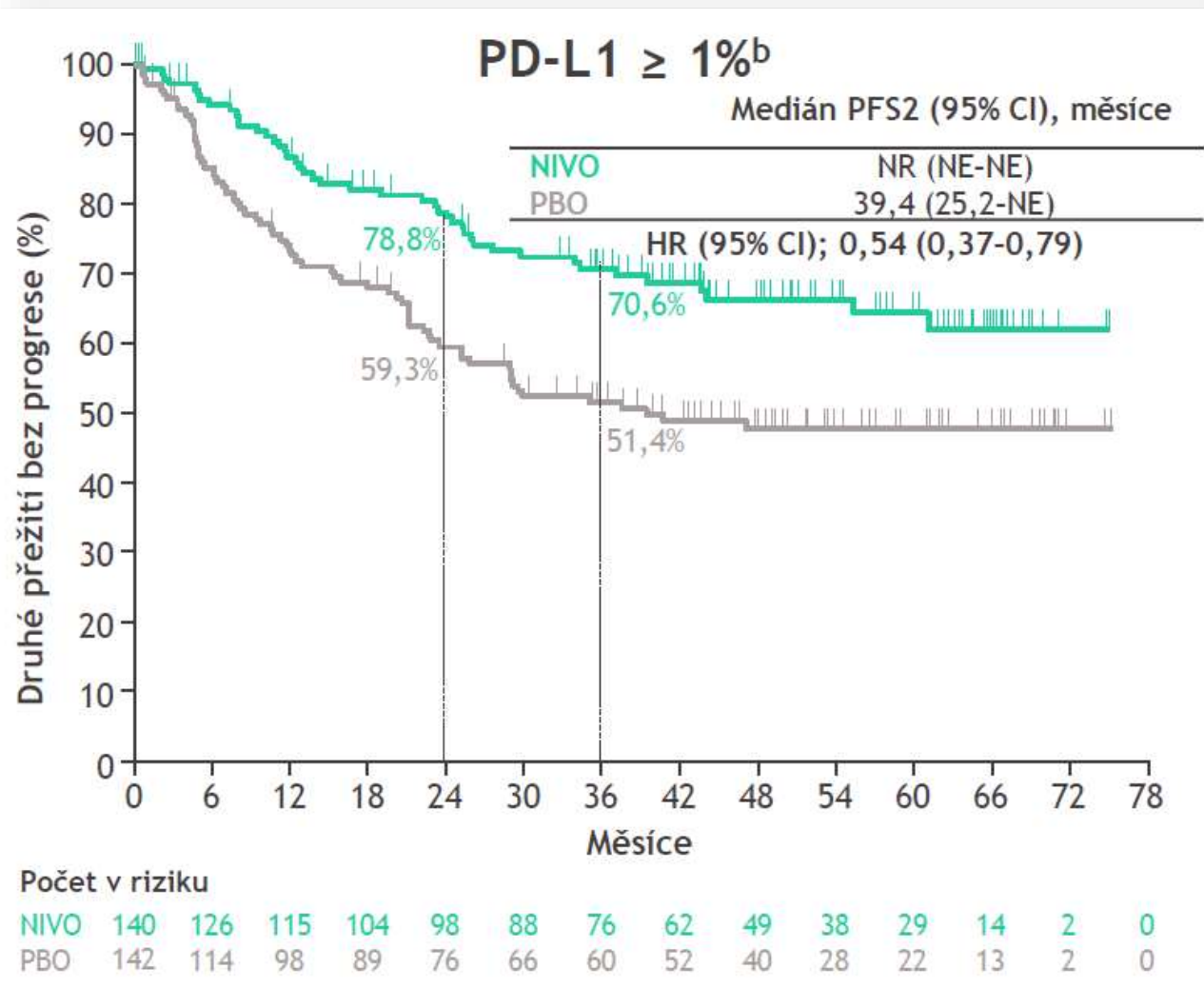


# Přežití bez vzdálených metastáz (DMFS)



- Potvrzen pokračující přínos NIVO versus PBO v parametru DMFS
- NIVO snižuje riziko vzniku vzdálených metastáz o 42 %
- Medián DMFS v rameni s NIVO nebyl dosažen vs. 20,7 v rameni s PBO

# Přežití bez progrese onemocnění 2 - PFS2



- NIVO prokázal zlepšení v PFS2 vs. PBO
- NIVO snižuje riziko druhé progrese o 46 % oproti PBO
- Medián PFS2 v rameni s NIVO nebyl dosažen vs. 39,4 měs. v rameni s PBO

<sup>b</sup>Následné systémové terapie kategorizované jako „adjuvantní“ (n = 2) nebyly při odvození PFS2 brány v úvahu. Minimální doba sledování v ITT populaci, 31,6 měsíce. PFS2 bylo definováno jako doba od randomizace do data progrese onemocnění dle zkoušejících po následné další linii systémové protinádorové léčby nebo zahájení druhé následné linie systémové protinádorové léčby nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve.

# Shrnutí

- **Prodloužené sledování nadále ukazuje signifikantní přínos NIVO oproti PBO v DFS, NUTRFS a DMFS<sup>1,2,3</sup>**
  - U pacientů s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1\%$  dosáhl medián DFS v rameni s NIVO 52,6 měsíce, což je více než 6násobek mediánu DFS v rameni s PBO<sup>3</sup>
  - NIVO snižuje riziko recidivy onemocnění o 48 %<sup>3</sup>
- Od předchozí analýzy nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály<sup>1,3</sup>
- Výsledky prodlouženého sledování nadále podporují adjuvantní podání NIVO jako standardní léčbu pacientů s MIUC s nádorovou expresí PD-L1  $\geq 1\%$  a vysokým rizikem recidivy po radikální resekci<sup>1-4</sup>

# ESMO MCBS: skóre A

- Na základě výsledků studie CM-274 získal nivolumab v monoterapii u pacientů s MIUC s PD-L1 expresí  $\geq 1\%$ , kteří jsou po radikální resekci ve vysokém riziku rekurence, MCBS skóre A. Nivolumab je v této indikaci dle ESMO považován za kurativní intervenci s nejvyšším skóre.



|           |   |         |   |                       |                      |                             |               |  |  |  |
|-----------|---|---------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------|--|--|--|
| Nivolumab | - | Placebo | Monotherapy for the adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression $\geq 1\%$ , who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC. | Genitourinary Cancers | Urothelial Carcinoma | PD-L1 expression $\geq 1\%$ | CheckMate 274 |  |  |  |
|-----------|---|---------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------|--|--|--|

# SPC: OPDIVO v adjuvanci uroteliálního karcinomu

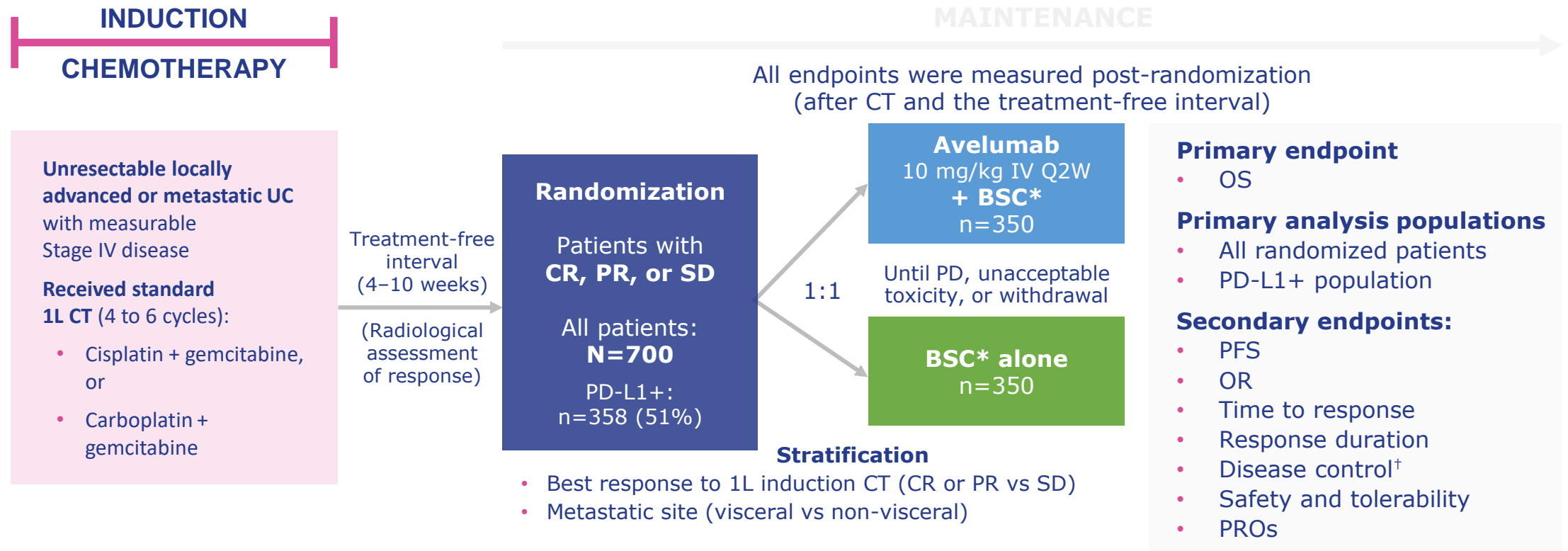
- Přípravek OPDIVO je indikován jako monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1$  %, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC
- Dávkování dle SPC: NIVO 240 mg Q2W, nebo 480 mg Q4W
- Délka léčby dle SPC: Léčba přípravkem OPDIVO má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Maximální délka léčby přípravkem OPDIVO je 12 měsíců.
- **Od 1.7.2023 adjuvantní léčba nivolumabem u UC hrazena!**



# Maintenance avelumabem v 1L

- Metastatický uroteliální karcinom je onemocnění chemosenzitivní (četnost kontroly onemocnění u cisplatinu 50-70%, u karboplatinu 35-50%).
- Problémem je většinou krátké trvání léčebné odpovědi a krátký PFS a OS
- Mediány OS kolem 15 měsíců u chemoterapie s cisplatinou a 10 měsíců u chemoterapie s karboplatinou.
- Pokud je pacient schopen 2.linie léčby, často nedosáhneme dobrých výsledků.
- Pětileté přežití u karcinomu močového měchýře stadia u IV je < 8 %

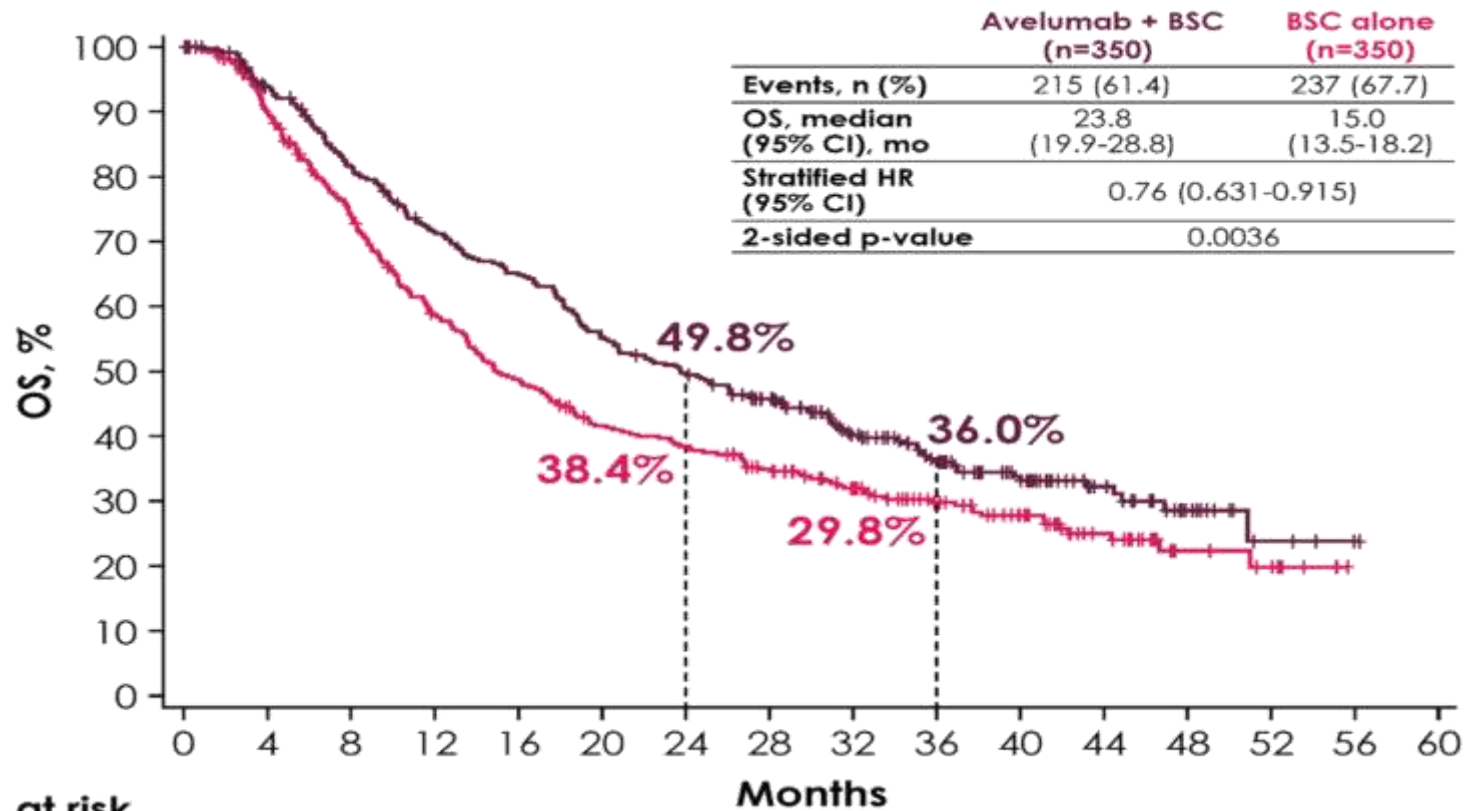
# JAVELIN Bladder 100



1L, first line; BSC, best supportive care; CR, complete response; CT, chemotherapy; IO, immunotherapy; IV, intravenous; OR, objective response; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PRO, patient-reported outcomes; Q2W, every 2 weeks; SD, stable disease; UC, urothelial carcinoma.

11. Powles T, *et al.* ASCO 2020 (Abstract No. LBA1 – presentation); 18. Powles T, *et al.* N Engl J Med 2020;383:1218–1230.

# JAVELIN Bladder 100

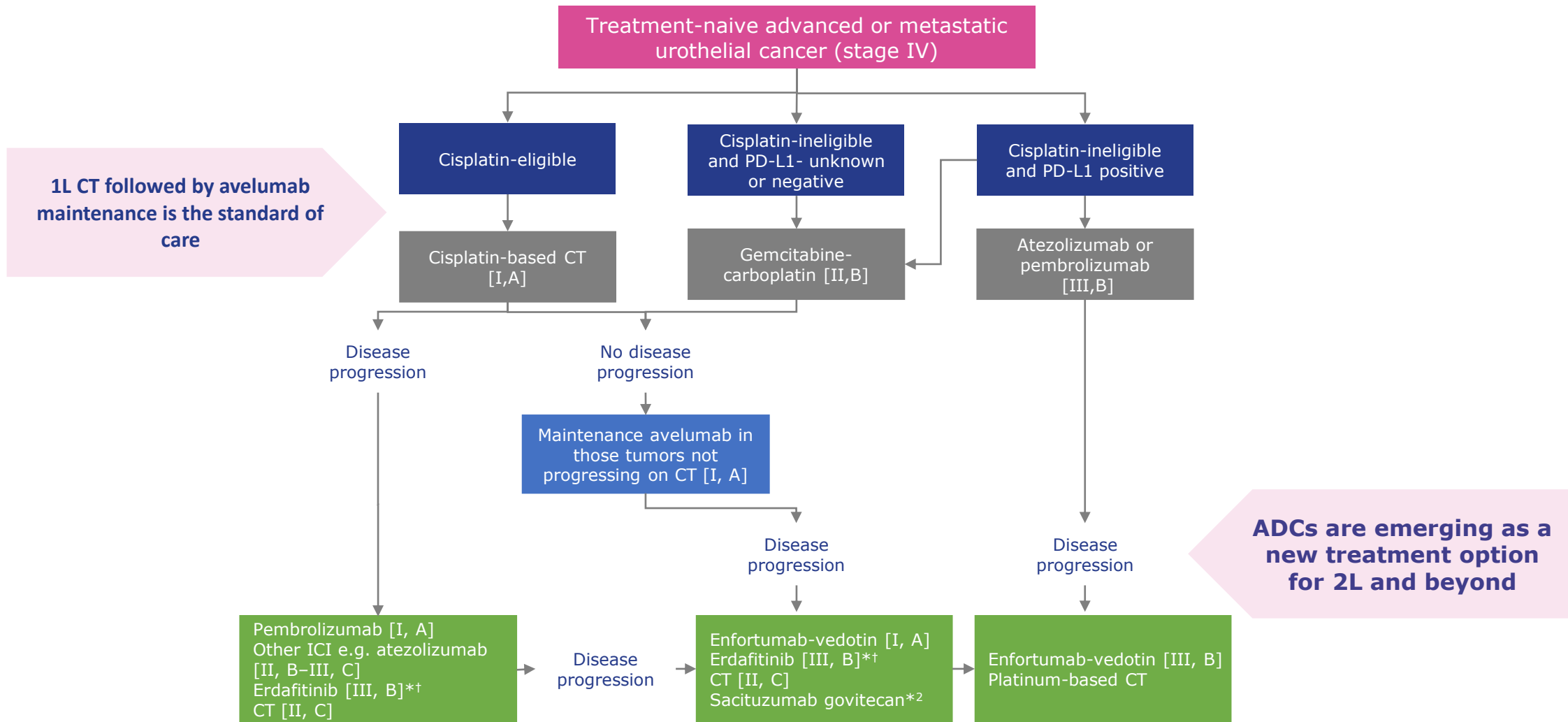


Medián celkového přežití po min. 2 letech sledování:

- u celé studiové populace 23,8 měsíce (avelumab) vs. 15,0 měsíců (BSC), HR 0,76<sup>1</sup>
- u PD-L1 pozitivní pacientů 30,9 měsíce (avelumab) vs. 18,5 měsíců (BSC), HR 0,69<sup>1</sup>

1. Powles T, Park SE, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. 2022 ASCO GU, abstract 487.

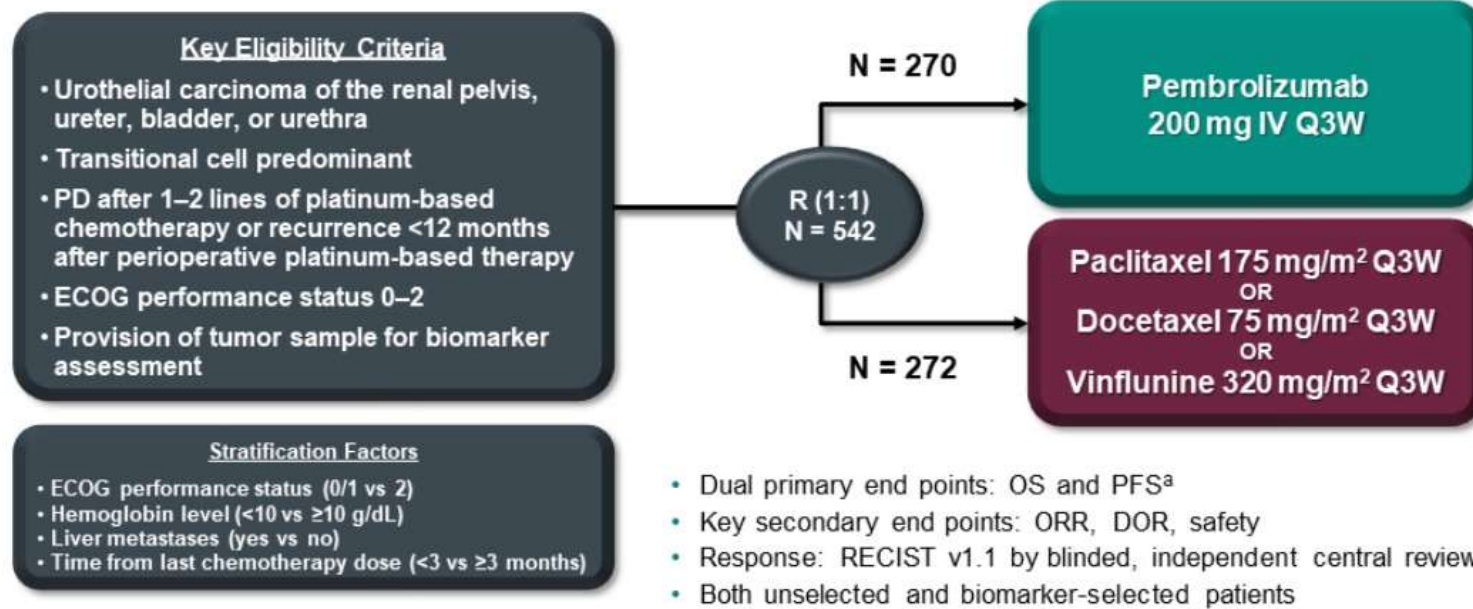
# ESMO guidelines 2022 - nový standard léčby mUC v 1.linii



# 2.linie pembrolizumab

Bellmunt KN045 ASCO-GU 2018

## KEYNOTE-045 Study Design (NCT02256436)

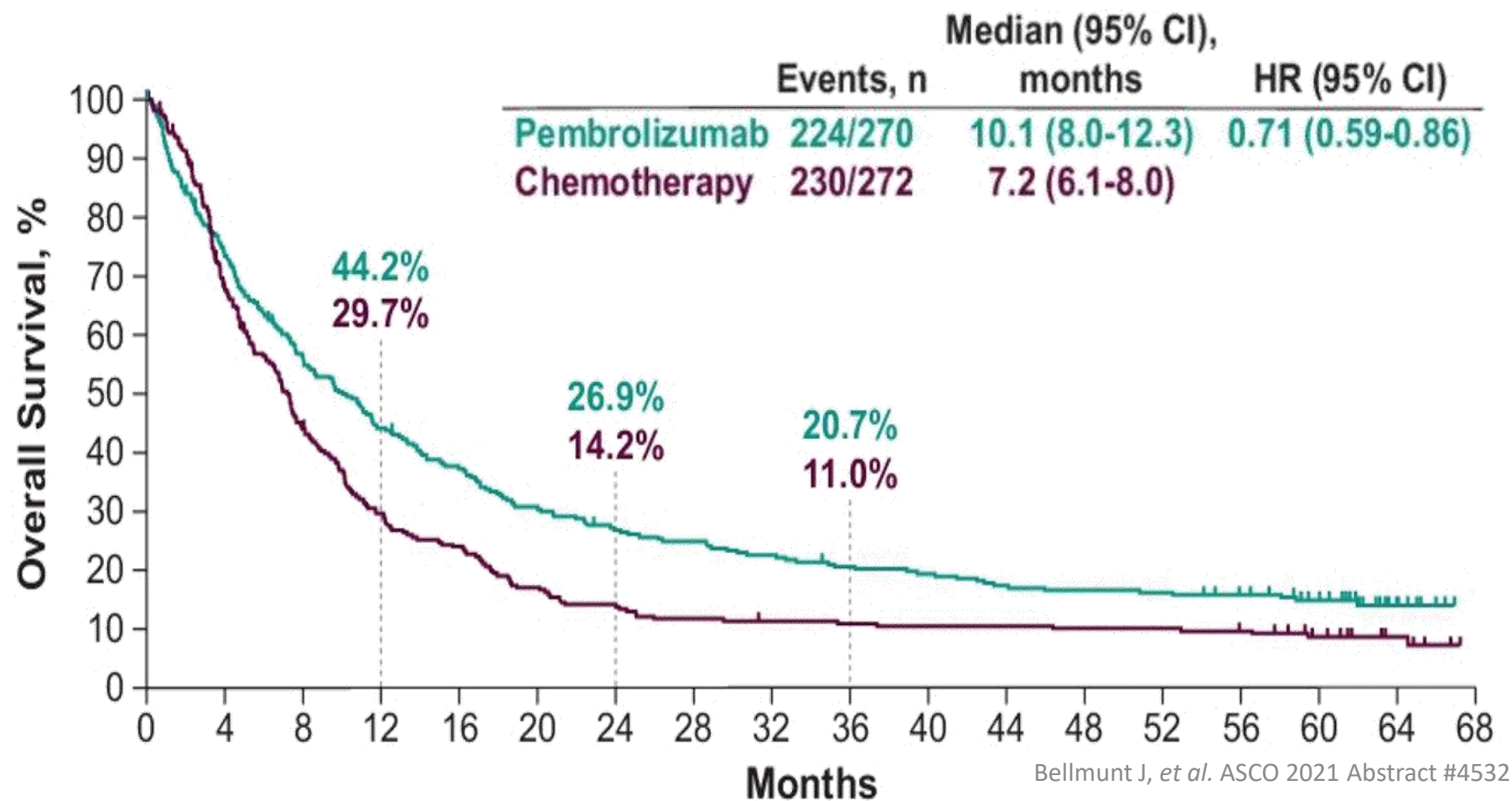


<sup>a</sup>In total ITT population and in patients with combined positive score ≥10%.

**Median Follow Up- 27.7 months**



# Keynote-045 follow-up po 5 letech



- Pembrolizumab je indikován u pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří progredují na léčbě chemoterapií s cisplatinou/karboplatinou

# Studie kombinující chemoterapii + imunoterapii

- **Keynote 361:** přidání **pembrolizumabu** v 1.linii k chemoterapii
- **IMvigor 130:** přidání **atezolizumabu** v 1.linii k chemoterapii s platinou
- **Danube:** **durvalumab (+-tremelimumab)** proti chemoterapii samotné v 1.linii léčby
- Čekáme na výsledky **Checkmate 901** (**ipi+nivo** u pacientů nevhodných pro cisplatinu a **nivo+chemo s cisplatinou** u pacientů vhodných pro cisplatinu) a **NILE** (**durvalumab, tremelimumab**)

# Zajímavé klinické studie aktuálně probíhající

- **EV-302** – 1.linie uroteliální karcinom – enfortumab-vedotin + pembrolizumab vs. cDDP/CBDCA + gemcitabine
- **MK-3475-B15** - ca močového měchýře infiltrující svalovinu, cisplatin eligible, cT2-4aN0M0 nebo cT1-T4aN1M0, perioperativní enfortumab + pembrolizumab vs. neoadjuvantní cDDP/gemcitabin
- **MK-3475-992** - uroteliální ca T2-T4a primárně indikovaný k CHRT (RCHT+-pembrolizumab)

DĚKUJI ZA POZORNOST



## INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace\*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekcí. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředlčených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (CHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 5$ . **Dávkování a způsob podání\*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování viz SmPC.** Kombinace s ipilimumabem: **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **ESCC:** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s kabozantinibem: **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. Kombinace s chemoterapií: **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, pokud je pozorován klinický přínos nebo pokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max.12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresse nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitní ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypoglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, pyrexie, edém, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypokalémie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypokalemie, zvýšení celkového bilirubinu a hypernatremie; kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) dále i hypotyreóza, závrata, artralgie, muskuloskeletální bolest a zvýšení celkového bilirubinu; kombinace s chemoterapií dále i periferní neuropatie, stomatitida, myokardiosklerotická bolest, zvýšené aminotransferázy, zvýšení celkového bilirubinu a hypernatremie; kombinace s kabozantinibem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížení tělesné hmotnosti, hypertenze, dysgeusie, závrata, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erythrodysestzie, muskuloskeletální bolest, artralgie, svalové spasmy, proteinurie, zvýšení celkového bilirubinu, hypofosfatemie, hypermagnezemie a hypernatremie. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SmPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum poslední revize textu:** květen 2023. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekcí. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** květen 2023. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem, nemalobuněčný karcinom plic v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem a karcinomem jícnu nebo GEJ v adjuvanci, a od 1. 7. 2023 i uroteliální karcinom postihující svalovinu v monoterapii k adjuvantní léčbě.

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace\*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s nivolumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředlčených dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Dávkování a způsob podání\*:** **Melanom:** Monoterapie: Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Kombinace s nivolumabem: 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **ESCC:** 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny i.v. infuzí (30 min), resp. 360 mg každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, pokud je pozorován klinický přínos nebo pokud ji pacient snáší, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšením jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilitní ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, edém, bolest; kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) dále i infekce horních cest dýchacích, anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, neutropenie, hypotyreóza, hyperglykemie, hypoglykemie, bolest hlavy, závrata, kašel, dyspnoe, artralgie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu, kreatininu, amylázy, lipázy, a dále také hyponatremie, hyperkalemie, hypokalcemie a hypomagnezemie. Další nežádoucí účinky viz SmPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** květen 2023. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem, nemalobuněčný karcinom plic v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s nivolumabem a kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, [www.bms.com/cz](http://www.bms.com/cz).

\* Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku